ISSN 2413-0346

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОФ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3_2018

Научно-практический журнал

№ 3_2018

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 лабораторией туберкулеза у детей и подростков Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России*
Борисов С.Е. *(зам. главного редактора)* – *д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*
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*
Ершов Ф.И. – *д.м.н., профессор, академик РАН, действительный член РАЕН, руководитель отдела интерферонов и лаборатории интерфероногенеза Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи*
Журавлева М.В. – *д.м.н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России», профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный специалист клинический фармаколог ДЗ г. Москвы*
Заседателев А.С. – *д.физ.-мат.н., профессор, главный научный сотрудник Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, заведующий кафедрой молекулярной и клинической биологии ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет»*
Зубань О.Н. – *д.м.н., профессор, 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*
Михайлова Н.А. – *д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» по научной работе, заведующая лабораторией протективных антигенов*
Плавунов Н.Ф. – *д.м.н., 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*
Сафонова С.Г. – *д.б.н., заведующая отделом проблем лабораторной диагностики и патоморфологии ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*
Севостьянова Т.А. – *д.м.н., зав. детским консультационно-диагностическим отделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра по педиатрии ДЗ г. Москвы*
Сельцовский П.П. – *д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России*
Сычев Д.А. – *д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по развитию и инновациям и заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*
Яблонский П.К. – *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России*
Слогоцкая Л.В. *(ответственный секретарь)* – *д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом, ученый секретарь ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Научный редактор: **Борисов С.Е.**

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

4 Экономическая эффективность диагностики латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией
М.В. Синицын, О.В. Кривцова, Е.М. Белиловский, Л.Б. Аюшеева, Е.М. Богородская

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14 Влияние сахарозы и пиридоксина гидрохлорида на токсичность изониазида в условиях острого эксперимента
К.И. Усов, Т.А. Гуськова, Г.Г. Юшков, А.А. Гущина

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ

19 Критерии оценки чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к препаратам группы фторхинолонов
Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, И.В. Перетокина, Л.Ю. Крылова, Е.Ю. Носова, А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова

26 Изучение лекарственной чувствительности медленнорастущих микобактерий вида *M. xenopi*
М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц, М.А. Краснова, К.Ю. Галкина, Л.Д. Гунтупова, А.О. Чижова, В.И. Литвинов

32 Определение пограничного значения минимальной ингибирующей концентрации бедаквилина в отношении чувствительных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* на разных питательных средах
И.В. Перетокина, Л.Ю. Крылова, С.Г. Сафонова, М.В. Макарова, Е.Ю. Носова, В.И. Литвинов

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

36 Взгляд с позиции клинической фармакологии и фармакотерапии на лечение туберкулеза. Часть 1
Н.М. Краснова, А.Ф. Кравченко, Н.С. Валь

43 Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом
Д.А. Иванова, К.Ю. Галкина, С.Е. Борисов, С.Г. Сафонова, Д.А. Кудлай

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

49 Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных с нагноительными заболеваниями легких и плевры
П.М. Ионов, А.В. Елькин, И.В. Дейнега, Г.А. Яковлев

МАТЕРИАЛЫ V ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ «Профилактическая противотуберкулезная работа в мегаполисе: объем, затраты, эффективность»

57 Выявление, диагностика, клиника и лечение больных туберкулезом
68 Туберкулез и ВИЧ-инфекция
75 Оказание противотуберкулезной помощи детям

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

80 Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией у ребенка раннего возраста: катамнестическое наблюдение
Л.Ф. Шамуратова, Т.А. Севостьянова, Е.Ю. Залетина, Ю.Ф. Влацкая

РАЗГОВОР С МЭТРОМ

87 Стиль его жизни – помогать людям. Беседа с Р.Ш. Валиевым
Диалог ведет врач и журналист Татьяна Мохрякова

ХРОНИКА

95 Протокол № 1 перевыборной конференции МОО «Московское общество фтизиатров»

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*

Журнал выходит 4 раза в год.
Подписку на журнал на территории РФ осуществляет агентство Роспечать.
Подписной индекс по каталогу на 2018 год – **70979.**
Минимальная стоимость – **600 руб.**
График выхода издания в 2018 году: **март, май, сентябрь, декабрь.**

УДК 616-039.71+338.001.36

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М.В. Синицын, О.В. Кривцова, Е.М. Белиловский, Л.Б. Аюшеева, Е.М. Богородская
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

ECONOMIC EFFICIENCY OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION DIAGNOSTICS AND CHEMOPROPHYLAXIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

M.V. Sinitsyn, O.V. Krivtsova, E.M. Belilovsky, L.B. Ayusheeva, E.M. Bogorodskaya

Проведено исследование экономической эффективности раннего выявления туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, превентивной химиотерапии (химиопрофилактики) туберкулеза в сравнении с затратами на лечение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Оценку затрат выполнили на основании расходов на лечение 179 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Расчеты затрат на профилактические меры произвели по данным о 5858 больных ВИЧ-инфекцией, обследованных в МГЦ СПИД, из них 912 получили химиопрофилактику. Для диагностики латентной туберкулезной инфекции использовали кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

В результате рассчитали средние затраты на лечение одного больного коинфекцией ВИЧ/туберкулез, которые, по оценочным данным, составили 1 342 391,77 руб., затраты на выявление туберкулеза и диагностику латентной инфекции – 2363,26 руб., на курс химиопрофилактики – 8374,36 руб. По оценочным данным, экономия при проведении профилактических мероприятий составит 189 100 772,82 руб. (67,7%) в год. Проведение скрининга на туберкулез, диагностики латентной инфекции и химиопрофилактики в 3,1 раза выгоднее, чем затраты на возможное лечение больных туберкулезом. Реальная экономия бюджета, основанная на предотвращении заболевания туберкулезом в период 2014–2017 гг. у 164 больных ВИЧ-инфекцией в г. Москве составила 134 666 286,32 руб.

Ключевые слова: *туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, диагностика, химиопрофилактика, экономическая эффективность*

The study of the economic efficiency of early detection of tuberculosis and latent tuberculosis infection, preventive chemotherapy of tuberculosis in comparison with the cost of treatment of tuberculosis with HIV infection. The cost estimate was performed on the basis of the cost of treatment of 179 patients with tuberculosis associated with HIV infection. The cost of preventive measures was calculated based on the data of 5858 HIV-infected patients examined in the Moscow city center for AIDS prevention and control, 912 of them received chemoprophylaxis. For the diagnosis of latent tuberculosis infection, a skin test with a tuberculosis recombinant allergen was used.

The result was calculated average cost of treatment of one patient co-infection HIV/tuberculosis, which according to estimates amounted to 1 342 391.77 RUB, the cost of detection of TB and diagnosis of latent infection – 2363.26 RUB, a course of chemoprophylaxis – 8374.36 RUB. According to estimates, the savings in preventive measures will be 189 100 772.82 RUB (67,7%) per year. Screening for tuberculosis, diagnosis of latent infection and chemoprophylaxis is 3.1 times more profitable than the cost of possible treatment of tuberculosis patients. The real budget savings based on the prevention of tuberculosis for 164 patients with HIV infection in the Moscow in the period 2014-2017 amounted to 134 666 286.32 RUB.

Key words: *HIV-infection, tuberculosis, latent tuberculosis infection, detection, chemoprophylaxis, economical efficiency*

Введение

Иммунологическое тестирование с целью диагностики латентной инфекции и превентивная химиотерапия (химиопрофилактика) считаются абсолютно оправданными для групп крайне высокого риска заболевания туберкулезом, к которым относятся в первую очередь лица из бациллярных контактов и больные ВИЧ-инфекцией [11, 19].

Проведение химиопрофилактики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией позволяет значительно снизить риск заболевания, особенно у лиц с латентной туберкулезной инфекцией [7, 10, 14, 17, 21]. Стоимость химиопрофилактики отличается в разных странах и зависит от используемого теста, лекарственных средств и других расходов, например, на мониторинг побочных реакций [6, 15]. Охват больных

ВИЧ-инфекцией химиопрофилактикой туберкулеза в России до последнего времени был крайне низким, в некоторых регионах химиопрофилактика вообще не проводилась, что, безусловно, отразилось на эпидемической ситуации по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции [2, 4].

Обоснование затрат на химиопрофилактику туберкулеза, проведенное в ряде стран, существенно отличается и зависит от экономической и эпидемической ситуации в регионе [13, 15, 16, 19].

Проведенные исследования демонстрируют высокую затратность химиотерапии туберкулеза для бюджета [1]. Расходы на комплексное лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза более значимы, что связано с необходимостью одновременной курации больных не только фтизиатром, но и инфекционистом, неврологом, наркологом, психиатром, психологом, клиническим фармакологом, хирургом и рядом других специалистов. На стоимость лечения влияет и обоснованное отклонение от стандартов при невозможности сформировать схему химиотерапии из-за противопоказаний или непереносимости отдельных препаратов, увеличение длительности лечения в связи с множественным поражением органов и систем, замедленной клинико-рентгенологической динамикой. Также затраты определяются проведением антиретровирусной терапии, диагностики и лечения иных вторичных и сопутствующих заболеваний, коррекцией нежелательных явлений [18].

В этой связи мероприятия по предотвращению заболевания туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией представляются более выгодными. В то же время их экономическая составляющая в Российской Федерации практически не изучена – это определило актуальность и необходимость проведения данного исследования.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования определены экономические затраты на скрининг туберкулеза, диагностику латентной инфекции и химиопрофилактику у больных ВИЧ-инфекцией, а также расходы на лечение больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Проведено моделирование эпидемической ситуации в зависимости от проведения или не проведения профилактических мер. Изучение экономической эффективности выполнили с помощью клинико-экономического анализа «затраты – выгода», с учетом необходимости лечения «условных» больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Для диагностики латентной туберкулезной инфекции использовали кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Оценку затрат проводили на основании данных кабинета профилактики и раннего выявления туберкулеза ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», развернутого на базе Московского городского центра по профилактике и борьбе со СПИДом (электронный регистр, карты амбулаторных посещений № 025). Затраты на лечение рассчитаны, исходя из информации городского электронного регистра больных туберкулезом, протоколов центральной врачебной комиссии, стационарных и амбулаторных медицинских карт больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, прошедших лечение в МНПЦ борьбы с туберкулезом. Для моделирования возможных ситуаций использовали данные по оценке заболеваемости туберкулезом различных групп больных ВИЧ-инфекцией, включая тех, кто прошел и не прошел химиопрофилактику [8]. Стоимость лекарственных средств – из информации, предоставленной централизованной аптекой МНПЦ борьбы с туберкулезом по ценам 2015 года.

Использованные в расчетах технологические карты разработаны в рамках нормирования и учета затрат на медицинские услуги, выполняемые в МНПЦ борьбы с туберкулезом. В технологическую карту включены затраты трудовых ресурсов, материальные затраты и затраты на оборудование. Кроме того, учтены накладные расходы, т.е. затраты на оплату коммунальных услуг, на содержание зданий, помещений и оборудования, на оплату труда управленческого и хозяйственного персонала в части, необходимой для осуществления данной конкретной услуги.

Затраты на лечение больных коинфекцией определены на основании данных сплошной выборки, включающей 179 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в МНПЦ борьбы с туберкулезом в 2015 году. Среди пациентов, взятых в выборку, 68,3% было впервые выявленных в 2015 г. больных, 6,1% рецидивов туберкулеза и 25,6% других больных, взятых на повторное лечение. Химиотерапию назначали в зависимости от чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [9]. В расчетах использована персонифицированная информация о режимах химиотерапии, перечне назначенных противотуберкулезных препаратов и принятых дозах из карт химиотерапии (форма № 01-ТБ/у).

Больные распределены в зависимости от наличия лекарственной устойчивости МБТ и соответственно режимам химиотерапии. Не имели множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ 116 (64,8%) больных, из них лечение проводили по I режиму химиотерапии – у 106, по II – у 10 (расчеты для них проводили совместно). Химиотерапию по IV режиму проходил 51 (28,5%) больной с МЛУ МБТ, по V режиму – 12 (6,7%) пациентов с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

В обеих группах имело место вынужденное включение в режим химиотерапии препаратов резервного ряда, что было обусловлено невозможностью формирования полноценной схемы лечения в связи с непереносимостью или противопоказаниями к назначению препаратов основного ряда, эти

дополнительные затраты включены в расчеты. Стоимость использованных противотуберкулезных препаратов учитывали по состоянию на 31.12.2015 г., исходя из средней стоимости их поставки, рассчитанной по данным централизованной аптеки МНПЦ борьбы с туберкулезом. Расчет средней цены дозы был выполнен для каждого отдельного препарата с учетом использования упаковок, имеющих различную дозировку. Исходя из средней цены дозы и данных о примененном режиме, произведен расчет стоимости медикаментов для каждого больного. Затем для каждого режима химиотерапии отдельно и для всех режимов в совокупности получены усредненные затраты на лечение больного коинфекцией ВИЧ/туберкулез.

Из расчета на один курс стационарного лечения также определены следующие затраты: на оплату труда медицинского персонала, непосредственно занятого оказанием услуги (лечение больных), на проведение обследований и исследований (лабораторные и инструментальные, включая дорогостоящие, такие как рентгеновская компьютерная томография), на немедицинские расходы (накладные расходы) за период нахождения больного в стационаре. Эту часть затрат рассчитывали, исходя из немедицинских затрат на 1 койко-день.

Стоимость обследований была взята в соответствии с технологическими картами перечисленных услуг, рассчитанных планово-экономическим отделом МНПЦ борьбы с туберкулезом в 2016 году. В стоимость услуги включены: а) затраты на оплату труда основного персонала, б) затраты на приобретение расходных материалов, в) затраты на амортизацию оборудования и г) накладные расходы, связанные с выполнением конкретного обследования или исследования.

В расчеты общих затрат на лечение не включали стоимость препаратов для антиретровирусной терапии, так как обеспечение ими больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез проводилось за счет средств МГЦ СПИД. Учтены затраты на лечение в стационаре других вторичных заболеваний, что было оценено на основе данных о 242 случаях развития оппортунистических инфекций у 116 включенных в исследование больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, потребовавшие терапии. Включили в стоимость лечения расходы на лечение грибковых поражений органов желудочно-кишечного тракта, пневмоцистной пневмонии, церебрального токсоплазмоза, криптококкового менингита, цитомегаловирусной инфекции, герпетической инфекции.

Также рассчитывали расходы на амбулаторное лечение на фазе продолжения химиотерапии, длительность которой составляет 18 месяцев для IV и V режимов и до 9 месяцев – для случаев заболевания туберкулезом без МЛУ МБТ [9]. Эти затраты включали: а) стоимость противотуберкулезных препаратов, б) заработную плату, рассчитываемую с учетом кратности визитов к врачу, в) стоимость обследований, г) немедицинские расходы с учетом частоты визитов 1 раз в 10 дней.

Методика оценки затрат на выявление туберкулеза, диагностику латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактику основана на данных о 5858 больных ВИЧ-инфекцией, которых наблюдали в кабинете профилактики и раннего выявления туберкулеза в МГЦ СПИД в 2015 г. Всем провели скрининговое обследование на туберкулез, иммунологическое тестирование с целью диагностики латентной туберкулезной инфекции и 912 из них назначили химиопрофилактику.

В расчеты включили прием врача-фтизиатра, стоимость и постановку теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, проведение флюорографии и повторный прием врачом-фтизиатром. Иммунологическое тестирование, флюорографическое обследование и прием врача учитывали для всех пациентов. Также учтены дополнительные расходы, связанные с тем, что, согласно проведенной оценке, 10% пациентов в связи с низким иммунным статусом проходили компьютерную томографию для исключения активного туберкулеза.

При расчете затрат на химиопрофилактику использовали данные о схемах приема противотуберкулезных препаратов (ПТП), назначенных указанным больным ВИЧ-инфекцией в усредненных суточных дозах [3, 6]. Профилактическое лечение изониазидом в дозе 0,3 г в течение 6 мес. проведено 155 больным ВИЧ-инфекцией, изониазидом в дозе 0,6 г в сочетании с пиразинамидом в дозе 1,5 г в течение 3 мес. – 384, изониазидом в дозе 0,6 г в сочетании с этамбутолом в дозе 1,6 г в течение 3 мес. – 281 и изониазидом в дозе 0,3 г в сочетании с рифампицином в дозе 0,6 г в течение 3 мес. – 92; также учитывали необходимость мониторинга нежелательных реакций.

Оплата труда основного персонала состояла из затрат времени на одного пациента и средней заработной платы задействованного персонала (врача, среднего медицинского персонала и младшего медицинского персонала) с учетом начислений на оплату труда и кратности посещений. Накладные расходы включают затраты на оплату коммунальных услуг, на содержание зданий, помещений и оборудования, на оплату труда управленческого и хозяйственного персонала в части проведения данных мероприятий, необходимых для осуществления данной конкретной услуги.

Для сравнения затрат проведено математическое моделирование ситуации в зависимости от проведения (или не проведения) профилактических мер с учетом возможного увеличения числа больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез и необходимости их лечения. Модель основана на данных по обследованию в течение года в Кабинете профилактики и раннего выявления туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией, экспертных мнениях о развитии эпидемической ситуации, результатах собственных расчетов [5, 9, 19]. Условием модели стала ситуация отсутствия скрининга на туберкулез, диагностики латентной туберкулезной инфекции и отсутствие химиопрофилактики туберкулеза у 7000 «условных» пациентов, с учетом возможного риска

Таблица 1. Оценка затрат на курс лечения больного коинфекцией ВИЧ/туберкулез (стационарный этап)

Режим химиотерапии	Длительность лечения (дни)	Число больных	Общая сумма затрат на ПТП (руб.)	Сумма затрат на один курс (в рублях):					
				ПТП	оплата труда основного персонала	обследования*	немедицинские расходы	всего	
								без учета затрат на лечение вторичных инфекций	с учетом лечения вторичных инфекций
I и II	90	116	9 553 754,06	82 359,95	81 480,60	50 758,93	102 906,00	312 891,03	334 456,91
IV	240	51	37 873 044,56	742 608,72	217 281,60	110 253,00	274 416,00	1 334 536,32	1 427 953,86
V	240	12	16 235 892,78	1 352 991,06	217 281,60	110 253,00	274 416,00	1 944 918,66	2 081 062,97
Всего		179	63 662 691,39						
В среднем**				355 657,49	129 276,48	71 698,18	163 269,85	713 384,00	763 320,88

Примечания: * Включены рентгенологические, лабораторные, инструментальные методы обследования; кратность установлена в соответствии с клиническими рекомендациями [9].
** Средневзвешенная величина с учетом числа пациентов, взятых на различные режимы лечения.

заболевания в зависимости от рассчитанной заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией.

Статистическую обработку проводили при помощи Epi Info™7.1.4.0 [12].

Результаты исследования и обсуждение

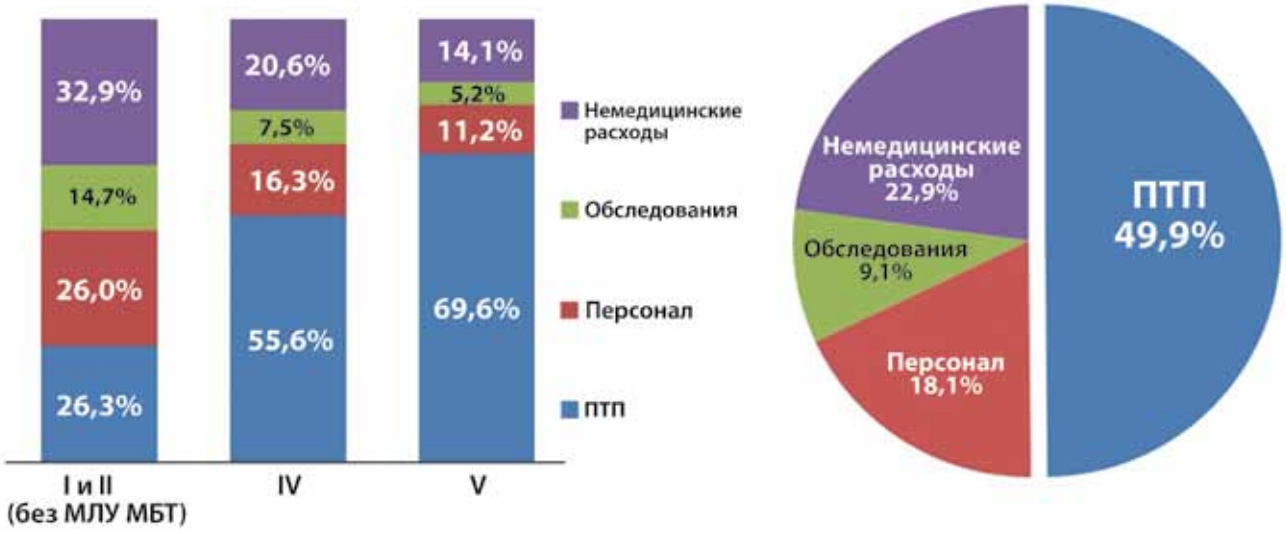
Оценка затрат на лечение больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез.

Согласно проведенной оценке, затраты на курс стационарного лечения (фаза интенсивной химиотерапии) оказались равны 713 384 руб. на одного больного. По отдельным режимам лечения: 312 891,03 руб. – для проведения химиотерапии больным без МЛУ МБТ, 1 334 536,32 руб. – для IV режима и 1 944 918,66 руб. – для V режима (табл. 1).

Стоимость затрат на противотуберкулезные препараты при лечении больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез с МЛУ и ШЛУ МБТ превышала стоимость препаратов для лечения больных без МЛУ в 9 и 16,4 раза соответственно (742 609, 1 352 991 и 82 360 руб.). Получены данные, что для больных ВИЧ/туберкулез практически половину затрат (49,9%) стационарного лечения составляют расходы на противотуберкулезные препараты (рис. 1).

Затраты на лечение оппортунистических заболеваний на один случай лечения туберкулеза составили 18 345,56 руб. В среднем общие затраты на медикаменты для лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с учетом лечения оппортунистических инфекций возрастают на 6,5 %.

С учетом полученных данных была рассчитана средняя стоимость стационарного лечения по каждому режиму химиотерапии туберкулеза с учетом затрат на лечение оппортунистических инфекций. В целом усредненная стоимость одного курса лечения составила 763 320,88 руб. (334 793,41 руб. – режим лечения больных без МЛУ МБТ, 1 427 953,86 – IV режим химиотерапии и 2 081 062,97 руб. – V режим химиотерапии).



а) для различных режимов химиотерапии *б) в среднем для всех режимов химиотерапии*

Рис. 1. Структура затрат на стационарное лечение больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез без учета стоимости лечения оппортунистических инфекций (оценка на основе данных МНПЦ борьбы с туберкулезом)

Таблица 2. Оценка затрат на лечение больного коинфекцией ВИЧ/туберкулез (амбулаторный этап)

Режим химиотерапии	Длительность лечения (дни)	Число больных	Общая сумма затрат на ПТП (руб.)	Сумма затрат на один курс (в рублях):				
				ПТП	оплата труда основного персонала	обследования*	немедицинские расходы	всего
I и II	270	116	25 707 346,29	221 615,05	15 277,14	79 280,00	321,58	316 493,77
IV	540	51	42 458 608,25	832 521,73	30 554,28	193 990,00	643,16	1 057 709,17
V	540	12	10 294 994,61	857 916,22	30 554,28	193 990,00	643,16	1 083 103,66
Всего	179	78 460 949,15						
В среднем**				438 329,32	20 654,01	119 652,79	434,76	579 070,89

Примечания: * Включены рентгенологические, лабораторные, инструментальные методы обследования, кратность установлена в соответствии с клиническими рекомендациями [9].
** Средневзвешенная величина с учетом числа пациентов, взятых на различные режимы лечения.

Таблица 3. Оценка общих затрат на лечение одного больного коинфекцией ВИЧ/туберкулез (в рублях)

Режим химиотерапии	Число больных (n = 179)	Продолжительность лечения (дни):			Стоимость этапов лечения:				Общая стоимость лечения:			
					стационарного этапа		амбулаторного этапа				Доля в общей стоимости (%):	
		стационарный этап	амбулаторный этап	всего	всего*	в т. ч. затраты на медикаменты	всего*	в т. ч. затраты на медикаменты	всего*	в т. ч. затраты на медикаменты	затраты на медикаменты	затраты на амбулаторную помощь
I и II	116	90	270	360	334 793,41	82 359,95	316 493,77	221 615,05	651 287,18	303 975,00	46,7	48,6
IV	51	240	540	780	1 427 953,86	742 608,72	1 057 709,17	832 521,73	2 485 663,03	1 575 130,45	63,4	42,6
V	12	240	540	780	2 081 062,97	1 352 991,06	1 083 103,66	857 916,22	3 164 166,63	2 210 907,28	69,9	34,2
В среднем**					763 320,88	355 657,49	579 070,89	438 329,32	1 342 391,77	793 986,82	59,2	43,1

Примечания: * С учетом вторичных инфекций.
** Средневзвешенная величина с учетом числа пациентов, получивших различные режимы лечения.

Необходимо отметить, что высокая стоимость лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез на стационарном этапе зависит прежде всего не от затрат на терапию и профилактику оппортунистических инфекций, а связана с химиотерапией туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ. Затраты на 1 курс лечения больных ВИЧ/туберкулез по IV режиму в 4,3 раза больше, чем больных коинфекцией без МЛУ МБТ, а лечение V режимом (больные с ШЛУ) дороже в 6,2 раза (рис. 2). При этом лечение по V режиму было в 1,5 раза дороже, чем по IV режиму химиотерапии.

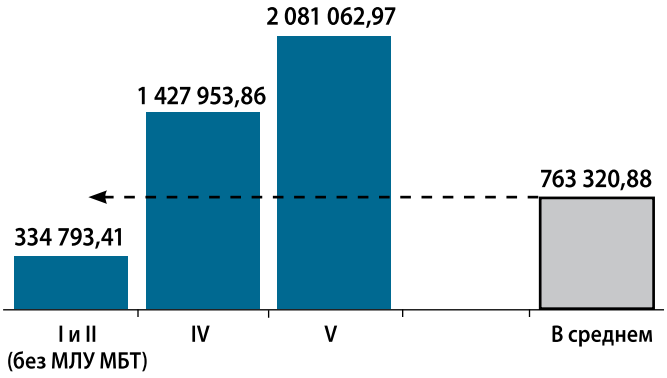


Рис. 2. Оценка стоимости курса стационарного лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез по различным режимам химиотерапии с учетом лечения вторичных заболеваний (в рублях)

Для получения полной стоимости лечения, помимо затрат на лечение в стационаре, были рассчитаны затраты на амбулаторном этапе (табл. 2). Согласно полученным данным, средняя стоимость одного курса химиотерапии на амбулаторном этапе составила в целом 579 070,89 руб. При этом курс лечения больного туберкулезом без МЛУ МБТ на амбулаторном этапе обходится в 316 493,77 руб., курс лечения по IV режиму – 1 057 709,17 руб. и курс лечения по V режиму химиотерапии – 1 083 103,66 руб. (рис. 3). На амбулаторном этапе доля затрат на лекарства была также высока, вне зависимости от режима – 70–80% (в среднем – 75,7%).

Таким образом, общие усредненные затраты на лечение одного больного коинфекцией ВИЧ/туберкулез, включая затраты на проведение фазы интенсивной химиотерапии в стационаре и амбулаторной фазы лечения, составили 1 342 391,77 руб. Средняя стоимость лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез без МЛУ МБТ составила 651 287,18 руб., больных по IV режиму химиотерапии (с МЛУ МБТ) – 2 485 663,03 руб., или в 3,8 раза больше, чем лечение больных без МЛУ МБТ, а по V режиму (для больных с ШЛУ МБТ) – 3 164 166,63 руб., или в 4,9 раза больше, чем лечение больных без МЛУ МБТ (табл. 3, рис. 4).

Основной статьей расходов, равной 60%, были затраты на ПТП, что получено при расчете средневзвешенной величины по отношению к различным режимам. Эта доля меньше половины при лечении больных туберкулезом без МЛУ МБТ (46,7%) и

Таблица 4. Средние затраты на обследование одного пациента, включая диагностику латентной туберкулезной инфекции с помощью теста с АТР (в рублях)

Тест с АТР	Компьютерная томография	Флюорография	Оплата труда основного персонала	Накладные расходы	Всего
720,00	594,00*	206,36	754,43	88,47	2 363,26

Примечание: * Компьютерную томографию, по данным Кабинета профилактики и раннего выявления туберкулеза, выполняли в 10% случаев.

Таблица 5. Оценка затрат на химиопрофилактику туберкулеза

Режимы химиопрофилактики	Средние затраты на один курс (в рублях)				
	Препараты	Мониторинг биохимии крови	Оплата труда основного персонала	Накладные расходы	Всего
Изониазид 0,3 г в сутки – 6 мес.	927,45	2699,40	6789,96	625,01	11 041,82
Изониазид 0,6 г + пиразинамид 1,5 г в сутки – 3 мес.	1778,29	1349,70	3394,98	234,83	6757,80
Изониазид 0,6 г + этамбутол 1,2 г в сутки – 3 мес.	1866,04	1349,70	3394,98	396,64	7007,36
Изониазид 0,3 + рифампицин 0,6 г в сутки – 3 мес.	9220,37	1349,70	3394,98	837,90	14 802,95
Средние затраты*	2411,45	1579,09	3971,98	411,84	8374,36

Примечание: * С учетом доли пациентов, для которых применялся каждый из режимов химиопрофилактики.

почти 70% – при лечении V режимом (69,9%). Доля затрат на проведение амбулаторного этапа лечения менялась от 34,2% для V режима до 48,6% – для режимов лечения больных без МЛУ.

Оценка затрат на выявление туберкулеза, диагностику латентной туберкулезной инфекции и проведение химиопрофилактики туберкулеза.

Затраты на выявление туберкулеза, иммунологическое тестирование с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) составили 2 363,26 руб. на одного пациента. Эти затраты включали стоимость теста, флюорографического обследования, у ряда больных – компьютерной томографии, оплату труда основного персонала и накладные расходы (табл. 4).

Стоимость препаратов для химиопрофилактики в среднем на один курс составила 2 184,02 руб. С учетом затрат на мониторинг нежелательных реакций (гепатотоксичность), оплату труда основного персонала и накладных расходов, общие усредненные затраты на один курс химиопрофилактики туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией составили 8 374,36 руб. (табл. 5).

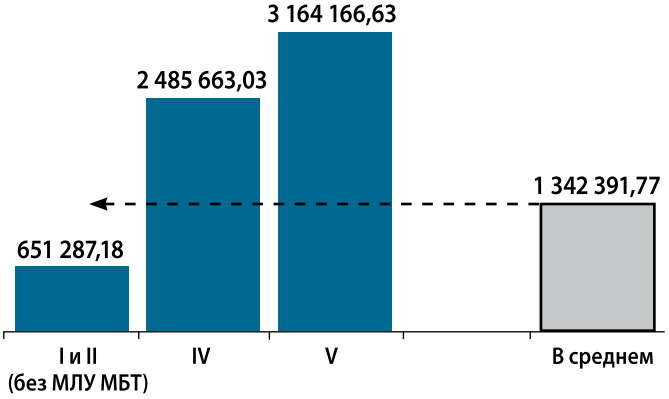
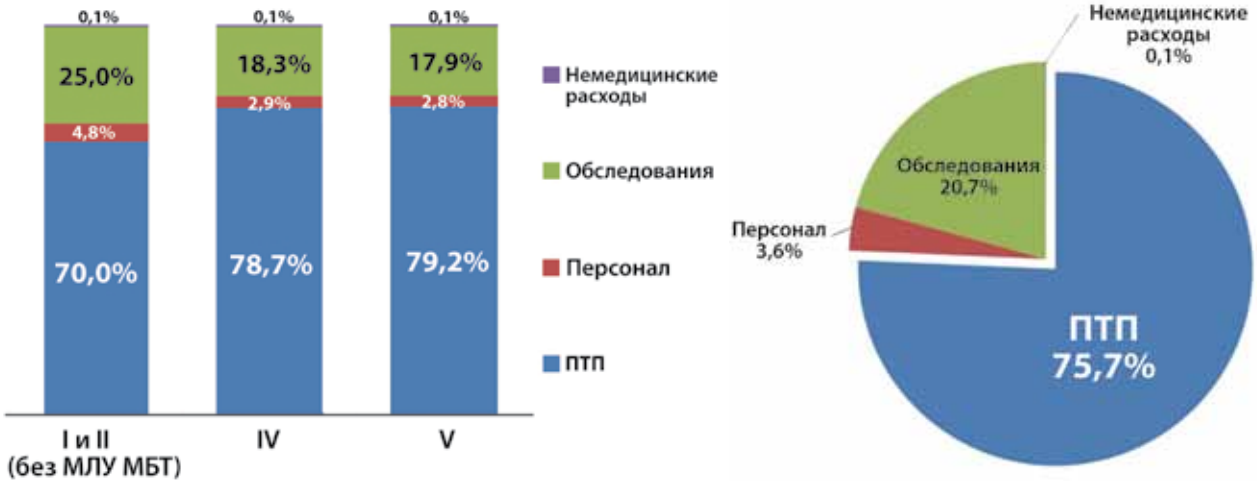


Рис. 4. Оценка суммарной стоимости одного курса стационарного и амбулаторного лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез с учетом лечения вторичных заболеваний при различных режимах химиотерапии (в рублях)



а) для различных режимов химиотерапии

б) в среднем для всех режимов химиотерапии

Рис. 3. Структура затрат на амбулаторное лечение больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез (оценка на основе данных МНПЦ борьбы с туберкулезом)

Таблица 6. Годовые затраты (в рублях) при проведении или отсутствии мероприятий по раннему выявлению и химиопрофилактике туберкулеза (моделирование эпидемической ситуации)

Мероприятия	Число пациентов			Стоимость на одного пациента (руб.)	Общие затраты (руб.)
Затраты на мероприятия по профилактике и раннему выявлению туберкулеза					
Выявление туберкулеза и диагностика ЛТИ	7000			2363,26	16 542 820,00
Проведение химиопрофилактики туберкулеза	1200			8374,36	10 049 232,00
Затраты на лечение больных туберкулезом при профилактических мероприятиях					
Больные ВИЧ-инфекцией:	Число больных ВИЧ+	Заболеваемость ТБ	Число заболевших ТБ	Стоимость лечения одного больного туберкулезом	Затраты на лечение всех больных туберкулезом
прошедшие ХП в текущем году	1200	228	2,7	1 342 391,77	3 624 457,78
прошедшие ХП в прошлом году	1200	228	2,7		3 624 457,78
не прошедшие ХП $CD4^+ < 350$ кл/мм^3	800	2491	19,9		26 740 444,00
не прошедшие ХП $CD4^+ \geq 350$ кл/мм^3	3800	579	22		29 535 304,00
Всего лечение ТБ	7000	–	47,3		63 524 663,34
Всего затраты на профилактические меры и лечение туберкулеза					**90 116 715, 34**
Затраты на лечение больных туберкулезом при отсутствии мероприятий по профилактике и выявлению туберкулеза					
Больные ВИЧ-инфекцией	7000	1486	208	1 342 391,77	279 217 488, 16
Экономия бюджета					**189 100 772,82**

Примечание: ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция, ТБ – туберкулез, ХП – химиопрофилактика туберкулеза.

Оценка затрат на лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с расходами на раннее его выявление и химиопрофилактику.

В рамках проведенного исследования разработана методика оценки экономических затрат на лечение больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией в сравнении с мероприятиями по раннему выявлению и химиопрофилактике туберкулеза.

Проведено моделирование эпидемической ситуации по двум возможным сценариям и, соответственно, затрат – при наличии и отсутствии вмешивающегося фактора в виде профилактических мероприятий (табл. 6).

На протяжении последних трех лет порядка 7000 больных ВИЧ-инфекцией проходили обследование в Кабинете профилактики и раннего выявления туберкулеза в МГЦ СПИД, из них около 1200 пациентам проводили химиопрофилактику туберкулеза. В случае отсутствия профилактической работы из этих 7000 могли заболеть 104 человека, поскольку заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в г. Москве при отсутствии химиопрофилактики равна 1316 на 100 тыс., согласно проведенным ранее расчетам [8].

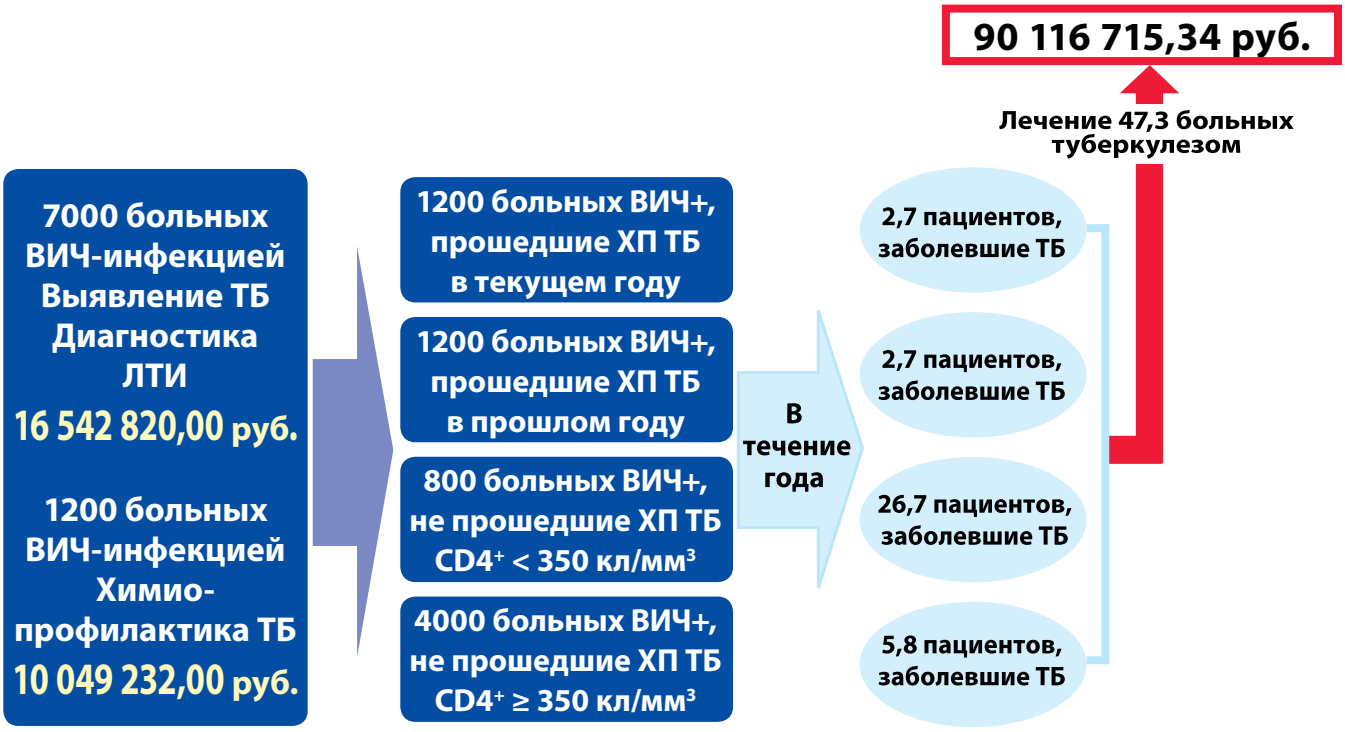
Согласно принятому экспертному мнению в течение года каждый из больных мог заразить до 10–15 человек, которые впоследствии имеют крайне высокий риск заболевания [4, 5, 19, 20]. Учитывая доступность медицинской помощи в Москве и низкую распространенность туберкулезной инфекции, предположим, что в ближайший год из зараженных заболеет только один человек. В этом случае потребуется проведение лечения удвоенного числа больных (208 чел.), на что необходимо будет потратить 279 217 488, 16 руб. (рис. 5а).

В случае проведения работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией из 7000 больных потребуется выполнение химиопрофилактики в текущем году 1200 пациентам, и тому же числу пациентов (1200) она проведена в предыдущем году. Среди каждой группы из 1200 пациентов может быть зарегистрировано 2,7 случая заболевания туберкулезом (по расчетным данным, заболеваемость больных ВИЧ-инфекцией, прошедших химиопрофилактику, равна 228 на 100 тыс.) [8].

Учитывая 75%-ный охват химиопрофилактикой лиц, кому она показана (а это в основном пациенты, имеющие уровень $CD4^+$ лимфоцитов не более 350 кл/мм^3), можно посчитать, что их число будет равно 800 (не прошедшие в текущем и в прошлом годах). Учитывая, что заболеваемость туберкулезом больных с низким иммунным статусом равна 2490 на 100 тыс., из этих 800 больных заболеют 19,9 человек. Оставшиеся 3800 пациентов с высоким иммунным статусом заболевают туберкулезом с частотой 579 на 100 тыс. (расчетные данные), следовательно, из этих лиц в течение года заболеет 22 человека [8].

Таким образом, в случае эффективной реализации указанных мер по профилактике и раннему выявлению туберкулеза в результате заболеет туберкулезом в течение года 47,3 больных ВИЧ-инфекцией (рис. 5б). С учетом затрат на скрининг туберкулеза и латентной инфекции (16 542 820,00 руб.) и проведение химиопрофилактики (10 049 232,00 руб.),

а) при отсутствии профилактики



б) при проведении мероприятий по профилактике

Примечание: ВИЧ+ – больной ВИЧ-инфекцией, ТБ – туберкулез, ХП – химиопрофилактика туберкулеза, ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция.
Рис. 5. Оценка затрат на противотуберкулезные мероприятия среди больных ВИЧ-инфекцией в течение года при условии проведения или при отсутствии мероприятий по профилактике и раннему выявлению туберкулеза

а также дальнейшего лечения указанных 47,3 заболевших (63 524 663,34 руб.), общая стоимость составит 90 116 715,34 руб.

Экономия составит 189 100 772,82 руб. в сравнении с 279 217 408,16 руб., требующихся для лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез (табл. 6, рис. 5).

При подсчете фактических затрат бюджета, который рассчитан на основании снижения абсолютного числа больных с 424 до 260 на протяжении четырех лет активной профилактической работы, получили также существенную экономию бюджета. В период 2014–2017 гг. не заболело туберкулезом 164 больных ВИЧ-инфекцией, а значит, не потрачено 220 152 250,28 руб. на их лечение. За этот же период в Кабинете профилактики и раннего выявления туберкулеза в МГЦ СПИД принято 22 190 больных ВИЧ-инфекцией, химиопрофилактика назначена – 3946. Затраты на обследование составили 52 440 739,4 руб. и 33 045 224,56 руб. на химиопрофилактику, всего за четыре года затраты на профилактические мероприятия составили 85 485 963,96 руб., что в 2,6 раза меньше, чем могло быть потрачено на лечение больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез при сохранении заболеваемости на прежнем уровне без учета неизбежного дальнейшего ее роста, экономия бюджета 134 666 286,32 руб. (61,2%).

Также экономия складывается из цепочки дальнейших нереализованных затрат на лечение больных, которые не заразились туберкулезом, потому что стало меньше источников инфекции в городе, на обследование и химиопрофилактику контактных лиц с больными туберкулезом, которые ими не стали, на социальное обслуживание больных туберкулезом, которые не смогли излечиться и инвалидизировались, но не стали инвалидами. Сохраненные жизни пациентов будут способствовать увеличению экономического благополучия страны.

Заключение

Изучение экономической эффективности профилактики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией продемонстрировало существенную выгоду для бюджета в сравнении с затратами на лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Высокая стоимость лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез зависит прежде всего не от затрат на терапию и профилактику оппортунистических инфекций, а связана с химиотерапией туберкулеза.

Средние затраты на лечение одного больного коинфекцией ВИЧ/туберкулез (фаза интенсивной химиотерапии – стационарно и фаза продолжения – амбулаторно), по оценочным данным, составили 1 342 391,77 руб. Оценка стоимости профилактических мероприятий показала, что затраты на скрининг туберкулеза и латентной инфекции у одного больного ВИЧ-инфекцией составили 2 363,26 руб., на курс химиопрофилактики – 8 374,36 руб.

При изучении экономической эффективности мероприятий по профилактике туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией экономия бюджета составила 189 100 772,82 руб. (67,7%) в год. Проведение систематического обследования, диагностики латентной инфекции и химиопрофилактики туберкулеза обходятся бюджету в 3,1 раза дешевле, чем затраты на возможное лечение больных.

Литература

1. *Богородская Е.М., Алексеева В.М., Агапова В.А. Влияние дополнительной социальной помощи впервые выявленным больным туберкулезом легких на экономическую эффективность противотуберкулезной химиотерапии // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 2. – С. 18-23.*
2. *Нечаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. – 2017. – Т. 3. – № 30. – С. 24-33.*
3. *Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы: приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 27.11.2015 г. № 1009. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=MLAW (Дата обращения 11.12.2017).*
4. *Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2016 г./ Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2017. – 294 с.*
5. *Ридер Г. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом / пер. с англ. – М.: Изд-во «Весь мир», 2001. – 192 с.*
6. *Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – Женева: ВОЗ, 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/publications/ru/ (Дата обращения 16.04.2018).*
7. *Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов. – Женева: ВОЗ, 2011. [Электронный ресурс]. URL: http://who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf (Дата обращения 16.04.2018).*
8. *Синицын М.В., Белиловский Е.М., Аюшеева Л.Б., Богородская Е.М. Эпидемиологическая эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 10-19.*
9. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания / Российское общество фтизиатров. – 2014. – 43 с. [Электронный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec3.pdf (Дата обращения 16.04.2018).*
10. *Akolo C., Adetifa I., Shepperd S., Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 20. – N. 1. – P. CD000171. [Электронный ресурс]. URL: http://www.cochrane.org (Дата обращения 11.05.2018).*
11. *Diel R. Nienhaus A., Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 465-473.*
12. *Epi Info™ Help Desk Centers for Disease Control and Prevention. [Электронный ресурс]. URL: http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/ (Дата обращения 16.04.2018).*
13. *Erkens C.G.M., Slump E., Verhagen M. et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands // Eur. Resp. J. – 2016. – Vol. 47. – N. 5. – P. 1492-1501.*
14. *Getahun H., Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: The epidemiology and the response // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 201-207.*
15. *Getahun H., Matteelli A., Abubakar I. et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries // Eur. Resp. J. – 2015. – Vol. 46. – N. 6. – P. 1563-1576.*
16. *Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E. et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2127–2135.*

17. Goluba J.E., Pronykc P., Mohapie L. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – N. 5. – P. 631-636.

18. Khan F.A., Minion J., Pai M. et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: A systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 1288-1299.

19. Linas B.P., Wong A.Y., Freedberg K.A., Horsburgh C.R. Jr. Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 184. – N. 5. – P. 590-601.

20. Trauer J.M., Moyo N., Tay E.L. et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection…15%? // Chest. – 2016. – Vol. 149. – P. 516-525.

21. Woldehanna S., Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Vol. 1. – P. CD000171. [Электронный ресурс]. URL: http://www.cochrane.org (Дата обращения 11.15.2018).

Сведения об авторах

Синицын Михаил Валерьевич *– заместитель директора по научной и организационно-методической работе 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. +7 (499) 268-27-46
e-mail: msinitsyn@mail.ru

Кривцова Ольга Вячеславовна *– заместитель директора по экономическим вопросам 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 (918) 533-37-98
e-mail: olgavkk@mail.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

Аюшеева Лидия Булатовна *– заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами сочетанной ВИЧ/туберкулез 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
Тел. + 7 (499) 268-00-05
e-mail: ausheevalida64@gmail.com

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

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-00-05
e-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

УДК 57.084.1 : 615.099.092

ВЛИЯНИЕ САХАРОЗЫ И ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ТОКСИЧНОСТЬ ИЗОНИАЗИДА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

К.И. Усов[1, 2], Т.А. Гуськова[3], Г.Г. Юшков[1], А.А. Гущина[1]

INFLUENCE OF SUCROSE AND PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE ON THE TOXICITY OF ISONIAZID IN CONDITIONS OF ACUTE EXPERIMENT

K.I. Usov, T.A. Guskova, G.G. Yushkov, A.A. Gushchina

Статья содержит результаты экспериментальных токсикологических исследований чувствительности крыс к летальным дозам противотуберкулезного препарата «Изониазид» в условиях его сочетанного применения с сахарным сиропом и пиридоксина гидрохлоридом, а также после предварительного потребления подслащенной питьевой воды. Было установлено, что применение изониазида с сахаром позволило снизить токсичность изониазида и увеличить среднюю продолжительность жизни подопытных крыс.

***Ключевые слова**: летальность, выживаемость, средняя продолжительность жизни, токсичность, изониазид, противотуберкулезный препарат, глюкоза, сахароза, передозировка*

The article contains the results of experimental Toxicological studies of the sensitivity of rats to lethal doses of the TB drug «Isoniazid» in conditions of its combined use with sugar syrup and pyridoxine hydrochloride, as well as after the preliminary consumption of sweetened drinking water. It was found that the use of isoniazid with sugar reduced the toxicity of isoniazid and increase the average life expectancy of rats.

***Key words**: mortality, survival, life expectancy, toxicity, isoniazid, TB drug, glucose, sugar syrup, overdose*

Введение

Для лечения любых форм туберкулеза, в том числе и для целей фармакопрофилактики туберкулеза, уже более 60 лет фтизиатры применяют противотуберкулезный препарат первого ряда – изониазид. Применение изониазида длительное и сочетается с другими противотуберкулезными препаратами, что оказывает существенную лекарственную нагрузку на организм человека, увеличивая частоту проявлений нежелательных реакций [7].

Судороги как нежелательная реакция организма, вызванная приемом изониазида, были установлены экспериментально, при проведении токсикологических исследований изониазида на животных [5, 6], также описаны [8] клинические случаи развития судорог у пациентов с гиперчувствительностью к изониазиду при его приеме в терапевтических дозах и при преднамеренной передозировке препаратом. Инициированная приемом изониазида симптоматическая эпилепсия гипотетически может приводить к быстрому формированию энергетико-метаболического синдрома в направлении повышения потребности клеток в простых углеводах, прежде всего в обменных процессах нервных клеток, что и делает актуальным настоящее исследование, посвященное определению влияния сахарозы на токсичность изониазида.

Из истории борьбы с туберкулезом в дореволюционной России [2, 9] и медицинских руководств того времени известно, что для лечения чахотки в качестве подручных средств больному давали исландский мох, сваренный в молоке с сахаром, по полчашки каждые два-три часа, а также семена водяного укропа – три-четыре раза в день в порошках с сахаром. В современной научной литературе упоминаний об использовании сахара для лечения туберкулеза не найдено.

Цель исследования

Изучить влияние сахарозы на токсичность изониазида и пиридоксина в условиях острого токсикологического эксперимента.

[1] НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет».
[2] ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра фармакологии.
[3] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского», Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова.

Материалы и методы исследования

В экспериментах использованы нелинейные крысы-самцы с массой тела 210–230 граммов. Все животные содержались в условиях специализированной экспериментально-биологической клиники (ветеринарное удостоверение 238 № 0019883). Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными и разрешены локальным этическим комитетом [4, 5].

В экспериментах использовали препарат Изониазид® производства ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А. Семашко», г. Москва (таблетки 0,3 г) и субстанцию пиридоксина гидрохлорида производства ДСМ «Нутришнл Продактс Гмбх» (Германия); сахарозу безводную в виде порошка (ООО «Волга-хим», г. Волгоград). Все вещества животным вводили однократно, внутрижелудочно, в виде суспензии в дистиллированной воде, с помощью металлического атравматичного зонда [6].

Измерение уровня глюкозы крови (в ммоль/л) проводили животным с 10 часов утра. До проведения эксперимента накануне вечером с 19 часов животных лишали корма, оставляя лишь свободный доступ к воде. Для определения индивидуального показателя уровня глюкозы в периферической крови использовали экспресс-анализатор «Акку-Чек» (Германия). Содержание гликогена в гомогенизированных тканях печени и скелетных мышцах крыс определяли микрометодом [1] с последующим определением оптической плотности на спектрофотометре СФ-26 (Россия). Количество животных в группе определяли согласно принципам рандомизации и необходимой достаточности для проведения анализа стохастических данных определяемых показателей в условиях токсикологического эксперимента. Для обработки полученных результатов применяли методы математической статистики, реализованные в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2010, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2010 (Microsoft Co., США; правообладатель лицензии – ФГБОУ ВПО «Ангарский государственный технический университет»). Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего арифметического значения (m), достоверными считались результаты при $p \leq 0,05$, производили оценку значимости различий средних величин по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты определения содержания глюкозы в периферической крови подопытных крыс при пероральном введении им изониазида в дозе 1200 мг/кг (DL_{50} = 1233 ± 43 мг/кг [5, 6]), изониазида с пиридоксина гидрохлоридом, изониазида с сахарным сиропом представлены в таблице 1. Дозы пиридоксина гидрохлорида и сахарозы были в весовом отношении равны DL_{50} изониазида.

Таблица 1. Динамика содержания глюкозы в периферической крови крыс-самцов после однократного перорального введения изониазида, изониазида с пиридоксина гидрохлоридом и изониазида с сахарным сиропом (n = 80)

Дозы препаратов	Глюкоза, ммоль/л					Коэффициент достоверности (t)
	№ 1	После введения препаратов				
		№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	
	До введения препаратов	До наступления судорог	После первого судорожного эпизода	После третьего судорожного эпизода	За несколько минут до наступления гибели крыс	
1200 мг/кг изониазид	3,9 ± 1,2	10,3 ± 2,6*	21,0 ± 2,3* (↑)	7,2 ± 2,1	1,4 ± 0,6 (↓)	t_{1-2} = 2,3 t_{1-3} = 6,6 t_{3-4} = 4,6 t_{3-5} = 8,2
1200 мг/кг изониазид + 1200 мг/кг пиридоксина гидрохлорид	4,3 ± 0,9	10,8 ± 3,1*	19,1 ± 1,2* (↑)	3,4 ± 2,6	1,8 ± 0,8* (↓)	t_{1-2} = 2,0 t_{1-3} = 9,9 t_{3-4} = 5,5 t_{3-5} = 12,0
1200 мг/кг изониазид + сахарный сироп (1200 мг/кг сахарозы)	3,3 ± 1,3	20,2 ± 2,4* (↑)	22,2 ± 3,1* (↑)	10,9 ± 2,9*	6,8 ± 1,3#	t_{1-2} = 6,3 t_{1-3} = 5,6 t_{3-4} = 2,8 t_{3-5} = 4,6
1200 мг/кг сахароза (контрольная группа##)	4,4 ± 1,2	8,4 ± 1,4*	6,5 ± 1,9	5,1 ± 1,3	3,5 ± 1,0	t_{1-2} = 2,2 t_{1-3} = 0,4 t_{2-4} = 1,7 t_{2-5} = 2,8

Примечания: * – различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) по отношению к контрольному измерению № 1;
(↑) – гипергликемия;
(↓) – гипогликемия;
– измерение уровня глюкозы через 3 часа после введения изониазида с сахарным сиропом, выживаемость подопытных крыс составила 100%;
– в контрольной группе крыс судороги отсутствовали, уровень глюкозы крови измеряли каждые 30 мин после введения сахарозы.

Таблица 2. Содержание гликогена в гомогенизированных тканях печени и скелетных мышц крыс после полного купирования судорожного синдрома (n = 50)

Дозы вводимых препаратов	Тяжесть судорог (баллы)	Продолжительность судорожного синдрома# 00:00 – часы, минуты (*M* ± *m*)	Гликоген, мкмоль/г	
			Печень	Скелетная мышца
1200 мг/кг изониазид	5	00:26 ± 4 мин	34,0 ± 1,9*	6,5 ± 0,3*
1200 мг/кг изониазид + 1200 мг/кг пиридоксина гидрохлорид	2	01:12 ± 19 мин	49,6 ± 2,8*	8,1 ± 0,4*
1200 мг/кг изониазид + сахарный сироп (1200 мг/кг сахарозы)	1	02:03 ± 5 мин	80,2 ± 3,1*	10,1 ± 0,7
1200 мг/кг сахароза (контрольная группа)	0	отсутствие судорог	104,1 ± 2,9	12,1 ± 1,5
Фоновый контроль – интактная группа крыс			100,8 ± 3,5	11,3 ± 0,9

Примечания: # – продолжительность судорожного синдрома (фаза двигательного возбуждения [6]) – промежуток времени от момента первого симптоматического проявления судорог до их полного самопроизвольного прекращения или наступления биологической смерти подопытного животного;
* – отличие статистические достоверное при $p \leq 0,05$ по сравнению с величинами показателей, полученных у группы фонового контроля.

Динамика уровней глюкозы крови у подопытных групп крыс с введением им DL_{50} изониазида и изониазида с пиридоксина гидрохлоридом имела однонаправленный характер изменений и проявлялась повышением концентрации глюкозы, развитием гипергликемии с последующим ее быстрым снижением и развитием гипогликемии с переходом в состояние гипогликемической комы. У интактных крыс уровень глюкозы крови находился в пределах от 3,1 до 5,4 ммоль/л, что согласуется с данными [3] о физиологической норме диапазона концентрации глюкозы в крови у лабораторных крыс. В 30% случаев наступление биологической смерти подопытных крыс происходило в состоянии гипогликемической комы, вызванной введением изониазида, в остальных случаях смерть наступала в состоянии судорог, оцениваемых в 5 баллов по шкале Мареша [6]. О коматозном состоянии крыс судили по отсутствию рефлекторных реакций животного на наносимые звуковые и болевые раздражения, при этом глазные щели крыс были закрыты, дыхание определялось визуально (наличие глубоких дыхательных движений), уровень глюкозы крови был минимален (табл. 1, измерение № 5). Тяжесть и продолжительность судорог, эпистатуса были определяющими в развитии лекарственно-индуцированной гепато- и миогликопении (табл. 2).

В подопытной группе крыс с введением изониазида с сахаром гипергликемия не сменялась развитием гипогликемии, наблюдали лишь снижение уровня глюкозы до диапазонов физиологической нормы (5,8 ± 1,4 ммоль/л – в опытной группе, через 4 часа после введения препаратов, 4,6 ± 1,6 ммоль/л – в интактной контрольной группе). Было установлено, что опасность наступления биологической смерти и развитие гипогликемической комы могут возникнуть не только при критически

Таблица 3. Летальность, выживаемость, тяжесть судорог, средняя продолжительность жизни крыс (СПЖ) после введения изониазида, пиридоксина гидрохлорида и сахарозы в условиях острого опыта с учетом продолжительности пищевой депривации крыс (n = 210)

Дозы вводимых препаратов	**Летальность#**	**Выживаемость (%)**	**Тяжесть судорог (баллы)**	**СПЖ##, 00:00 – часы, минуты (*M* ± *m*)**
1200 мг/кг изониазид*	15/30	50,0	5	00:42 ± 9 мин (1)
1200 мг/кг изониазид**	8/30	73,3	3	03:19 ± 21 мин (2)
1200 мг/кг изониазид + 1200 мг/кг пиридоксина гидрохлорид*	7/30	76,7	2	02:33 ± 17 мин (3)
1200 мг/кг изониазид + 1200 мг/кг пиридоксина гидрохлорид**	3/30	90,0	1	07:42 ± 108 мин (4)
1200 мг/кг изониазид + сахарный сироп (1200 мг/кг сахарозы)*	0/30	100,0	1	отсутствие летальности
1200 мг/кг изониазид + сахарный сироп (1200 мг/кг сахарозы)**	0/30	100,0	0	отсутствие летальности
Коэффициент достоверности между подопытными группами (t)				$t_{1-2} = 6,9$; $t_{3-4} = 2,8$

Примечания: * – лишение корма животных за 14 час до введения препаратов;
** – лишение корма животных за 1 час до введения препаратов;
# – в числителе указано число погибших животных, в знаменателе – общее количество животных в группе,
– СПЖ – средняя продолжительность жизни погибших крыс после введения среднесмертельной дозы изониазида.

низком количестве глюкозы в крови, но и при резком скачке исследуемого показателя при переходе из состояния гипергликемии в состояние гипогликемии. Тяжесть проявления судорог у подопытных крыс, получавших изониазид с сахаром, была равна 1 баллу по шкале Мареша [6], а выживаемость крыс составила 100%.

Введение крысам только пиридоксина гидрохлорида (в дозе 1200 мг/кг) не приводило к статистически значимому изменению уровня глюкозы крови, а также к изменению уровня гликогена в печени и скелетных мышцах по сравнению с данными, полученными в контрольной группе интактных крыс, что свидетельствовало об отсутствии влияния пиридоксина гидрохлорида в исследуемой дозе на уровень глюкозы в крови.

Применение изониазида с сахарным сиропом, изониазида с пиридоксина гидрохлоридом (в дозе 1200 мг/кг), а также в дозах, в весовом отношении равных DL_{50} изониазида, приводило к снижению чувствительности животных к изониазиду, что проявлялось отсутствием гибели крыс (для группы, получавшей изониазид с сахарным сиропом) и повышением процента выживаемости до 77% при введении препаратов крысам на фоне длительной пищевой депривации (лишение корма за 14 часов до введения препаратов) и до 90% – при введении препаратов через 1 час после последнего приема корма (для подопытной группы крыс, получавшей изониазид с пиридоксина гидрохлоридом в дозе 1200 мг/кг), снижением тяжести судорог и увеличением средней продолжительности жизни подопытных крыс (табл. 3).

Введение препаратов на голодный желудок приводило к большей их токсичности, по сравнению с введением препаратов подопытным крысам, лишенным корма за 1 час до их введения (табл. 3). Введение изониазида на голодный желудок приводило к сокращению средней продолжительности жизни подопытных крыс на 79%, а при введении в тех же условиях изониазида с пиридоксином этот показатель был равен 67%. Применение изониазида с сахарным сиропом приводило к 100% выживаемости подопытных крыс независимо от продожительности голодания животных. Одиночные миоклонические спазмы, вздрагивание ушей, головы (1 балл по шкале тяжести судорог [6]) визуально определяли только у подопытных крыс, получавших изониазид с сахаром после 14-часовой пищевой депривации (табл. 3).

Введение подопытным крысам летальных доз изониазида с сахаром позволило повысить среднесмертельную дозу изониазида [5], установленную ранее при введении изониазида без сахара, на 37% (изониазид + сахароза) и на 61% (изониазид + пиридоксина гидрохлорид + сахароза).

Таким образом, проведенные исследования установили динамику перехода уровня глюкозы в крови крыс, получивших токсическую дозу изониазида от физиологической нормы к развитию гипергликемии с последующим переходом в состояние гипогликемии.

Развитие гипергликемии при применении изониазида в летательных дозах согласуется с концепцией о «стресс-индуцированной гипергликемии», согласно которой гипергликемия рассматривается как неизбежный патологический процесс критических состояний и представляет одну из наиболее актуальных проблем современной интенсивной медицины. Результаты исследований позволили отнести выявленную гипогликемию к тяжелому побочному эффекту, проявляющемуся вследствие инициированного лекарственного стресса при моделировании передозировки изониазидом в условиях острого опыта. Быстроразвивающаяся гипогликемия на фоне приема изониазида, введенного в среднесмертельной дозе, является определяющей причиной наступления биологической смерти или наступления комы, в последующем приводящей к гибели подопытного животного.

Выводы

1. Применение сахарозы совместно с изониазидом и пиридоксина гидрохлоридом приводит к снижению токсичности указанных препаратов.
2. Прием препаратов после еды улучшает их переносимость.
3. Установленные факты могут способствовать уменьшению побочных эффектов противотуберкулезных препаратов, что в свою очередь позволит повысить эффективность химиотерапии туберкулеза легких.

Литература

1. *Акимов П.А., Орбиданс А.Г., Терёхин Г.А., Терёхина Н.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 2. – С. 15-17.*
2. *Каганович Р.Б. Из истории борьбы с туберкулезом в дореволюционной России. – М.: Изд-во Академии медицинских наук, 1952. – 318 с.*
3. *Кигель Т.В. Показатели биологической нормы лабораторных крыс. В кн. Показатели биологической нормы лабораторных животных (крыс.). – Ростов-на-Дону: РГМУ, 1978. – С. 72-73.*
4. *Усов К.И. Изучение побочных реакций препаратов изониазида и возможность их коррекции с помощью пиридоксина гидрохлорида: дис. … канд. биол. наук: 14.03.06. – Белгород, 2012 – 137 с.*
5. *Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г. Чувствительность животных различных возрастных групп к изониазиду в условиях токсикологического эксперимента // Токсикологический вестник. – 2016. – № 5. – С. 36-43.*
6. *Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г. Развитие токсикологической толерантности к изониазиду в условиях эксперимента // Токсикологический вестник. – 2017. – № 2. – С. 2-11.*

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.: «Российское общество фтизиатров», 2015. – 52 с.

8. Martinjak-Dvorsek I., Gorjup V., Horvat M., Noc M. Acute isoniazid neurotoxicity during preventive therapy // Crit. Care. Med. – 2000. – Vol. 28. – N. 2. – P. 567-568.

9. Rothman Sh.M. Living in the shadow of death: tuberculosis and the social experience of illness in American history. –N. Y.: Basic Books, 1994. – 319 p.

Сведения об авторах

***Усов Константин Ильич** – заведующий лабораторией токсикологических испытаний и исследований НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», кандидат биологический наук, доцент*

Адрес: 665835, Иркутская обл., г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2

Тел. + 7 (983) 404-26-26

e-mail: konstausov@yandex.ru

***Гуськова Татьяна Анатольевна** – ведущий научный сотрудник отдела доклинических исследований Центра трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского», заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН*

Адрес: 150010, г. Ярославль, ул. Технопарковая, д. 11/2

Тел. + 7 (910) 454-09-92

e-mail: tagus@rambler.ru

***Юшков Геннадий Георгиевич** – старший научный сотрудник лаборатории токсикологических испытаний и исследований НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», кандидат медицинских наук, доцент*

Адрес: 665835, Иркутская обл., г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2

Тел. + 7 (989) 085-32-42

e-mail: prof_ushkov@mail.ru .

***Гущина Алла Анатольевна** – главный биолог-исследователь лаборатории токсикологических испытаний и исследований НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет»*

Адрес: 665835, Иркутская обл., г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2

Тел. + 7 (902) 567-36-35

e-mail: alla_gushchina@bk.ru

УДК 579.873.21:615.015.9

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* К ПРЕПАРАТАМ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, И.В. Перетокина, Л.Ю. Крылова, Е.Ю. Носова, А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова

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

CRITERIA FOR EVALUATING THE SENSITIVITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO DRUGS OF THE FLUOROQUINOLONE GROUP

Yu. D. Mikhajlova, M.V. Makarova, I.V. Peretokina, L.Yu. Krylova, E.Yu. Nosova, A.B. Kulko, S.G. Safonova

В статье рассмотрены современные представления о принципах определения лекарственной чувствительности микроорганизмов, критериях ее оценки, применяемых в бактериологии.

Представлены данные ретроспективного анализа результатов чувствительности/устойчивости 593 штаммов M. tuberculosis к препаратам группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин), полученных с помощью автоматизированной системы Bactec™MGIT™ 960 в разные периоды времени, когда тестировали к различным критическим концентрациям препаратов, рекомендованных ВОЗ. Проанализирована закономерность перекрестной устойчивости штаммов M. tuberculosis к фторхинолонам. Установлено, что процент перекрестной устойчивости изменялся в зависимости от применяемых критических концентраций препаратов.

При лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с помощью химиотерапии, включающей препараты из группы фторхинолонов, необходимы более полные сведения об уровне лекарственной устойчивости M. tuberculosis к данным препаратам. Определение лекарственной чувствительности с использованием критических концентраций препаратов должно быть дополнено методами количественного определения (определение МИК).

Ключевые слова: *микобактериология, критическая концентрация, фторхинолоны, перекрестная устойчивость M. tuberculosis*

The article considers modern concepts of the principles of determining the drug sensitivity of microorganisms, the criteria for its evaluation used in bacteriology. The data of the retrospective analysis of the results of the sensitivity/resistance of 593 strains of M. tuberculosis to drugs of the fluoroquinolone group (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin), obtained using the automated system BACTEC™ MGIT™ 960 in different periods, when tested to the different critical concentrations of the drugs recommended by WHO. The regularity of cross-resistance of M. tuberculosis strains to fluoroquinolones is analyzed. It was found that the percentage of cross-resistance changed depending on the critical concentrations of drugs.

In the treatment of tuberculosis with MDR/XDR pathogen, with chemotherapy, including drugs from the group of fluoroquinolones, more complete information on the drug resistance level of M. tuberculosis to these drugs is needed. Determination of drug sensitivity using critical drug concentrations should be supplemented by quantitative methods (determination of MIC).

Key words: *mycobacteriology, critical concentration, fluoroquinolones, cross-resistance M. tuberculosis*

Введение

С увеличением частоты выделения от больных туберкулезом штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возрастает потребность ускоренного определения их чувствительности к химиопрепаратам, применяемым для лечения этого заболевания.

В специализированных микобактериологических лабораториях тестирование лекарственной чувствительности возбудителя отличается от такового в лабораториях клинической микробиологии, где в качестве основного метода используют метод последовательных разведений для определения количественного показателя – **минимальной концентрации, ингибирующей (подавляющей)** (МИК/МПК) видимый рост микроорганизмов *in vitro* в пределах определенного периода времени [9]. Общепринятые методы определения лекарственной чувствительности МБТ основаны на способности микроорганизма расти или не расти на питательной среде в присутствии препарата с критической концентрацией [8].

В документах ВОЗ [27] и Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI [15]) указано, что для каждого препарата **критической** является наименьшая концентрация, подавляющая рост не менее 95% «диких» штаммов МБТ (которые предположительно чувствительны к нему), выделенных от больных, ранее не принимавших данный лекарственный препарат, но одновременно не препятствующая размножению «недиких» штаммов (предположительно устойчивых), выделенных от больных при неэффективной химиотерапии. В 2018 г. в техническом докладе ВОЗ указано новое определение критической концентрации, которой является самая низкая концентрация противотуберкулезного препарата *in vitro*, ингибирующая рост 99% фенотипически «диких» штаммов комплекса *M. tuberculosis* [30].

Из вышесказанного следует, что значение критической концентрации, в принципе, основано на лабораторных данных и является также определенным эпидемиологическим параметром, который используют для разделения штаммов «дикого» и «недикого» типов. Если следовать терминологии, то значение критической концентрации в какой-то степени соответствует тому, что определяется как **эпидемиологическая точка отсечения** (англ. *epidemiological cut-off*, ECOFF – самое высокое значение МИК, установленное в отношении 99% популяции микроорганизмов «дикого» типа).

В зарубежной литературе для оценки лекарственной чувствительности МБТ иногда используют термин *breakpoint* (англ. *break* – ломать, разрывать и *point* – точка, т.е. точка преломления) [13, 19, 20]. Первым и самым очевидным значением понятия о *breakpoint* является МИК любого антибактериального препарата, которая разделяет популяции бактерий «дикого» типа и штаммов с первичной или приобретенной устойчивостью (т.е. это наивысшая МИК, установленная для «дикой» популяции микроорганизмов, «пограничное значение»), которую иногда называют «**микробиологическим пограничным значением**» [26]. Возникает вопрос: «Существует ли разница между понятиями «микробиологическое пограничное значение», «эпидемиологическая точка отсечения» и «критическая концентрация»? На сегодняшний день данные понятия в отношении МБТ имеют одинаковое значение или, по крайней мере, являются очень близкими.

При интерпретации результатов оценки лекарственной чувствительности для всех видов оппортунистических микроорганизмов применяют **клинические пограничные значения** [6, 25]. Клиническим пограничным значением (англ. *clinical breakpoint*) является значение или значения МИК, разделяющие штаммы, которые, вероятнее всего, будут реагировать на лечение от тех, которые, вероятнее всего, не будут реагировать на лечение [30]. Данную концентрацию определяют по корреляции с имеющимися данными клинического исхода, распределениями МИК, данными генетических маркеров и фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) показателей, учитывая дозу препарата. В идеале установление критических концентраций (КК) химиопрепаратов должно быть основано не только на лабораторных, но и на ФК/ФД показателях, а также клинических данных [12]. Однако при лечении больных туберкулезом применяют комбинацию из нескольких препаратов, в связи с этим нельзя сказать с уверенностью об эффективности действия конкретного лекарства против нечувствительного штамма. Как следствие, КК могут быть определены в большей степени только по результатам бактериологических исследований. Несмотря на то что условно-патогенные бактерии (включая группу нетуберкулезных микобактерий) и грибы (дрожжевые и плесневые) значительно отличаются по культуральным и патогенным свойствам, общепринятые подходы к разделению штаммов на чувствительные к препарату, штаммы с промежуточной чувствительностью и устойчивые – идентичны [5, 6, 9, 15, 25]. Тестирование же к КК препарата позволяет классифицировать клинический штамм МБТ только как чувствительный или устойчивый [8], что не всегда отражает возможные варианты чувствительности штамма к препарату.

Одними из наиболее эффективных и часто используемых в лечении туберкулеза, в первую очередь с МЛУ возбудителя, являются бактерицидные препараты резервного ряда – фторхинолоны (прежде всего последних поколений), включающие большую группу антимикробных препаратов широкого спектра действия из класса хинолонов – ингибиторов ДНК-гиразы [1, 11].

В течение последних лет накоплено достаточно знаний в отношении генетических механизмов устойчивости микобактерий к фторхинолонам [10, 16, 20-24]. Результатом

Таблица 1. Концентрации, рекомендованные ВОЗ для оценки чувствительности M. tuberculosis к препаратам группы фторхинолонов в 2008, 2014 и 2018 гг.

Препарат	Концентрации (мкг/мл) на средах:				
	Левенштейна-Йенсена (метод пропорций)	*Middlebrook 7H10* (метод пропорций)	*Middlebrook 7H11* (метод пропорций)	BACTEC 460	BACTEC 960
2008 г.					
Ципрофлоксацин	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0
Офлоксацин	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Левофлоксацин	–	2,0	–	–	2,0
Моксифлоксацин	–	–	–	0,5	0,25
Гатифлоксацин	–	1,0	–	–	–
2014 г.					
Ципрофлоксацин	–	–	–	–	–
Офлоксацин	4,0	2,0	2,0	–	2,0
Левофлоксацин	–	1,0	–	–	1,5
Моксифлоксацин	–	0,5/2,0	–	–	0,5/2,0
Гатифлоксацин	–	1,0	–	–	–
2018 г.					
Левофлоксацин	–	1,0	–	–	1,0
Моксифлоксацин (критическая концентрация – КК)	1,0	0,5	0,5	–	0,25
Моксифлоксацин (клиническое пограничное значение – КПЗ)	–	2,0	–	–	1,0
Гатифлоксацин	0,5	–	–	–	0,25

молекулярно-генетического анализа являются экспресс-данные о наличии или отсутствии мутаций в генах, ответственных за развитие устойчивости возбудителя ко всей группе фторхинолонов в целом.

Установить факт перекрестной устойчивости возможно при условии культурального определения лекарственной чувствительности МБТ с использованием КК препаратов. Для тестирования чувствительности МБТ к фторхинолонам экспертный комитет ВОЗ в 2008, 2014 и 2018 гг. рекомендовал разные значения КК препаратов и разнообразные культуральные методы и питательные среды [27, 29, 30] (табл. 1).

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, критерии оценки, предлагаемые ВОЗ для тестирования чувствительности МБТ к фторхинолонам, были пересмотрены или вновь установлены в течение 2008–2018 гг. Так, в 2014 г. значения КК левофлоксацина (LFX) и моксифлоксацина (MFX) были пересмотрены и рекомендованы только для двух методов: метода пропорций на агаровой среде *Middlebrook 7H10*, который в США и ряде стран Европы считался «золотым стандартом», и метода с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (BACTEC 960), который в настоящее время остается основной культуральной технологией с использованием жидкой питательной среды. Значения КК офлоксацина (OFX) не изменились, в отличие от фторхинолонов последних поколений, а определение чувствительности к ципрофлоксацину (CFX) потеряло свою актуальность. Также в 2014 г. эксперты ВОЗ кроме КК 0,5 мкг/мл предложили определять чувствительность к MFX с использованием более высокой концентрации – 2,0 мкг/мл, которая позволяет выделить штаммы с низким уровнем устойчивости возбудителя.

Материалы и методы исследования

Начиная с 1998 г. в лабораторной практике МНПЦ борьбы с туберкулезом наряду с методом культивирования МБТ на плотных средах используют автоматизированные системы BACTEC 960, позволяющие в 3,5 раза ускорить выделение микобактерий и в 2,7 раза – определение их чувствительности к препаратам основного ряда [3]. После того, как в 2008 г. ВОЗ впервые рекомендовала значения критических концентраций препаратов резервного ряда, в повседневную практику Централизованной бактериологической лаборатории было внедрено тестирование чувствительности МБТ к данным препаратам в системе BACTEC 960 [2].

Проведено ретроспективное исследование по изучению результатов определения чувствительности МБТ к препаратам группы фторхинолонов – CFX, OFX, LFX и MFX. По результатам сплошной выборки проанализирована чувствительность 507 CFX-устойчивых клинических штаммов МБТ. Данные о лекарственной чувствительности получены в автоматизированной системе BACTEC 960 в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* в процессе рутинной клинической работы за два разных периода (по 16 месяцев в каждом). В первом периоде изучили результаты чувствительности 295 штаммов, во втором – 212. В первом периоде тесты на чувствительность к OFX, LFX и MFX

Таблица 2. Чувствительность клинических штаммов M. tuberculosis к препаратам группы фторхинолонов

Препарат	Количество штаммов МБТ и данные об устойчивости/чувствительности								*Достоверность различий (p)*
	I период (*n* = 295)				II период (*n* = 212)				
	устойчивые		чувствительные		устойчивые		чувствительные		
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%	*абс.*	%	
Ципрофлоксацин	295	100	0	0	212	100	0	0	> 0,05
Офлоксацин	291	98,6	4	1,4	212	100	0	0	> 0,05
Левофлоксацин	219	74,2	76	25,8	174	82,1	38	17,9	< 0,05
Моксифлоксацин	295	100	0	0	164	77,4	48	22,6	< 0,05
Перекрестная устойчивость	218 (73,9%)				161 (75,9)				> 0,05

были выполнены с применением критических концентраций, рекомендованных ВОЗ в 2008 г. [29], во втором – рекомендованных ВОЗ в 2014 г. [27]. Тесты на чувствительность к CFX в оба периода проведены с использованием КК, рекомендованной ВОЗ [29].

Результаты исследования и обсуждение

Результаты определения чувствительности штаммов МБТ к CFX, OFX, LFX и MFX, полученные за два разных периода, представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, достоверно различались результаты, полученные в отношении LFX и MFX ($p < 0,05$), для которых ВОЗ и были пересмотрены в 2014 г. значения критических концентраций. В первом периоде наибольший процент чувствительных штаммов был обнаружен к LFX, тогда как к MFX все штаммы были устойчивые, что не совсем логично, так как MFX является препаратом четвертого поколения, тогда как LFX – третьего. Наблюдали полную перекрестную устойчивость к CFX и MFX, что также подтверждает недостаточную эффективность тестирования. Напротив, во втором периоде чаще встречали штаммы чувствительные к MFX, что оправдывает пересмотр в 2014 г. ВОЗ значений критических концентраций LFX и MFX. Следует отметить, что во втором периоде из 212 штаммов у 38 (17,9%) наблюдали устойчивость к «ранним» фторхинолонам – OFX и CFX и чувствительность к «поздним» (новым) – LFX и MFX. Вероятнее всего, данная группа штаммов обладала устойчивостью низкого уровня.

В данном исследовании также проанализировали закономерность перекрестной устойчивости МБТ к CFX, OFX, LFX и MFX. Выявлена полная перекрестная устойчивость штаммов к CFX и OFX. Из 295 штаммов, протестированных в первом периоде, 218 (73,9%) обладали перекрестной устойчивостью ко всем изученным препаратам, а во втором периоде из 212 – 161 (75,9%). Результаты значимо не отличались ($p > 0,05$).

Таким образом, приблизительно у 25% штаммов, исследованных в оба периода, не отмечена перекрестная устойчивость к фторхинолонам при использовании КК, рекомендованных ВОЗ в 2008 и 2014 гг. Однако поскольку это сравнение проведено с использованием двух разных групп штаммов, то утверждение о том, что изменение значений КК фторхинолонов не повлияло на процент перекрестной устойчивости, будет не совсем корректно.

В техническом отчете 2018 г. ВОЗ предлагает значения концентраций (критической и клинической) только для фторхинолонов новых поколений и призывает лаборатории определять чувствительность к конкретным фторхинолонам, используемым для лечения туберкулеза [30]. Тестирование чувствительности к OFX не рекомендуется, поскольку данный препарат редко используют для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ. Однако исследование в отношении OFX может быть выполнено вместо тестирования чувствительности МБТ к новым фторхинолонам при использовании КК, рекомендованных ВОЗ в 2014 г.

Впервые в 2018 г. ВОЗ рекомендовано клиническое пограничное значение MFX – 1,0 мкг/мл (для дозы препарата 800 мг/сутки), которое в 4 раза выше КК (0,25 мкг/мл). Результаты оценки чувствительности возбудителя при использовании клинического пограничного значения предоставят врачу-клиницисту информацию для принятия решения о необходимости модификации режима химиотерапии. При наличии чувствительности к препарату по клиническому пограничному значению возможно увеличение дозы MFX до максимально допустимой для того, чтобы преодолеть устойчивость, наблюдаемую при применении низкой дозы. При наличии устойчивости по клиническому пограничному значению применение данного препарата не рекомендовано. Использование данного параметра оправдано при назначении индивидуальных схем лечения пациентов и не применимо с целью наблюдения за лекарственной устойчивостью возбудителя.

При формировании ВОЗ в 2018 г. технического отчета о КК для тестирования лекарственной чувствительности МБТ к препаратам, используемым в лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ, были учтены данные культуральных и молекулярно-генетических исследований, полученных в разных странах мира, включая Российскую Федерацию. В отчете использованы результаты совместной работы, проведенной сотрудниками МНПЦ борьбы с туберкулезом и Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,

по изучению чувствительности МБТ к препаратам фторхинолонового ряда [18, 21, 31]. Рекомендованные ВОЗ в 2018 г. значения КК LFX, MFX и GFX для оценки чувствительности в автоматизированной системе BACTEC 960 соответствуют значениям КК, установленным в МНПЦ борьбы с туберкулезом [4], что свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного исследования и о достоверности полученных результатов. В то же время сохраняется актуальность продолжения данного исследования.

В рамках ранее выполненного исследования [4] при изучении чувствительности к LVX, MOX, GTX с помощью системы BACTEC 960 в отношении 86 штаммов МБТ с мутациями в генах *gyrA* и *gyrB* проследили закономерность перекрестной устойчивости при использовании КК, полученных в МНПЦ борьбы с туберкулезом. При этом перекрестную устойчивость наблюдали в 97,8% случаев. Анализ полученных данных позволил нам сделать предположение о том, что нет необходимости в определении чувствительности МБТ ко всем изучаемым фторхинолонам. Это связано с появлением мутаций в генах *gyrA* и *gyrB*, приводящих к возникновению устойчивости к препаратам данной группы. Поэтому значения КК фторхинолонов будут различны в зависимости от активности препарата и используемого метода, а результат культурального исследования в большинстве случаев будет одинаков.

Отметим, что определение чувствительности по КК не позволяет в полной мере оценить уровень устойчивости МБТ к химиопрепаратам. Авторы статьи полностью разделяют мнение E.C. Böttger и соавт. [14], что после многолетнего тестирования с использованием КК и с учетом методов, доступных сегодня, настало время адаптировать тесты на чувствительность МБТ к стандартным процедурам микробиологии. И хотя рекомендуемые КК химиопрепаратов, безусловно, подходят для скрининга, для выявления каких-либо изменений в популяциях, отличающихся от штамма «дикого» типа, тестирование на лекарственную чувствительность должно быть дополнено методами количественного определения МИК. Учитывая ограниченное количество лекарственных средств, имеющихся для лечения туберкулеза с ШЛУ возбудителя, важно знать преимущество тех, которые могли бы быть использованы в режиме химиотерапии при значительной доле МБТ с низким уровнем устойчивости. Решить данный вопрос возможно с помощью количественного определения лекарственной чувствительности – способности микроорганизмов расти на среде, содержащей широкий диапазон концентраций препарата [7, 17].

Заключение

Предлагаемые ВОЗ значения критических концентраций для оценки чувствительности МБТ к препаратам группы фторхинолонов, менялись три раза в течение 2008–2018 гг., что было связано с изменением эффективности лечения (прекращение использования фторхинолонов первых поколений) [28] и необходимостью широких и углубленных исследований для установления более точных критериев (МИК наиболее клинически активных фторхинолонов). Следует подчеркнуть, что рекомендованные ВОЗ в 2018 г. значения критических концентраций LFX – 1,0; MFX и GFX – 0,25 мкг/мл для оценки чувствительности МБТ в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 соответствуют ранее установленным в МНПЦ борьбы с туберкулезом [4], что свидетельствует о значимости и достоверности полученных в Центре результатов.

В связи с тем, что наличие устойчивости МБТ к препаратам группы фторхинолонов, по данным культурального исследования, носит перекрестный характер, проведение тестирования на чувствительность ко всем изучаемым фторхинолонам с использованием КК, рекомендованных ВОЗ в 2018 г., не целесообразно.

В заключение отметим, что при лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с применением схем химиотерапии, включающих препараты из группы фторхинолонов, необходимо иметь достоверные сведения об уровне лекарственной устойчивости МБТ к данным препаратам. Тестирование лекарственной чувствительности по КК препаратов обязательно должно быть дополнено методами количественного определения (определение МИК).

Литература

1. Борисов С.Е., Мохирева Л.В., Иванушкина Т.Н. и др. Фторхинолоны в лечении туберкулеза – в поисках новой парадигмы (обзор зарубежной литературы) // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 12. – С. 5-16.

2. Дорожкова И.Р., Носова Е.Ю., Абрамова З.П. и др. Успешное решение многолетней проблемы экспресс-диагностики возбудителя туберкулеза и его лекарственной чувствительности к препаратам I и II ряда // Тезисы докладов III Научно-практич. конф. «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ». – М., 2010. – С. 28-29.

3. Дорожкова И.Р., Фрейман Г.Е., Абрамова З.П. и др. Новая технология для скрининга туберкулеза легких // Рос. мед. журнал. – 2007. – № 2. – С. 12-15.

4. Исаева Ю.Д. Критерии оценки лекарственной чувствительности Mycobacterium tuberculosis к препаратам группы фторхинолонов культуральными методами: дис. … канд. биол. наук. – М., 2013. – 102 с.

5. Кулько А.Б. Изучение чувствительности к противогрибковым препаратам грибов рода Aspergillus – возбудителей бронхолегочных инфекций у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 7. – С. 54-60.

6. Кулько А.Б., Федорова Н.И., Жерносенко А.О. Критерии интерпретации результатов лабораторных исследований при диагностике оппортунистических бронхолегочных микозов различной этиологии // Вестник Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 117-120.

7. Макарова М.В., Исаева Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н. и др. Определение лекарственной чувствительности микобактерий с помощью тест-системы «Sensititre» // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 30-34.

8. Определение лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам / Приказ № 109 Минздрава России от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – Москва, 2003. – С. 186-198.

9. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2.1890-04 от 4 марта 2004 года. [Электроный ресурс]. URL: http://www.antibiotic.ru/ cmac/pdf/ 6_4_306.pdf. (Дата обращения 11.05. 2018).

10. Носова Е.Ю., Галкина К.Ю., Антонова О.В. Молекулярно-биологический микрочип ТБ-БИОЧИП-2 для определения чувствительности M. tuberculosis с множественной устойчивостью к фторхинолонам у больных с впервые выявленным и хроническим течением туберкулеза // Вестник РАМН. – 2008. – № 3. – С. 16-19.

11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя – Москва, 2015. – С. 14-15. [Электроный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf. (Дата обращения 11.05.2018).

12. Ängeby K.A., Jureen P., Giske C.G. et al. Wild-type MIC distributions of four fluoroquinolones active against Mycobacterium tuberculosis in relation to current critical concentrations and available pharmacokinetic and pharmacodynamic data // J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – Vol. 65. – P. 946-952.

13. Ängeby K., Jureen P., Kahlmeter G. et al. Challenging a dogma: antimicrobial susceptibility testing breakpoints for Mycobacterium tuberculosis // Bull World Health Organ. – 2012. – Vol. 90. – N. 9. – P. 693-698.

14. Böttger E.C. The ins and outs of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility testing // J. Clinical Microbiology and Infection. – 2011. – Vol. 17. – N. 8. – P. 1128-1134.

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

16. Coeck N., De Jong B. C., Diels M. et al. Correlation of different phenotypic drug susceptibility testing methods for four fluoroquinolones in Mycobacterium tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. – 2016. – Vol. 71. – P. 1233-1240.

17. Hall L., Jude K.P., Clark S. L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB plate for susceptibility testing of the Mycobacterium tuberculosis complex against first- and second-line agents // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – № 11. – P. 3732-3734.

18.Isaeva Y.D., Bukatina A.A., Krylova L.Y. et. al. Determination of critical concentrations of moxifloxacin and gatifloxacin for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the BACTEC MGIT 960 system // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – Vol. 68. – N 10. – P. 2274-2281.

19. Maruri F., Sterling T.R., Kaiga A.W. et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system // J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol. 67. – P. 819-831.

20. Niward K., Ängeby K., Chryssanthou E. et al. Susceptibility testing breakpoints for Mycobacterium tuberculosis categorize isolates with resistance mutations in gyrA as susceptible to fluoroquinolones: implications for MDR-TB treatment and the definition of XDR-TB // J. Antimicrob. Chemother. – 2016. – Vol. 71. – N. 2. – P. 333-338.

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

22. Pantel A., Petrella S., Matrat S. et al. DNA gyrase ingibition assay are necessary to demonstrate fluoroquinolone resistance secondary to gyrB mutations in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 4524-4529.

23. Schön T., Jureen P., Giske C.G. et al. Evaluation of wild-type MIC distributions as a tool for determination of clinical breakpoints for Mycobacterium tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol. 64. – P. 786-793.

24. Sirgel F.A., Warren R.M., Streeicher E.M. et al. GyrA mutations and phenotypic susceptibility levels to ofloxacin and moxifloxacin in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol. 67. – P. 1088-1093.

25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. [Электронный ресурс]. URL: http://www.eucast.org. (Дата обращения 11.05.2018).

26. Turnidge J., Paterson D.L. Setting and Revising Antibacterial susceptibility breakpoints // Clinical Microbiology Reviews. – 2007. – Vol. 20. – № 3. – P. 391-408.

27. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Chapter 3. Laboratory. – Geneva: WHO, 2014. – P. 39-60.

28. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2008.402.). – Geneva: WHO, 2008. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2006/ who_htm_tb_2008_402. pdf. (Дата обращения 11.05.2018).

29. World Health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs (WHO/HTM/TB/2008.392.). – Geneva: WHO, 2008. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/ publications/2008/who_htm_tb_2008_392.pdf. (Дата обращения 11.05.2018).

30. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.5.). – Geneva: WHO, 2018.
[Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260470/1/WHO-CDS-TB-2018.5-eng.pdf?ua=1 (Дата обращения 11.05.2018).
31. Zimenkov D.V., Antonova O.V., Kuz'min A.V. et al. Detection of second-line drug resistance in Mycobacterium tuberculosis using oligonucleotide microarrays // BMC Inf. Dis. – 2013. – Vol. 13. – N. 240 – [Электронный ресурс]. URL: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/240. (Дата обращения 11.05.2018).

Сведения об авторах

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

Макарова Марина Витальевна *– 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», доктор биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (916) 688-98-25, тел./факс 8 (495) 964-86-37
e-mail: makarova75@yandex.ru

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

Крылова Людмила Юрьевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*
Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: luda.yurievna2017@yandex.ru

Носова Елена Юрьевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: rna68@rambler.ru

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

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

УДК 579.873.21:615.015.9

ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕДЛЕННОРАСТУЩИХ МИКОБАКТЕРИЙ ВИДА *M. XENOPI*

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

THE STUDY OF DRUG SUSCEPTIBILITY OF THE SLOW-GROWING MYCOBACTERIUM *M. XENOPI*

M.V. Makarova, E.N. Khachatourians, M.A. Krasnova, K.Yu. Galkina, L.D. Guntupova, A.O. Chizhova, V.I. Litvinov

Изучена лекарственная чувствительность 74 штаммов медленнорастущих микобактерий вида M. xenopi с помощью метода серийных микроразведений – SlowMyco (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания).

Установлено, что этот вид НТМБ чаще устойчив к «основным» противотуберкулезным препаратам, а к другим химиопрепаратам, применяющимся для лечения соответствующих микобактериозов, по данным разных авторов, может быть или чувствительным, или устойчивым.

Результаты исследований, описанные в настоящей работе, подтверждают эти положения и дают более детальную характеристику степени чувствительности/устойчивости M. xenopi к основным препаратам.

***Ключевые слова**: лекарственная чувствительность, нетуберкулезные микобактерии, M. xenopi*

The drug sensitivity of 74 strains of slow-growing Mycobacterium species M. xenopi was studied using the method of serial microdilutions – Sensititre SlowMyco (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., UK).

It was found that this species of NTM is more often resistant to «basic» anti-tuberculosis drugs, and to other chemotherapy drugs used for the treatment of relevant mycobacterioses, according to different authors, may be sensitive or resistant.

The results of the studies described in this paper confirm these positions and give a more detailed description of the degree of sensitivity/resistance of M. xenopi to the main drugs.

***Key words**: drug sensitivity, non-tuberculosis Mycobacterium, M. xenopi*

Введение

Среди медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) *M. xenopi* (наряду с *M. kansasii*) в большинстве стран Европы и в США являются основными возбудителями микобактериозов после микобактерий комплекса *avium-intracellulare (MAC)* [1, 2, 3, 9, 11, 13, 17, 18, 20, 21, 23, 29].

Клинико-рентгенологическая характеристика патологии, этиологическим фактором которой являются *M. xenopi*, имеет признаки, как сходные с таковыми при туберкулезе и микобактериозах, вызываемых *MAC*, так и определенные отличия [1, 2, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 22, 24, 25, 26].

При этом следует отметить, что *M. xenopi* (по данным большинства авторов) в меньшей степени устойчивы к химиопрепаратам, чем *M. tuberculosis* и *MAC*, но в большей, чем ряд других НТМБ (например, M. kansasii) [10, 14, 16, 20, 21, 27, 28].

Цель работы

Определение показателей, характеризующих лекарственную чувствительность медленнорастущих НТМБ вида *M. xenopi*.

Материалы и методы исследования

Было изучено 74 штамма *M. xenopi*, выделенных от пациентов, находившихся на лечении в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) либо проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре в 2010–2016 гг. В ряде случаев культуры от одного больного получали неоднократно, при этом для исследования брали по одной из культур и только в тех случаях, когда штаммы были одного и того же вида. Культуры выделяли как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – *Middlebrook 7H9* (в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960). Принадлежность изолятов к *M. xenopi* подтверждали микробиологическими (культуральные и биохимические тесты) и молекулярно-генетическими (GenoType® CM/AS, Hain Lifescience, Германия) методами.

Лекарственную чувствительность (ЛЧ) изучали к 13 препаратам с помощью тест-системы Sensititre RAPMyco (TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания). Определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) химиопрепаратов методом микроразведений в бульонной среде Мюллер-Хинтона, в полистироловых 96-луночных планшетах. В лунках планшетов содержались химиопрепараты в двукратно увеличивающихся концентрациях (мкг/мл): амикацин (AMI) 1,0–64,0; доксициклин (DOX) 0,12–16,0; изониазид (INH) 0,25–8,0; кларитромицин (CLA) 0,06–64,0; линезолид (LZD) 1,0–64,0; моксифлоксацин (MXF) 0,12–8,0; рифабутин (RFB) 0,25–8,0; рифампицин (RIF) 0,12–8,0; стрептомицин (S)

0,5–64,0; триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) 0,12/2,38–8,0/152,0; ципрофлоксацин (CIP) 0,12–16,0; этамбутол (EMB) 0,5–16,0; этионамид (ETH) 0,3–20,0.

Определяли число и долю (в %) культур – устойчивых, чувствительных и с «промежуточной» чувствительностью к химиопрепаратам. Вычисляли $МИК_{50}$ (минимальные концентрации препаратов, ингибирующие рост 50% культур) и $МИК_{90}$ (минимальные концентрации препаратов, ингибирующие рост 90% культур).

Для оценки результатов определения МИК препаратов использовали «пограничные» значения, предложенные CLSI [8], а в тех случаях, когда таковые отсутствовали, – L. Heifets [16].

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы EpiInfoTM7.1.4.0, использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и рассчитывали 95%-ный доверительный интервал. С целью выявления достоверных различий в частоте обнаружения чувствительных и устойчивых штаммов *M. xenopi* к исследованным препаратам были сформированы две группы штаммов – чувствительные и устойчивые, штаммы с промежуточной чувствительностью/устойчивостью были объединены с чувствительными. Для долей исследуемых показателей был построен 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ). Сформулирована нулевая гипотеза о равенстве долей двух групп. Если доверительный интервал включал значение 50%, то нулевая гипотеза о равенстве долей чувствительных и устойчивых штаммов не отклонялась. Если 50% не входило в доверительный интервал, то различия в долях групп были достоверными.

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для выделенных штаммов M. xenopi (n = 74)

Препараты	Значение МИК (мкг/мл) и количество штаммов											
Амикацин	МИК	1	2	4	8	16	32	64				
	абс.	15	8	22	16	8	4	1				
	%	20,3	10,8	29,7	21,6	10,8	5,4	1,4				
Доксициклин	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16			
	абс.	3	0	2	2	3	8	22	34			
	%	4,1	0,0	2,7	2,7	4,1	10,8	29,7	45,9			
Изониазид	МИК	0,25	0,5	1	2	4	8					
	абс.	9	9	22	12	11	11					
	%	12,2	12,2	29,7	16,2	14,9	14,9					
Кларитромицин	МИК	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
	абс.	40	2	5	4	3	4	4	2	7	1	2
	%	54,1	2,7	6,8	5,4	4,1	5,4	5,4	2,7	9,5	1,4	2,7
Линезолид	МИК	1	2	4	8	16	32	64				
	абс.	11	10	27	13	7	2	4				
	%	14,9	13,5	36,5	17,6	9,5	2,7	5,4				
Моксифлоксацин	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8				
	абс.	21	14	16	10	8	2	3				
	%	28,4	18,9	21,6	13,5	10,8	2,7	4,1				
Рифабутин	МИК	0,25	0,5	1	2	4	8					
	абс.	45	8	7	3	2	9					
	%	60,8	10,8	9,5	4,1	2,7	12,2					
Рифампицин	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8				
	абс.	8	5	8	19	22	9	3				
	%	10,8	6,8	10,8	25,7	29,7	12,2	4,1				
Стрептомицин	МИК	0,5	1	2	4	8	16	32	64			
	абс.	4	2	3	12	21	14	6	12			
	%	5,4	2,7	4,1	16,2	28,4	18,9	8,1	16,2			
Триметоприм/ сульфаметоксазол	МИК	0,12/2,4	0,25/4,8	0,5/9,5	1,0/19,0	2,0/38,0	4,0/76,0	8,0/152,0				
	абс.	8	5	9	11	10	12	19				
	%	10,8	6,8	12,2	14,9	13,5	16,2	25,7				
Ципрофлоксацин	МИК	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16			
	абс.	2	1	6	31	16	7	5	6			
	%	2,7	1,4	8,1	41,9	21,6	9,5	6,8	8,1			
Этамбутол	МИК	0,5	1	2	4	8	16					
	абс.	3	1	2	9	29	30					
	%	4,1	1,4	2,7	12,2	39,2	40,5					
Этионамид	МИК	0,3	0,6	1,2	2,5	5	10	20				
	абс.	3	3	4	13	17	11	23				
	%	4,1	4,1	5,4	17,6	23,0	14,9	31,1				

Результаты исследования и обсуждение

Результаты определения МИК и сопоставления данных о чувствительности/резистентности к химиопрепаратам изученных штаммов *M. xenopi* представлены в таблицах 1–3.

Было установлено, что:

• МИК **амикацина** для *M. xenopi* были определены в интервале 1,0–64,0 мкг/мл; концентрации 4,0–8,0 мкг/мл ингибировали рост 51,3% штаммов.

• МИК **доксициклина** определены в интервале 0,12–16,0 мкг/мл, концентрация 16,0 мкг/мл ингибировала рост 45,9% культур.

• МИК **изониазида** определены в интервале 0,25–8,0 мкг/мл, число чувствительных штаммов распределилось в этом интервале равномерно.

• МИК **кларитромицина** определены в интервале 0,06–64,0 мкг/мл, рост большей части штаммов ингибировали низкие концентрации препарата.

• МИК **линезолида** определены в интервале 1,0–64,0 мкг/мл, концентрации препарата 2,0–4,0 мкг/мл ингибировали рост 50,0% культур.

• МИК **моксифлоксацина** определены в интервале 0,12–8,0 мкг/мл, концентрации препарата 0,12–0,5 мкг/мл ингибировали рост 68,9% штаммов.

• МИК **рифабутина** определены в интервале 0,25–8,0 мкг/мл, концентрация препарата 0,25 мкг/мл ингибировала рост 60,8% культур.

• МИК **рифампицина** определены в интервале 0,12–8,0 мкг/мл, число чувствительных к препарату штаммов в данном интервале концентраций распределялось равномерно.

• МИК **стрептомицина** определены в интервале 0,5–64,0 мкг/мл, концентрации препарата, ингибирующие рост большинства штаммов, были сосредоточены в интервале 4,0–64,0 мкг/мл.

• МИК **триметоприм/сульфаметоксазола** определены в интервале 0,12/2,4–8,0/152,0 мкг/мл, число чувствительных штаммов распределилось в этом интервале равномерно.

• МИК **ципрофлоксацина** определены в интервале 0,12–16,0 мкг/мл, при увеличении концентраций препарата отмечено увеличение числа штаммов, прекращающих рост.

• МИК **этамбутола** определены в интервале 0,5–16,0 мкг/мл, концентрации препарата 4,0–16,0 мкг/мл ингибировали рост 91,9% штаммов.

• МИК **этионамида** определены в интервале 0,3–20,0 мкг/мл, при увеличении концентраций препарата отмечено увеличение числа штаммов, прекращающих рост.

Таблица 2. Частота различной степени чувствительности/устойчивости штаммов M. xenopi

Уровень чувствительности/устойчивости штаммов	Препараты и количество штаммов			
	абс.	%	*абс.*	%
	Амикацин		**Доксициклин**	
устойчивые	1	1,4	56	75,7
промежуточные	4	5,4	8	10,8
чувствительные	69	93,2	10	13,5
	Изониазид		**Кларитромицин**	
устойчивые	11	14,9	3	4,1
промежуточные	11	14,9	7	9,5
чувствительные	52	70,3	64	86,5
	Линезолид		**Моксифлоксацин**	
устойчивые	6	8,1	5	6,8
промежуточные	7	9,5	8	10,8
чувствительные	61	82,4	61	82,4
	Рифабутин		**Рифампицин**	
устойчивые	11	14,9	34	45,9
промежуточные	3	4,1	19	25,7
чувствительные	60	81,1	21	28,4
	Стрептомицин		**Триметоприм/сульфаметоксазол**	
устойчивые	32	43,2	31	41,9
промежуточные	21	28,4	10	13,5
чувствительные	21	28,4	33	44,6
	Ципрофлоксацин		**Этамбутол**	
устойчивые	18	24,3	59	79,7
промежуточные	16	21,6	9	12,2
чувствительные	40	54,1	6	8,1
	Этионамид			
устойчивые	51	68,9		
промежуточные	13	17,6		
чувствительные	10	13,5		

В таблице 2 представлены сведения о частоте обнаружения чувствительных, резистентных штаммов и штаммов с «промежуточной» чувствительностью *M. xenopi*.

Штаммы *M. xenopi* чаще были чувствительными к амикацину (93,2%), изониазиду (70,3%), кларитромицину (86,5%), линезолиду (82,4%), моксифлоксацину (82,4%), рифабутину (81,1%) и устойчивыми к доксициклину (75,7%), этамбутолу (79,7%) и этионамиду (68,9%).

- К рифампицину были устойчивы 45,9% штаммов.
- К стрептомицину были устойчивы 43,2% штаммов.
- К триметоприм/сульфаметоксазолу были устойчивы 41,9% штаммов.
- К ципрофлоксацину были чувствительны 54,1% штаммов.

Таким образом, к шести препаратам *M. xenopi* сохраняли чувствительность, а к трем чаще были устойчивыми.

При этом следует подчеркнуть, что даже в тех случаях, когда значительная часть штаммов обладала лекарственной устойчивостью, в существенном количестве обнаруживали и штаммы с «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью (доксициклин, рифампицин, стрептомицин, этамбутол, этионамид), что создает определенный «резерв» для химиотерапии этими препаратами.

Сведения о достоверных различиях в частоте обнаружения чувствительных и устойчивых штаммов *M. xenopi* к исследованным препаратам представлены в таблице 3.

Таким образом, обнаружено достоверно большее число штаммов *M. xenopi*, чувствительных к амикацину, изониазиду, кларитромицину, линезолиду, моксифлоксацину, рифабутину и ципрофлоксацину, и достоверно большее число устойчивых к доксициклину, этамбутолу и этионамиду. Для остальных изученных химиопрепаратов достоверных различий между частотой обнаружения чувствительных и устойчивых к ним штаммов не отмечено.

Сведения о показателях $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ изученных препаратов в отношении *M. xenopi* представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы, $МИК_{90}$ для всех исследованных препаратов были существенно выше, чем $МИК_{50}$. Эти данные свидетельствуют о том, что значительную часть штаммов *M. xenopi* ингибируют лишь высокие концентрации препаратов.

Таблица 3. Частота (в %) чувствительности/устойчивости M. xenopi к химиопрепаратам и 95%-ный доверительный интервал

Препарат	Уровень чувствительности/ устойчивости	Количество штаммов			Достоверность различий (p)
		абс.	%	95%ДИ	
Амикацин	чувствительные	73	98,6	92,7–100,0	< 0,05
	устойчивые	1	1,4	0,0–7,3	
Доксициклин	чувствительные	18	24,3	15,1–35,7	< 0,05
	устойчивые	56	75,7	64,3–84,9	
Изониазид	чувствительные	63	85,1	75,0–92,3	< 0,05
	устойчивые	11	14,9	7,7–25,0	
Кларитромицин	чувствительные	71	95,9	88,6–99,2	< 0,05
	устойчивые	3	4,1	0,8–11,4	
Линезолид	чувствительные	68	91,9	83,2–97,0	< 0,05
	устойчивые	6	8,1	3,0–16,8	
Моксифлоксацин	чувствительные	69	93,2	84,9–97,8	< 0,05
	устойчивые	5	6,8	2,2–15,1	
Рифабутин	чувствительные	63	85,1	75,0–92,3	< 0,05
	устойчивые	11	14,9	7,7–25,0	
Рифампицин	чувствительные	40	54,1	42,1–65,7	> 0,05
	устойчивые	34	45,9	34,3–57,9	
Стрептомицин	чувствительные	42	56,8	44,7–68,2	> 0,05
	устойчивые	32	43,2	31,8–55,3	
Триметоприм/ сульфаметоксазол	чувствительные	43	58,1	46,1–69,5	> 0,05
	устойчивые	31	41,9	30,5–53,9	
Ципрофлоксацин	чувствительные	56	75,7	64,3–84,9	< 0,05
	устойчивые	18	24,3	15,1–35,7	
Этамбутол	чувствительные	15	20,3	11,8–31,2	< 0,05
	устойчивые	59	79,7	68,8–88,2	
Этионамид	чувствительные	23	31,1	20,8–42,9	< 0,05
	устойчивые	51	68,9	57,1–79,2	

Таблица 4. Значения МИК$_{50}$ и МИК$_{90}$ химиопрепаратов для M. xenopi

Препарат	Значения МИК (мкг/мл)	
	МИК$_{50}$	МИК$_{90}$
Амикацин	4,0	16,0
Доксициклин	8,0	16,0
Изониазид	1,0	8,0
Кларитромицин	0,06	16,0
Линезолид	4,0	16,0
Моксифлоксацин	0,5	2,0
Рифабутин	0,25	8,0
Рифампицин	1,0	4,0
Стрептомицин	8,0	64,0
Триметоприм/сульфаметоксазол	2,0/38,0	8,0/152,0
Ципрофлоксацин	1,0	8,0
Этамбутол	8,0	16,0
Этионамид	5,0	20,0

В литературе имеется значительное количество работ, посвященных изучению лекарственной чувствительности *M. xenopi*. Установлено, что этот вид НТМБ чаще устойчив к «основным» противотуберкулезным препаратам, а к другим химиопрепаратам, применяющимся для лечения микобактериозов, по данным разных авторов, может быть или чувствительным, или устойчивым [14, 16, 17, 21, 27, 28].

Результаты настоящего исследования подтверждают эти положения и дают более детальную характеристику степени чувствительности/устойчивости *M. xenopi* к основным препаратам.

Литература

1. *Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы // М.: МНПЦБТ. – 2014. – 254 с.*
2. *Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Мед. пресса. – 2005. – 224 с.*
3. *Adle-Biassette H., Huerre M., Breton G. et al. Non tuberculous mycobacterial diseases //Ann. Pathol. – 2003. – Vol. 23. – Vol. 3. – P. 216-235.*
4. *Babady N., Hall L., Abbenyi A. et al. Evaluation of Mycobacterium avium complex clarithromycin susceptibility testing using SLOMYCO Sensititre panels and Just-One strips // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – N. 5. –P. 1749-1752.*
5. *Brown-Elliott B., Griffith D., Wallace R. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // J. Clin. Lab. Med. – 2002. – Vol. 22. – P. 911-925.*
6. *Brown-Elliott B., Nash K., Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 2012. – Vol. 25. – N. 3. – P. 545-582.*
7. *Carrillo M., Patsios D., Wagnetz U. et al. Comparison of the spectrum of radiologic and clinical manifestations of pulmonary disease caused by Mycobacterium avium complex and Mycobacterium xenopi // Can. Assoc. Radiol. J. – 2014. – Vol. 65. – N. 3. – P. 207-213.*
8. *CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard: 2nd ed. CLSI document M24-A2. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011. [Электронный ресурс]. URL: https://www.clsi.org/media/1463/m24a2_sample.pdf. (Дата обращения 01.06.2018).*
9. *Daley C. Mycobacterial infections// Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 1.*
10. *Dauendorffer J., Laurain C., Weber M., Dailloux M. In vitro sensitivity of Mycobacterium xenopi to five antibiotics // Pathol. Biol. (Paris). – 2002. - Vol. 50. – N. 10. – P. 591-594.*
11. *Faress J., McKinney L., Semaan M. et al. Mycobacterium xenopi pneumonia in the southeastern United States // South Med. J. – 2003. –Vol. 96. – P. 596–599.*
12. *Gazzola L., Cesari M., Salerno F. et al. Clinical and therapeutic management of pulmonary Mycobacterium xenopi infection in HIV-positive patients // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – N. 11. – P. 1642-1644.*
13. *Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria // Chest. – 2008. – Vol. 133. – N. 1. – P. 243-251.*
14. *Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – N. 4. – P. 367-416.*
15. *Gupta A., McBride A., Holder K. et al. Pathology in practice.Severe pyogranulomatous pneumonia, enteritis, and lymphadenitis with numerous acid-fast bacteria (M. xenopi) // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 240. – N. 12. – P. 1427-1429.*
16. *Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. – CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London. – 2000. – 212 p.*
17. *Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 25. – N. 3. – P. 283-295.*
18. *Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – N. 6. – P. 1604-1613.*
19. *Hombach M., Somoskövi A., Hömke R. et al. Drug susceptibility distributions in slowly growing non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960 TB eXiST // Int. J. Med. Microbiol. – 2013. – Vol. 303. – N. 5. – P. 270-276.*
20. *Jenkins P., Campbell I. Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by Mycobacterium xenopi in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardized treatment // Respir. Med. – 2003. – Vol. 97. – P. 439–444.*
21. *Katoch V. Infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM) // Indian. J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120. – P. 290-304.*
22. *Matsui Y., Tamura A., Nagayama N. et al. Review of pulmonary Mycobacterium xenopi infection cases: 11 cases of our own and 18 other cases reported in Japan // Kekkaku. – 2010. – Vol. 85. – N. 8. – P. 647-653.*

23. Prevots D., Marras T. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review// Clin. Chest. Med. – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 13-34.
24. Stout J., Koh W., Yew W. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria // Int. J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 45. – P. 123-134.
25. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15. – N. 10. – P. 906-910.
26. van Ingen J., Hoefsloot W., de Lange W. et al. Nontuberculous mycobacteria: clinically relevan // Ned. Tijdschr. Geneeskd. – 2010(a). – 154:A1178.
27. van Ingen J., van der Laan T., Dekhuijzen R. et al. In vitro drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous Mycobacterium isolates of 49 species in The Netherlands // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010(b). – Vol. 35. – N. 2. – P. 169-173.
28. van Ingen J., Kuijper E. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // Future Microbiol. – 2014. – Vol. 9. – N. 9. – P. 1095-1110.
29. Varadi R., Marras T. Pulmonary Mycobacterium xenopi infection in non-HIV-infected patients: a systematic review // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009. – Vol. 13. – N. 10. – P. 1210-1218.
30. Woods G. Susceptibility testing for mycobacteria // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – N. 5. – P. 1209-1215

Сведения об авторах

Макарова Марина Витальевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (916) 688-98-25, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: makarova75@yandex.ru

Хачатурьянц Елена Николаевна *– врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории, научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-70-33
e-mail: hen65b@mail.ru

Краснова Мария Александровна *– ведущий научный сотрудник отдела 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 (495) 603-30-33
e-mail: dna77@mail.ru

Галкина Ксения Юрьевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (495) 603-30-33, Факс: 8 (499) 785-20-82
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна *– заведующая отделением легочного туберкулеза клинико-диагностического центра 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) 267-57-92
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

Чижова Александра Олеговна *– научный сотрудник отдела мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-04-15
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

Литвинов Виталий Ильич *– научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (495) 268-04-15
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

УДК 579.873.21:615.015.9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОГРАНИЧНОГО ЗНАЧЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ИНГИБИРУЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ БЕДАКВИЛИНА В ОТНОШЕНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* НА РАЗНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ

И.В. Перетокина, Л.Ю. Крылова, С.Г. Сафонова, М.В. Макарова, Е.Ю. Носова, В.И. Литвинов
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

DEFINITION OF THE BOUNDARY VALUES OF MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATIONS OF BEDAQUILINE IN THE SUSCEPTIBLE CLINICAL STRAINS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN VARIOUS NUTRIENT MEDIA

I.V. Peretokina, L.Yu. Krilova, S.G. Safonova, M.V. Makarova, E.Yu. Nosova, V.I. Litvinov

В статье представлены результаты определения значений минимальной ингибирующей концентрации (МИК) бедаквилина в отношении чувствительных к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного ряда 100 клинических штаммов M. tuberculosis на разных питательных средах. Исследования проводили в жидкой среде Middlebrook 7H9 (M7H9) с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 и 96-луночного планшета, а также на агаровой среде Middlebrook 7H11 (M7H11). На основании полученных данных определены диапазоны значений МИК: в жидкой среде M7H9 – от 0,03 до 0,25 мкг/мл; на агаре M7H11 – от ≤ 0,015 до 0,03 мкг/мл. В отношении чувствительных штаммов M. tuberculosis установлены пограничные значения МИК: 0,25 мкг/мл в жидкой среде M7H9 и 0,03 мкг/мл на агаровой среде M7H11.

***Ключевые слова**: M. tuberculosis, бедаквилин, минимальная ингибирующая концентрация*

The article presents the results of determining the values of the minimum inhibitory concentration (MIC) of bedaquiline to the first line anti-tuberculosis drugs (ATD) of the main series of 100 clinical strains of M. tuberculosis in different nutrient media. The studies were carried out in the liquid Middlebrook 7H9 (M7H9) medium using an automated system BACTEC™ MGIT™ 960 and 96-well panel, as well as on the agar medium Middlebrook 7H11 (M7H11). Based on the obtained data, the ranges of MIC values were determined: in the liquid medium M7H9 – from 0.03 to 0.25 μg/ml, agar M7H11 – from ≤0.015 to 0.03 μg/ml. For sensitive strains of M. tuberculosis, the limit values of MIC were determined: 0.25 μg/ml in M7H9 liquid medium and 0.03 μg/ml in M7H11 agar medium.

***Key words**: M. tuberculosis, bedaquiline, minimal inhibitory concentration*

Введение

Новый противотуберкулезный препарат (ПТП) из группы диарилхинолинов – бедаквилин в настоящее время получил широкое применение во всем мире в составе комбинированной терапии туберкулеза органов дыхания при наличии множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя [7, 10, 16, 21].

Использование химиотерапевтических препаратов непременно должно сопровождаться исследованием на чувствительность возбудителя с целью контроля над развитием лекарственной устойчивости. На сегодняшний день для оценки чувствительности *M. tuberculosis* к бедаквилину официальные данные о величине критической концентрации (КК) препарата отсутствуют, так же как и утвержденные унифицированные методы определения данного параметра. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) при отсутствии конкретных данных о значениях КК бедаквилина рекомендовала косвенно отслеживать чувствительность *M. tuberculosis* путем оценки минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препарата [11].

Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) предложил пограничное значение МИК ≤ 0,25 мкг/мл для выявления чувствительных к бедаквилину штаммов *M. tuberculosis* при использовании агаровых сред *Middlebrook 7H11/7H10* [8]. Однако данный метод определения МИК не удовлетворяет потребности клиники в связи с длительной продолжительностью периода, необходимого для получения результата исследования.

Определить значения МИК бедаквилина в отношении штаммов *M. tuberculosis* гораздо быстрее, используя жидкую среду *Middlebrook 7H9 (M7H9)* [2].

Цель исследования

Определить пограничные значения МИК бедаквилина в отношении чувствительных к ПТП основного ряда клинических штаммов *M. tuberculosis* на разных питательных средах.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в Централизованной бактериологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы на 100 клинических штаммах *M. tuberculosis,* чувствительных к ПТП основного ряда. Штаммы выделены от больных туберкулезом легких, находящихся на лечении в клиниках и филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом и не получавших бедаквилин в схеме химиотерапии.

Выделение культур *M. tuberculosis* из диагностического материала (мокрота) и определение их лекарственной чувствительности (ЛЧ) проводили с помощью автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 по общепринятому методу [3, 18]. Параллельно осуществляли молекулярно-генетические исследования с целью доказательства принадлежности выделенной культуры к виду *M. tuberculosis*, а также определения генетических маркеров устойчивости к ПТП [5].

Значения МИК бедаквилина были определены методом серийных разведений с двойным шагом снижения концентрации в жидкой среде *M7H9* с помощью автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 и 96-луночного планшета [2, 4, 6, 12, 14, 18]. Диапазон исследуемых концентраций препарата был выбран от 0,015 до 1,0 мкг/мл на основании данных литературы [20] и полученных нами предварительных результатов.

Аналогичное исследование по определению МИК бедаквилина проводили на агаровой среде *M7H11*, которая считается референс-методом для определения МИК. Согласно данным, представленным в инструкции к препарату, диапазон исследуемых концентраций установили от 0,008 до 0,12 мкг/мл [1, 19].

Пограничное значение МИК бедаквилина было установлено как самое высокое значение МИК препарата в отношении всех изученных чувствительных штаммов *M. tuberculosis* на разных питательных средах.

В качестве контрольного штамма использовали стандартный референс-штамм *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ – ATCC®.

При статистической обработке полученных результатов, используя программное обеспечение Epi Info 7.1.4.0 [9], определяли критерий Мак-Немара и 95%-ные доверительные интервалы (95%ДИ). Различия в результатах определения значений МИК бедаквилина на разных питательных средах считали значительными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты определения значений МИК бедаквилина, полученные на агаровой и жидкой питательных средах в отношении 100 чувствительных к ПТП штаммов *M. tuberculosis*, представлены в таблице.

Значения МИК бедаквилина, полученные в жидкой среде *M7H9* с помощью BACTEC™ MGIT™ 960 и с использованием 96-луночного планшета, находились в диапазоне от 0,03 до 0,25 мкг/мл. Для большей части штаммов МИК составили 0,06 мкг/мл (34,0% и 37,0% соответственно) и 0,12 мкг/мл (36,0% и 34,0% соответственно). Несколько ниже была доля штаммов, в отношении которых была установлена МИК бедаквилина 0,25 мкг/мл (23,0% и 18,0% соответственно). Наименьшее значение МИК бедаквилина – 0,03 мкг/мл – определено для 7,0% штаммов с помощью BACTEC™ MGIT™ 960 и для 11,0% штаммов – с использованием 96-луночного планшета. Сравнительный анализ результатов показал достоверность совпадения значений МИК, полученных в жидкой среде *M7H9* с помощью автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 и 96-луночного планшета ($p > 0,05$).

Диапазон значений МИК, полученных на агаровой среде *M7H11*, составил от 0,015 и менее до 0,03 мкг/мл. Для 29,0% штаммов МИК бедаквилина составили 0,015 мкг/мл и менее, для 71,0% – 0,03 мкг/мл. Результаты определения МИК бедаквилина на агаровой среде *M7H11* значительно отличались от результатов, полученных в жидкой среде *M7H9*, что объясняется различиями в составе питательных сред. По данным M. Rouan и соавт. (2012), значения МИК препаратов могут увеличиваться в присутствии 5% бычьего сывороточного альбумина, который содержится в жидкой среде *M7H9* и не содержится в агаровой [17]. Также это может быть связано с составом пластика, используемого для MGIT-пробирок или

Таблица. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) бедаквилина в отношении чувствительных клинических штаммов M. tuberculosis

МИК бедаквилина (мкг/мл)	Количество штаммов *M. tuberculosis*, рост которых ингибируется данной концентрацией бедаквилина (n = 100)									Достоверность различий для жидких сред (p)
	M7H11(агар)			*M7H9* (жидкая среда)						
				BACTEC™ MGIT™ 960			96-луночный планшет			
	абс.	%	95%ДИ	*абс.*	%	95%ДИ	*абс.*	%	95%ДИ	
0,015	29	29,0	20,4–38,9	–	–	0,0–3,6	–	–	0,0–3,6	–
0,03	71	71,0	61,1–79,6	7	7,0	2,9–13,9	11	11,0	5,6–18,8	0,2888
0,06	–	–	0,0–3,6	34	34,0	24,8–44,3	37	37,0	27,6–47,2	0,6056
0,12	–	–	0,0–3,6	36	36,0	26,6–46,2	34	34,0	24,8–44,2	0,7728
0,25	–	–	0,0–3,6	23	23,0	15,2–32,5	18	18,0	11,0–27,0	0,0736

люминесцентными составляющими, встроенными в силикон на дне пробирок [15].

Таким образом, при определении МИК бедаквилина в жидкой среде *M7H9* в отношении всех изученных штаммов *M. tuberculosis* получен более широкий «спектр» значений, в то время как в агаровой среде *M7H11* МИК ограничивается двумя значениями.

Для контрольного чувствительного штамма *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ значение МИК бедаквилина в жидкой среде *M7H9* в системе BACTEC™ MGIT™ 960 составило 0,12 мкг/мл, с использованием 96-луночного планшета – 0,06 мкг/мл, а на агаровой среде *M7H11* – 0,03 мкг/мл. Полученные значения МИК бедаквилина для референс-штамма $H_{37}Rv$ совпали с данными литературы [13, 20].

В результате определения на разных средах самых высоких значений МИК бедаквилина были установлены пограничные значения в отношении чувствительных к ПТП основного ряда клинических штаммов *M. tuberculosis*: 0,25 мкг/мл в жидкой среде *M7H9* и 0,03 мкг/мл на агаровой среде *M7H11*.

Установленное пограничное значение МИК бедаквилина 0,03 мкг/мл на агаровой среде *M7H11* отличается от значения, предлагаемого *EUCAST* [8].

Заключение

В настоящем исследовании установлены пограничные значения МИК бедаквилина в отношении 100 чувствительных к ПТП основного ряда клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом легких, не получавших бедаквилин. В жидкой среде *M7H9* пограничное значение составило 0,25 мкг/мл, на агаровой среде *M7H11* – 0,03 мкг/мл.

Результаты исследования показали высокую степень корреляции результатов, полученных в жидкой среде *M7H9* с помощью системы BACTEC™ MGIT™ 960 и с использованием 96-луночного планшета ($p > 0,05$).

Установленные пограничные значения МИК бедаквилина на разных питательных средах для клинических штаммов, чувствительных к ПТП основного ряда, будут использованы как критерии оценки лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* в дальнейших исследованиях до начала и в процессе лечения больных туберкулезом легких, в режимы химиотерапии которых будет включен бедаквилин, а также с целью изучения формирования лекарственной устойчивости.

Полученные пограничные значения МИК в отношении чувствительных штаммов *M. tuberculosis* в дальнейшем могут быть использованы для установления критических концентраций и клинических пограничных значений.

Литература

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс]. URL: http://www.ros-med.info/reestrls/ info.php?action=info&id=26223. (Дата обращения 10.03.2018).

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

3. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ № 109 Минздрава России от 21 марта 2003 г. – М., 2003. – С. 186–198.

4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2.1890-04 от 4 марта 2004 года. [Электронный ресурс]. URL: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4957. (Дата обращения 27.02.2018).

5. Руководство по применению набора реагентов для выявления микобактерий туберкулезного комплекса и определения их лекарственной чувствительности к рифампицину и изониазиду на биологических микрочипах «ТБ-БИОЧИП-1». Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации № ФСР 2011/10088 от 03.02.2011 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.biochip-imb.ru/attachments/article/24/ТБ-БИОЧИП-1%20Руководство%20пользователя.pdf%8F.pdf. (Дата обращения 27.02.2018).

6. Abuali M., Katariwala R., LaBombardi V. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31. – N. 5. – P. 835-839.

7. Borisov S., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49. – N. 5. 1700387. doi: 10.1183/13993003.0387-2017.

8. Definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values. Clinical breakpoints table V.5.0. Valid From 2015-01-01. [Электронный ресурс]. URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (Дата обращения 27.02.2018).

9. Epi InfoTM help desk Centers for Disease Control and Prevention [Электронный ресурс]. URL http//wwwn.cdc.gov/epiliinto/ (Дата обращения 27.02.2018).

10. Field S. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? // Ther. Adv. Chronic. Dis. – 2015. – Vol. 6. – N. 4. – P. 170-184.

11. Global tuberculosis report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08, 2014. – Geneva: WHO, 2014. – 154 p. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Дата обращения 27.02.2018).

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

13. Kaniga K., Cirillo D., Hoffner S. et al. A Multilaboratory, multicountry study to determine bedaquiline MIC quality control ranges for phenotypic drug susceptibility testing // J. Clin. Microbiol. – 2016. – Vol. 54. – N. 12. – P. 2956-2962.

14. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing Mycobacterium tuberculosissusceptibility to first- and second-line drugs // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – N. 1. – P. 11-18.
15. Lounis N., Vranckx L., Gevers T. In vitro culture conditions affecting minimal inhibitory concentration of bedaquiline against M. tuberculosis // Med. Mal. Infect. – 2016. – Vol. 46. – N. 4. – P. 220-225.
16. Pym A., Diacon A., Tang S. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47. – N. 2. – P. 564-74.
17. Rouan M.C., Lounis N., Gevers T. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56. – P. 1444–1451. doi:.10.1128/AAC.00720-11.
18. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S. MGIT procedure manual for BACTEC™ MGIT 960™ system. – Foundation for Innovative New Diagnostics, 2006. – 74 p. [Электронный ресурс]. URL: https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2016/02/mgit_manual_nov2006.pdf
19. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard: 2nd Ed. CLSI document M24-A2. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011. [Электронный ресурс]. URL: https://www.clsi.org/media/1463/m24a2_sample.pdf. (Дата обращения 27.02.2018).
20. Torrea G., Coeck N., Desmaretz C. et al. Bedaquiline susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in an automated liquid culture system // J. Antimicrob. Chemother. – 2015. – Vol. 70. – N. 8. – P. 2300-2305.
21. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.6. – Geneva: WHO, 2013. – 64 p. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatment-guideline/en/ (Дата обращения 27.02.2018).

Сведения об авторах

Перетокина Ирина Витальевна *– врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-70-33, тел./факс + 7 (499) 785-20-82
e-mail: iraperetokina@yandex.ru

Крылова Людмила Юрьевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-70-33, тел./факс + 7 (499) 785-20-82
e-mail: luda.yurievna2017@yandex.ru

Сафонова Светлана Григорьевна *– заведующая отделом 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 (495) 603-30-33
e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

Макарова Марина Витальевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*
Адрес:107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (916) 688-98-25, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: makarova75@yandex.ru

Носова Елена Юрьевна *– ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (495) 603-30-33, тел. /факс + 7 (499) 785-20-82
e-mail: rna68@rambler.ru

Литвинов Виталий Ильич *– научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (495) 268-04-15
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

УДК 614.-251.2-254.4.-7::[616-002.5+616-08]

ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

ЧАСТЬ 1

Н.М. Краснова[1], А.Ф. Кравченко[2], Н.С. Валь[2]

TUBERCULOSIS TREATMENT – FROM THE POINT OF VIEW OF PHARMACOLOGY AND PHARMACOTHERAPY

N.M. Krasnova, A.F. Kravchenko, N.S. Val'

Одной из причин роста лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза является нерациональное применение противотуберкулезных лекарств, что обусловливает актуальность темы работы. Наличие большого числа противотуберкулезных средств, с одной стороны, способных излечить больного, а с другой – нанести значительный вред здоровью, требует от врача знаний о свойствах лекарств и осведомленности об индивидуальных особенностях пациента. В статье выделены основные принципы рационального выбора противотуберкулезных лекарств, их комбинаций, лекарственных форм, режима дозирования лекарств. Указаны факторы, усложняющие фармакотерапию у лиц пожилого и детского возраста. Рассмотрен вопрос о применении лекарств с нарушением инструкции по применению (off-label). Выделены основные факторы и методы повышения эффективности фармакотерапии туберкулеза.

***Ключевые слова**: туберкулез, фармакотерапия, применение лекарств не по показаниям, выбор лекарственных форм и дозировок*

Misuse (inappropriate or imprudent use) of anti-tuberculosis drugs is one of the reasons to the ongoing spread of drug-resistant tuberculosis. So, the problem of rational therapy for tuberculosis is still of urgent interest. With the present abundance of drugs for tuberculosis, patients can be cured, on the one hand, but on the other hand, a serious harm to patients' health can be inflicted. Hence, physicians are required to have knowledge of both pharmacological drug properties and personalized approach to patients. This article features basic principles of rational drug choice for tuberculosis, combining drugs, drug formulations, and drug dosages. Factors complicating pharmacotherapy in children and the elderly patients are specified. The issues related to off-label drug use are contemplated. Key factors and methods to improve the effectiveness of pharmacotherapy for tuberculosis are pointed out.

***Key words**: tuberculosis, pharmacotherapy, off-label drug administration, drugs forms and dosage*

Туберкулез занимает девятое место среди ведущих причин смертности в мире. В настоящее время от туберкулеза умирают 16% пациентов, при этом показано, что большинство смертей можно было предотвратить путем ранней диагностики и надлежащего лечения [3]. Как известно, в основе надлежащего лечения лежат принципы доказательной медицины, методология принятия решения врачом, основанная на результатах лучших рандомизированных клинических исследований.

На сегодняшний день лечение туберкулеза остается глобальной проблемой, так как, несмотря на разработанную стратегию ВОЗ по ликвидации туберкулеза, в мире регистрируют рост лекарственно-устойчивых форм возбудителя и в первую очередь с множественной и широкой устойчивостью. Лечение пациентов с лекарственной устойчивостью – сложный процесс, сопряженный с низким показателем излечения и высокими показателями инвалидизации и смертности [13]. Доказано, что основными причинами развития лекарственной устойчивости являются: применение неадекватного режима химиотерапии, преждевременное прекращение и перерывы в лечении, отсутствие необходимого ассортимента и количества противотуберкулезных средств, использование некачественных лекарств [19]. Неоспоримо, что ключевое значение в комплексном лечении туберкулеза принадлежит химиотерапии. Многочисленными авторами, исследовавшими причины лекарственной устойчивости, признается необходимость рационализации противотуберкулезной химиотерапии. Однако во фтизиатрии в настоящее время, по нашему мнению, понимание рациональной химиотерапии носит неопределенный характер, поэтому необходимо, на наш взгляд, дать четкое определение рациональности противотуберкулезной химиотерапии.

[1] ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Россия.
[2] ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», г. Якутск, Россия.

Отметим, что любая рациональная фармакотерапия основывается на общепринятых принципах, в приложении к противотуберкулезной химиотерапии она может выглядеть следующим образом:

1. Выбор оптимальных противотуберкулезных лекарств и их комбинаций (режимы химиотерапии).
2. Выбор рациональных лекарственных форм, путей введения.
3. Выбор адекватного режима дозирования (разовая, суточная и курсовая доза, кратность введения).
4. Планирование сроков и методов контроля эффективности фармакотерапии.
5. Прогнозирование нежелательных побочных реакций и их профилактика.
6. Оценка межлекарственных взаимодействий с лекарствами, применяемыми при сопутствующих заболеваниях.

Только при соблюдении всех вышеперечисленных условий противотуберкулезную химиотерапию можно считать рациональной, эффективной и безопасной с точки зрения клинической фармакологии.

Первый принцип. Выбор противотуберкулезных средств и их комбинаций относится к наиболее ответственным и трудным элементам фармакотерапии. На выбор режима химиотерапии влияют данные о спектре чувствительности микобактерий, особенности фармакодинамики и фармакокинетики лекарств, их совместимости при комбинированном применении, наличии сопутствующих заболеваний и вредных привычек, возрасте пациента и другие данные – как о лекарстве, так и о пациенте.

Стандартное лечение туберкулеза заключается в длительном комбинированном применении противотуберкулезных средств, действующих на микобактерии, находящихся внеклеточно и внутри клеток, как в стадии размножения, так и в стадии покоя. При комбинировании противотуберкулезных средств повышается терапевтический эффект за счет межлекарственного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия.

В настоящее время в России лечение заболеваний регламентируется клиническими рекомендациями (протоколами), которые составляют эксперты на основе методологии доказательной медицины. Клинические рекомендации – документы, которые являются индикаторами качества и безопасности медицинской помощи, служат основой для формирования критериев оценки качества медицинской помощи [12, 17].

Российским обществом фтизиатров разработаны Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза. Рекомендации помогают врачу сделать оптимальный выбор режима химиотерапии. С одной стороны, рекомендации препятствуют принятию врачом спонтанного, неправильного решения и таким образом способствуют повышению качества медицинской помощи [18], с другой – не позволяют проводить «индивидуальную» терапию, вне рекомендаций. Так, в случаях отсутствия ожидаемых результатов от проводимой химиотерапии фтизиатр часто сталкивается с дилеммой: продолжить лечение стандартным режимом химиотерапии согласно рекомендациям или назначить «индивидуальный» режим? С одной стороны, врач-фтизиатр, назначая химиотерапию вне рекомендаций, стремится любыми способами достичь цели лечения туберкулеза, с другой – способствует развитию и распространению приобретенной устойчивости возбудителя, а несоблюдение рекомендаций квалифицируется как оказание некачественной медицинской помощи.

При рациональном выборе лекарств, входящих в режим химиотерапии, необходимо помнить, что «профиль» пациента (диагноз, возраст, сопутствующие заболевания, аллергологический анамнез, вредные привычки, беременность и др.) должен совпадать с «профилем» лекарственного средства (фармакологическое действие, фармакокинетика, показания к применению, противопоказания, взаимодействия), то есть с инструкцией по применению препарата [16]. Назначение лекарственных средств в соответствии с инструкцией в России является критерием качества оказания медицинской помощи [12].

В реальной клинической практике нередко приходится сталкиваться с тем, что лекарства назначают с нарушениями утвержденной инструкции. В литературе такого рода использование обозначается терминами: «вне утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции» [10]. За рубежом широко используется термин *off-label* – применение лекарств по показанию, лекарственной форме, режиму дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США, 1997 г.).

Сегодня в России имеет место назначение лекарств off-label по жизненным показаниям, при наличии научного обоснования высокой потенциальной пользы и низкого риска развития нежелательных побочных реакций для данного пациента. Решение о назначении лекарства принимает консилиум врачей при надлежащем информировании пациента (или его представителя) и оформления добровольного информированного согласия [1]. Например, при химиотерапии off-label применяют лекарства, не зарегистрированные как противотуберкулезные (амикацин, амоксициллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, линезолид), но имеются научные данные, которые дали основание предполагать, что необходимый эффект при лечении туберкулеза этими лекарствами может быть достигнут [2, 10].

На выбор противотуберкулезных средств и комбинаций оказывают влияние «крайние» возраста – детский и пожилой (старше 65 лет). Растущий организм – это особое состояние человеческого организма, которое, в сравнении с оформившимся, имеет отличия в рецепторном аппарате тканей и органов, механизмах всасывания и процессах экскреции, качественном и количественном составе белковых фракций плазмы крови и другие параметры, что не только изменяет фармакодинамику/фармакокинетику лекарств [17], но и лежит в основе развития нежелательных реакций, в том числе специфических, не описанных у взрослых пациентов.

В педиатрической практике многие противотуберкулезные средства назначают off-label, так как у детей по этическим и экономическим соображениям отсутствуют клинические исследования о действии лекарств, а большинство сведений о лекарстве заимствовано из клинических исследований с участием взрослых. Так, в инструкции по применению пиразинамида (таблетки) имеются возрастные ограничения, препарат противопоказан детям до 3 лет, этамбутол (таблетки) – до 13 лет, теризидон (капсулы) – до 14 лет.

У пожилых пациентов в процессе старения угнетается ферментативная активность печени, снижается клубочковая фильтрация, уменьшается содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, снижается холинергическая передача, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, эти процессы влияют на фармакодинамику/фармакокинетику лекарств. В пожилом возрасте из-за особенностей организма регистрируется высокая частота развития нежелательных побочных реакций, поэтому лицам старше 65 лет изониазид, капреомицин, бедаквилин, теризидон рекомендуется назначать с осторожностью.

По данным авторов, лица пожилого и старческого возраста в 98% случаев страдают многочисленными (от 4 до 8) значимыми хроническими заболеваниями [4], которые вносят свои корректировки в режимы химиотерапии. Например, среди лиц старше 70 лет сахарный диабет II типа регистрируют у 12,6% пациентов [15], а его осложнение – диабетическая ретинопатия поражает до 90% пациентов и является абсолютным противопоказанием к применению этамбутола. Среди пациентов с сахарным диабетом II типа отмечается прогрессивный рост развития хронической болезни почек, это состояние ограничивает назначение рифампицина, канамицина, амикацина, этамбутола, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората.

Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с туберкулезом является важным фактором, сдерживающим эффективное лечение не только у лиц пожилого и старческого возраста, но у лиц молодого возраста. В настоящее время весьма велика проблема рациональной химиотерапии туберкулеза у пациентов с заболеваниями печени и почек. Так, имеющиеся патофизиологические изменения печени влияют на фармакокинетику препарата пиразинамида, который, согласно инструкции по применению, не назначают при заболеваниях печени. При тяжелой печеночной недостаточности противопоказано применение изониазида, моксифлоксацина, аминосалициловой кислоты; при циррозе печени, заболеваниях печени в фазе обострения, остром гепатите – протионамида, этионамида. При тяжелой почечной недостаточности из-за риска кумуляции и развития нежелательных реакций противопоказано применение этамбутола, канамицина, амикацина, спарфлоксацина, протионамида.

Таким образом, клинические рекомендации являются главным инструментом врача при выборе режима противотуберкулезной химиотерапии, обеспечивающего наибольшую эффективность и безопасность лечения. Однако необходимо учитывать, что наличие таких факторов, как «крайний» возраст, сопутствующие заболевания, плохая переносимость терапии и др., не позволяет врачу во всех случаях применять «жесткие» стандартные режимы химиотерапии туберкулеза, и в практике невозможно исключить «индивидуальный» режим химиотерапии. Лечение туберкулеза требует новых научных исследований не только в средствах диагностики, но и лекарственных препаратах, а также схем лечения, которые будут способствовать увеличению показателя клинического излечения туберкулеза, снижению смертности, уменьшению числа рецидивов заболевания и снижению уровня лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Второй принцип. Выбор лекарственных форм противотуберкулезных средств зависит от необходимости создания высоких концентраций лекарств в крови или в очаге патологического процесса (легкие, костная ткань, спинномозговая жидкость и др.), времени, необходимого для достижения поставленных целей лечения, от состояния систем организма, обеспечивающих фармакокинетические процессы лекарств, удобства для пациента [16]. Применение лекарств в рациональной лекарственной форме у пациентов является определяющим фактором в повышении эффективности лечения.

При инъекционном внутривенном введении быстро создается максимальная концентрация лекарства в крови и развивается оптимальный терапевтический эффект, далее практически сразу начинается снижение концентрации его в крови вследствие процессов метаболизма и выведения. При капельном введении терапевтический эффект развивается медленнее, чем при быстром внутривенном введении. При пероральном применении лекарственные средства претерпевают ряд последовательных превращений, что обуславливает значительную вариабельность их фармакокинетических и терапевтических эффектов. Фармакокинетические параметры лекарств зависят от скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, влияния pH желудочных соков, взаимодействия с пищей, особенностей

кровоснабжения кишечника, длительности применения, межлекарственного взаимодействия и ряда других факторов [6]. При лечении туберкулеза лекарственная форма рифампицина в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий является формой выбора при лечении осложненного деструктивного туберкулеза легких, так как при внутривенном капельном введении (600 мг) максимальная концентрация (10 мкг/мл) наблюдается уже к концу инфузии; терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8–12 часов, в отношении высокочувствительных возбудителей – в течение 24 часов, а при приеме внутрь натощак время достижения максимальной концентрации составляет 2–3 часа.

Во фтизиатрической практике имеет место ингаляционный путь введения лекарств для достижения топического действия препаратов. Это возможность получения высокой локальной концентрации в респираторной системе с минимальной концентрацией в системном кровотоке. Ингаляционное применение лекарств во многом зависит от специальных средств их доставки – ингаляционных систем, которые имеют выраженные возрастные ограничения. Причем в России ингаляционный путь введения для противотуберкулезных средств зарегистрирован только для изониазида, который выпускается в виде раствора для ингаляционного введения.

Известны патенты, где с целью повышения биодоступности противотуберкулезных средств авторами разработаны лимфотропный путь введения, ректальный капельный, межреберное введение лекарств с ультразвуковым или лазерным воздействием на место инъекции. Как оказалось, вышеперечисленные методы введения производителями лекарств не зарегистрированы, а их применение off-label имеет слабую доказательную базу по эффективности и безопасности и **несет высокие юридические риски.**

Выбор лекарственной формы при лечении пациентов детского и пожилого возраста требует особого подхода. Для лечения туберкулеза у детей следует отдавать предпочтение внесосудистым путям введения (пероральное применение). Для дошкольного возраста преимущество должно даваться жидким формам (сиропы, растворы, суспензии и др.), для школьного возраста – таблетки, драже, капсулы, гранулы и т. д. в соответствующих возрастных дозировках. Особое внимание заслуживают следующие лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой (пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид), капсулы (рифампицин, теризидон), которые имеют специальную кислотоустойчивую оболочку. Такая форма малопригодна для применения в детской практике, т. к. при делении таблетки или раскрытии капсулы лекарственное вещество под агрессивным действием компонентов пищеварительного сока разрушается и теряет свою активность.

Пациентам пожилого и старческого возраста следует выбирать легко проглатываемые лекарственные формы, т. к. у них изменяется процесс глотания. По возможности следует избегать назначения жидких лекарственных форм, так как из-за ослабленного зрения и дрожания рук пожилые пациенты испытывают затруднения при их дозировке.

Всемирная организация здравоохранения для лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобатерий [21] рекомендует использовать комбинированные противотуберкулезные средства с фиксированными дозами с целью сокращения количества таблеток на прием и повышения эффективности лечения, в частности, возможности предотвращения развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза [5]. Согласитесь, что внедрение в практику комбинированных лекарственных средств требует тщательной оценки потенциальных преимуществ и учета возможных недостатков, таких как сложность и негибкость титрования дозы, высокая частота неустранимых нежелательных побочных реакций [9]. Отметим, что в России комбинированные средства в фиксированных дозах в качестве рекомендуемой лекарственной формы официально не приняты в клинических рекомендациях.

Из-за роста лекарственной устойчивости микобактерий возникает необходимость совершенствования противотуберкулезной терапии путем разработки лекарств с новым механизмом действия или перепрофилирование старых, которые проявляют значительную активность на микобактерии. Разработка новых лекарств является дорогостоящим и трудоемким процессом. Перспективной альтернативой этому является разработка инновационных лекарственных форм, где в качестве носителей лекарств выступают липосомы, ниосомы, жидкие кристаллы, твердые липидные наночастицы, полимерные мицеллы, дендримеры, наноэмульсии [22]. В детской практике необходимо расширять возрастные границы показаний противотуберкулезных средств, разрабатывать новые лекарственные формы – *pro infantibus* (*for children*), в которых имелась дозировка, предназначенная для конкретной возрастной группы с учетом особенности фармакодинамики/фармакокинетики детского организма. Совершенствование лекарственных форм противотуберкулезных средств для взрослых и детей позволит повысить эффективность и безопасность терапии, приверженность пациента к лечению за счет комфортности приема.

Третий принцип. Выбор оптимального режима дозирования антимикробных средств на основании фармакокинетических характеристик является одним из основных элементов фармакотерапии. Понимание клинического значения фармакокинетических параметров и знание фармакокинетических особенностей лекарств лежат в основе рационального, безопасного режима дозирования в соответствии с принципом совпадения «профиля» лекарства (раздел «Фармакокинетика» инструкции) и «профиля» пациента [16].

Основным принципом рационального дозирования противотуберкулезных средств является расчет суточных доз на 1 кг массы тела пациента. Сложность дозирования лекарств заключается в том, что один и тот же препарат может иметь большое количество разных инструкций, которые несут собственную информацию. Например, в рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых (2014 г.) изониазид при массе тела 51–70 кг рекомендуется назначать в дозе 300–600 мг в сутки вне зависимости от лекарственной формы; согласно инструкции по применению, изониазид (раствор) внутримышечно назначается в дозе 5–12 мг/кг в сутки; в таблетках – 600–900 мг вне зависимости от массы тела пациента, разовая доза не должна превышать более 600 мг, суточная – 900 мг. Подбор доз лекарства без учета инструкции может влиять на эффективность и безопасность терапии, т. к. применение недостаточных доз препаратов уменьшает терапевтический эффект и влечет развитие устойчивости микобактерий, применение избыточных доз – повышает риск развития нежелательных побочных реакций.

Особенно остра проблема дозирования лекарств у детей. Наличие множества инструкций у одного лекарства вносят разногласия между клиническими рекомендациями и инструкциями по применению препаратов (рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин и др.). В рекомендациях по лечению туберкулеза органов дыхания у детей (2016 г.) рифампицин при ежедневном приеме рекомендован в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки вне зависимости от формы выпуска, но не более 600 мг в сутки. В инструкции по применению рифампицин в капсулах (ОАО «Фармасинтез») детям и новорожденным рекомендуется назначать 10–20 мг/кг в сутки, не более 600 мг в сутки; рифампицин в капсулах (ПАО «Брынцалов-А») детям старше трех лет рекомендован в дозе 10 мг/кг в сутки, но не более 450 мг в сутки.

Одним из важных моментов рационального дозирования лекарств является коррекция дозового режима при печеночной и почечной недостаточности. Изменения метаболизма и клиренса лекарств происходят пропорционально выраженности нарушений функции печени, а степень ее тяжести является важнейшим фактором, влияющим на выбор режима дозирования. Единых рекомендаций по коррекции режима дозирования и четких критериев, определяющих степень снижения доз в зависимости от выраженности проявлений печеночной недостаточности у взрослых и детей, не существует [8]. В некоторых инструкциях по применению лекарств коррекцию дозы у взрослых проводят в зависимости от степени нарушений функции печени, для этого рекомендуется использовать шкалу Чайлд-Пью. Однако шкала Чайлд-Пью имеет ряд ограничений и не всегда позволяет охарактеризовать способность печени метаболизировать различные лекарства. Поэтому врач в каждом конкретном случае должен оценивать риск и пользу при назначении лекарственного средства.

При почечной недостаточности происходит увеличение периода полувыведения, лекарственные средства кумулируют в организме, поэтому требуется изменение не только дозы, но и кратности введения препаратов. Традиционно коррекцию доз лекарств у взрослых при почечной недостаточности рассчитывали на основании показателя клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта. В настоящее время для указанных целей рекомендуется использовать новую формулу расчета скорости клубочковой фильтрации CKD-EPI, она основана на стандартизованных процедурах измерения уровня креатинина, расчет скорости фильтрации дает более точные результаты [7]. Для более объективной оценки скорости клубочковой фильтрации у детей используется формула Шварца [14]. При почечной недостаточности требуется коррекция доз левофлоксацина, этамбутола, канамицина, амикацина, капреомицина, меропенема, имипенема/циластатина.

В клинических рекомендациях по лечению туберкулеза у взрослых (2014 г.) при почечной недостаточности рекомендуется снижать дозы препаратов и/или увеличивать интервалы между их приемом, рекомендуются дозы и кратность назначения лекарств пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе. Например, этамбутол по клиническим рекомендациям предложено назначать в дозе 15–25 мг/кг массы тела в сутки три раза в неделю. Это не согласуется с инструкцией по применению этамбутола, согласно которой при клиренсе креатинина более 100 мл/мин препарат назначается в дозе 20 мг/кг массы тела в сутки, 70–100 мл/мин – 15 мг/кг в сутки, менее 70 мл/мин – 10 мг/кг, при гемодиализе – 5 мг/кг в сутки, в день диализа – 7 мг/кг в сутки.

Поэтому во избежание врачебной ошибки при назначении лекарственных средств off-label врачу необходимо знать, какой препарат используется в конкретной ситуации, ознакомиться с инструкцией по применению препарата, особенно с разделом «Способы применения и дозы». В клинических рекомендациях, на наш взгляд, в разделе лечения, необходимо сделать ссылку на использование официальной инструкции с целью расширения сведений о применяемом препарате и проведения рационального и максимально безопасного лечения.

В зависимости от особенностей фармакодинамики/фармакокинетики антимикробные средства делят на две группы: с концентрационно-зависимой активностью и с время-зависимой активностью, эти особенности влияют на их режим дозирования. Для концентрационно-зависимых антибиотиков степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в сыворотке крови, поэтому целью режима их дозирования является достижение максимально переносимой концентрации средства при достаточно длительных интервалах между их введениями (рифампицин, аминогликозиды,

фторхинолоны). Для время-зависимых средств (β-лактамные антибиотики, линезолид) основным требованием к режиму дозирования является длительное поддержание относительно невысоких концентраций в плазме крови [20]. Оптимальная частота назначений лекарств зависит от периода полувыведения. Длительный период полувыведения характерен для изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, их назначают один раз в сутки. В случае плохой переносимости суточные дозы пиразинамида, изониазида, рифампицина можно делить на два-три приема. Протионамид, этионамид имеют довольно короткий период полувыведения, назначаются два-три раза в сутки.

Дискутабельным остается вопрос дозирования перепрофилированных лекарств, не зарегистрированных в качестве противотуберкулезных (амоксициллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, линезолид), производителями не определены оптимальные дозы, а с точки зрения доказательной медицины у лекарств не существует убедительных доказательств эффективности и безопасности при их длительном применении.

По клиническим рекомендациям при лечении туберкулеза в интенсивной фазе I–III режимов химиотерапии противотуберкулезные средства назначают ежедневно, в фазе продолжения – прерывисто, прием лекарств осуществляется три раза в неделю. Прием лекарств в интенсивной фазе IV и V режимов осуществляется ежедневно, в фазе продолжения – шесть дней в неделю. Считается, что прерывистый прием лекарств уменьшает вероятность возникновения нежелательных реакций, его хорошо воспринимают пациенты, и по своей эффективности на заключительном этапе химиотерапия не уступает ежедневному приему лекарств. Однако Всемирная организация здравоохранения [21] рекомендует исключить прерывистый прием лекарств и осуществлять ежедневный прием как в интенсивной фазе, так и в фазе продолжения. Отметим, что, согласно инструкции по применению, канамицин, капреомицин, бедаквилин рекомендуется назначать прерывисто. Например, капреомицин назначают в течение первых 60–120 дней ежедневно, далее – два или три раза в неделю в течение 12–24 месяцев; бедаквилин в 1–2-ю недели назначается ежедневно, с 3-й по 24-ю недели – три раза в неделю с перерывом не менее 48 часов между приемом.

Резюмируя вышесказанное, отметим, что рациональная фармакотерапия – это все же ***индивидуализированный*** подход в лечении, при котором лекарственное средство применяют в конкретной клинической ситуации, у конкретного пациента (с учетом «профиля» пациента), наиболее эффективными лекарствами, в удобной лекарственной форме, в адекватных дозах и путях введения («профиль» препарата). Поэтому применение основных инструментов фармакотерапии, клинических рекомендаций и инструкций по применению препаратов является неотъемлемой частью терапии для успешного решения поставленных задач лечения.

Продолжение следует

Литература

1. *Вольская Е.А. Правовые аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 70-73.*
2. *Гармаш Ю.Ю., Борисов С.Е. Формирование режимов химиотерапии больных туберкулезом с позиции современного законодательства // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 1. – С. 51-55.*
3. *Глобальный доклад о туберкулезе Всемирной организации здравоохранения 2017 года. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_ru.pdf?ua=1 (Дата обращения 15.05.2018).*
4. *Журавлев Ю.И., Тхорикова В.Н. Современные проблемы измерения полиморбидности // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 22. – № 11. – С. 214-219.*
5. *Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Степанова Э.Ф. Противотуберкулезные лекарственные формы: ассортимент, основные преимущества, перспективы технологического совершенствования // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4. – № 3 (16). – С. 38-55.*
6. *Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.*
7. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В. Методы оценки функционального состояния почек при артериальной гипертонии: клиническое значение и практическое применение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 6. – С. 61-66.*
8. *Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Малая И.П. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции печени // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 19 (2). – С. 40-47.*
9. *Красносельских И.В., Гарасько Е.В., Щепочкина Ю.А. Инновационная лекарственная форма для лечения туберкулеза // Альманах современной науки и образования. – 2017. – № 6 (119). – С. 64-68.*
10. *Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 5. – С. 667-674.*
11. *Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. [Электронный ресурс] URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-ot-21-noyabrya-2011-g-323-fz-ob-osnovah-ohrany-zdorovya-grazhdan-v-rossiyskoy-federatsii (Дата обращения 15.05.2018).*

12. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи: приказ Минздрава России от 10 мая 2017 г. № 203н. [Электронный ресурс] URL: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/ (дата обращения 15.05.2018).

13. Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. и др. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 45-51.

14. Раздолькина Т.И. Особенности хронической почечной недостаточности у детей // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11. – № 2–3. – С. 16-21.

15. Саприна Т.В., Файзулина Н.М. Сахарный диабет 2-го типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 322-330.

16. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум: учебное пособие / Под ред. В. Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с.

17. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. – № 3. – С. 304-308.

18. Щербо А. П., Аверьянова В. В. Анализ государственной политики в сфере обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности // Управленческое консультирование. – 2016. – № 5 (89). – С. 39-41.

19. Юранова М.А., Рузанов Д.Ю., Буйневич И.В. Анализ факторов, влияющих на формирование приверженности лечению больных туберкулезом (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 1 (35). – С. 45-51.

20. Asín-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents // J. Infect. Chemother. –2015. – Vol. 21. N. 5. – P. 319-329.

21. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. [Электронный ресурс] URL: https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://itpcru.org/wp-content/uploads/2017/05/WHO_TB_Guidelines_eng2017.pdf&hl=ru (Дата обращения 15.05.2018).

22. Patil K., Bagade S., Bonde S., Sharma S., Saraogi G. Recent therapeutic approaches for the management of tuberculosis: Challenges and opportunities // Biomed Pharmacother. –2018. – Vol. 99. – P. 735-745.

Сведения об авторах

Краснова Наталия Михайловна *– доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», кандидат медицинских наук*

Адрес: 677000, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, д. 58
Тел. + 7 (4112) 49-65-40
e-mail: infoysu@mail.ru

Кравченко Александр Федорович *– директор ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», доктор медицинских наук*

Адрес: 677015, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93
Тел. + 7 (4112) 39-03-30, факс +7 (4122) 47-50-80
e-mail: yniit@mail.ru, kravchenkoaf@tub.ykt.ru

Валь Наталья Семеновна *– заместитель главного врача по медицинской части ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», кандидат медицинских наук*

Адрес: 677015, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93
Тел. + 7 (4112) 39-03-30
e-mail: yniit@mail.ru

УДК 615.03.-065 : 616.24-002.5

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ РИСКА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д.А. Иванова [1], К.Ю. Галкина [1], С.Е. Борисов [1], С.Г. Сафонова [1], Д.А. Кудлай [2]

RISK OF THE HEPATOTOXICITY EVALUATION BY THE PHARMACOGENETIC METHODS IN NEW TUBERCULOSIS PATIENTS

D.A. Ivanova, X.Yu. Galkina, S.E. Borisov, S.G. Safonova, D.A. Kudlai

С целью оценить влияние генотипа N-ацетилтрансферазы 2 на риск лекарственного поражения печени у больных туберкулезом, а также сопоставить результаты прогноза по клиническим и фармакогенетическим данным проведено проспективное когортное исследование, включившее 49 больных туберкулезом органов дыхания. У пациентов первой когорты (25 чел.) генотип ацетилирования соответствовал медленному типу ацетилирования, второй (24 чел.) – быстрому. Частота лекарственного поражения печени при проведении интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии в первой когорте составила 56,0%, во второй 20,8% (ОШ 2,69; 95%ДИ 1,14–6,31). Оценка риска гепатотоксических реакций на основе генотипа N-ацетилтрансферазы была сопоставимой с результатами применения клинической шкалы оценки риска; при совместном применении шкалы и фармакогенетического тестирования точность прогноза повышалась до 72,3% (95%ДИ 58,1–83,2%).

Ключевые слова: *противотуберкулезная химиотерапия, лекарственное поражение печени, фармакогенетическое тестирование, тип ацетилирования, факторы риска*

In order to assess the effect of the N-acetyltransferase 2 genotype on the risk of drug-induced liver damage in patients with tuberculosis, and to compare the results of the prognosis for clinical and pharmacogenetic data, a prospective cohort study was conducted. 49 new pulmonary tuberculosis patients were included, 25 with genotype corresponded to the slow type of acetylation (the 1st cohort) and 24 with genotype of the fast type (2nd cohort). The incidence of drug-induced liver injury during the intensive phase of antituberculous chemotherapy in the 1st cohort was 56.0%, in the 2nd cohort 20.8% (OR 2.69, 95%CI 1.14–6.31).The risk assessment for hepatotoxic reactions based on the genotype N-acetyltransferase was comparable to the clinical scale of the risk assessment; with the combined use of the scale and pharmacogenetic testing, the prognosis accuracy increased to 72.3% (95%CI 58.1–83.2%).

Key words: *antituberculous chemotherapy, drug-induced liver injury, pharmacogenetic testing, acetylation type, risk factors*

Введение

Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты представляют собой серьезную проблему, затрудняющую лечение больных туберкулезом и снижающую его эффективность [9]. Лидирующее положение среди всех осложнений противотуберкулезной химиотерапии занимают гепатотоксические реакции (синоним – лекарственное поражение печени, ЛПП). Частота ЛПП достигает 86,9% (в среднем

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

20–30%); именно этот тип реакций служит основной причиной отмены противотуберкулезных препаратов (ПТП) и ухудшает прогноз больных [8]. Клиническая значимость ЛПП обуславливает интерес к проблеме его профилактики и прогнозирования. Известно, что вероятность развития ЛПП ассоциируется с определенными клинико-демографическими (фенотипическими) и генетическими особенностями пациентов. К фенотипическим факторам риска относят женский пол, возраст старше 35 лет, сопутствующие заболевания печени, ВИЧ-инфекцию, дефицит питания и ряд других [1, 8, 9, 10, 13, 14]. На основе анализа факторов риска в российской популяции больных туберкулезом ранее была разработана и валидирована шкала балльной оценки индивидуального риска ЛПП [1]. Кроме того, в последние годы на фоне стремительного развития фармакогенетики, широкомасштабных исследований генома у больных из национальных регистров ЛПП, популяризации персонализированного подхода в различных областях медицины особую актуальность приобретает изучение генетических факторов риска ЛПП. Основой для подобных исследований служит генетический полиморфизм ферментов и транспортеров, ответственных за биотрансформацию основных ПТП. У людей с определенным генотипом функция фермента будет снижена или, наоборот, препарат будет метаболизироваться быстрее, что приведет к изменению его гепатотоксического потенциала. Как правило, снижение активности фермента («медленный тип» метаболизма) ассоциируется с повышенным риском гепатотоксичности. Ключевыми ферментами для метаболизма ПТП (в частности, изониазида) являются N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), изоформа цитохрома P-450 (CYP2E1), глутатион-S-трансфераза и уридин-дифосфат-глюкуронилтрансфераза [12, 15]. Наибольшее значение имеет тип ацетилирования; «медленные» генотипы NAT2 более чем втрое увеличивают шансы ЛПП, влияние остальных генетических факторов, по данным метаанализов, не столь велико [2, 4, 5, 6, 11–15]. Имеющиеся данные касаются преимущественно азиатских популяций с принципиальными особенностями как генотипа N-ацетилтрансферазы 2, так и его взаимосвязи с частотой гепатитов. Исследования у больных туберкулезом европейцев, в том числе выполненные в российской популяции, немногочисленны, с малым объемом выборки [2, 6, 13].

Определение генотипа ацетилирования с целью выделения групп риска ЛПП, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы ПТП, представляется весьма перспективным методом. В настоящее время его применение затруднено по техническим (необходимость соответствующего оборудования и квалифицированных специалистов) и экономическим причинам; прогностическая роль метода в отношении риска ЛПП у российских больных туберкулезом и его согласованность с клинической шкалой оценки риска также нуждаются в уточнении.

Цель исследования

Оценка роли молекулярно-генетического определения типа ацетилирования в качестве инструмента прогнозирования лекарственного поражения печени у больных туберкулезом.

В рамках достижения этой цели предполагалось уточнение взаимосвязи между генетическим полиморфизмом NAT2 и риском развития ЛПП при лечении впервые выявленных больных туберкулезом; а также сравнение эффективности прогноза ЛПП по генотипу ацетилирования и клинической шкале оценки риска ЛПП.

Материалы и методы исследования

Проспективное когортное исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ ««МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»). Отбор участников проводили среди пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения Клиник № 1 и № 2 ГБУЗ ««МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период 2013–2016 гг. Использовали следующие критерии включения: 1) впервые выявленный туберкулез органов дыхания; 2) возраст 18 лет и старше; 3) интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) с включением изониазида; 4) согласие пациента и лечащего врача на участие в исследовании. Критериями невключения служили диссеминированный и генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность, длительность интенсивной фазы менее 60 дней.

При включении каждого пациента определяли его тип ацетилирования методом молекулярно-генетического анализа. В зависимости от результатов пациента относили в группу «медленных» или «быстрых» ацетиляторов с последующим наблюдением в течение всей интенсивной фазы ПТХ; генотип ацетилирования не учитывали при выборе схем и дозировок противотуберкулезных препаратов.

«Переменной интереса» являлась доля больных с развившимся ЛПП в каждой из наблюдаемых когорт. Случай ЛПП определяли по результатам регулярного клинико-лабораторного мониторинга с использованием критериев The American Thoracic Society (ATS, 2006 г.) и Консенсуса экспертов по лекарственному поражению печени (2011): 1) повышение аланиновой трансаминазы (АЛТ) в 3 раза и более от верхней границы нормы (≥3N) при наличии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, болей в правом подреберье) и/или повышении уровня общего билирубина ≥2N); 2) повышение АЛТ ≥5N независимо от наличия симптомов и уровня билирубина; 3) повышение щелочной фосфатазы ≥2N, особенно в сочетании с повышением гамма-глютамилтранспептидазы [7,

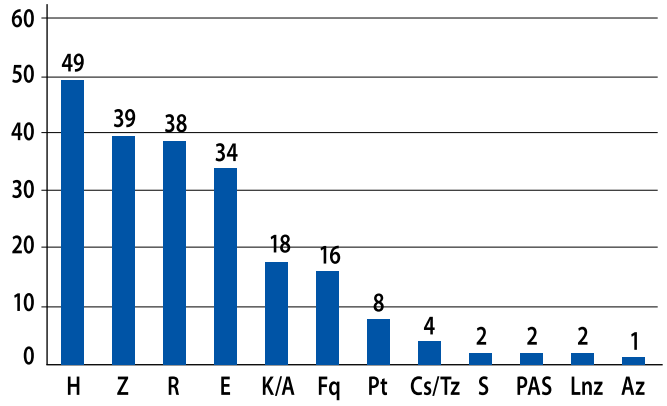


Рис. Частота назначения различных противотуберкулезных препаратов у 49 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (указано число больных, получавших каждый препарат)

11]. В каждом случае обязательным являлось исключение нелекарственных причин поражения печени.

С учетом критериев отбора в исследование включены 49 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения МНПЦ борьбы с туберкулезом для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Среди пациентов было 24 мужчины и 25 женщин в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст 33,7 ± 13,5 года, медиана 30 лет); 87,8% выборки составляли европеоиды (43 чел. из 49), остальные 6 человек принадлежали к монголоидным этносам.

Преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких (62,0%). Бактериовыделение определяли у 37 пациентов (75,5%), у 9 – с лекарственной устойчивостью возбудителя (у 7 чел. впоследствии подтверждена множественная лекарственная устойчивость, МЛУ), деструкцию легочной ткани – у 25 больных (51,0%). У 14 пациентов (28,6%) процесс был двусторонним.

Сопутствующие заболевания имели место у 39 больных (79,6%), в том числе хронический вирусный гепатит С у 4 пациентов (еще у одного – носительство антител к HCV). Нарушения печеночных тестов (преимущественно повышение АЛТ в пределах 2–2,5 нормальных значений) при поступлении имели место у 8 пациентов (16,3%).

Дефицит питания (индекс массы тела менее 18,5 кг/м^2, и/или прогрессирующую потерю массы тела, и/или гипоальбуминемию) определяли у 24 пациентов (48,0%); привычные интоксикации имели место у 31 чел., включая злоупотребление алкоголем у 3 чел. (6,1%), курение у 29 чел. (59,2%). Указания на аллергию к любым лекарственным препаратам имели в анамнезе 5 пациентов (10,2%).

Противотуберкулезную химиотерапию назначали, руководствуясь предварительными результатами определения лекарственной устойчивости (данные молекулярно-генетических методов), характером и тяжестью туберкулезного процесса и сопутствующей патологии. Спектр назначаемых ПТП представлен на рисунке. Первый стандартный режим химиотерапии назначен 21 пациенту (42,9%): 19 получали изониазид, этамбутол, пиразинамид и рифампицин, два пациента – такую же схему с добавлением стрептомицина. Еще 8 пациентов (16,3%) получали первый стандартный режим с модификацией (введением в схему канамицина); 7 пациентам (14,3%) назначали II б режим, оставшимся – индивидуальную схему с включением ПТП первого, второго и третьего ряда. Изониазид назначали всем пациентам, дозу определяли индивидуально с учетом веса и возраста.

Для определения генетического полиморфизма N-ацетилтрансферазы 2 использовали тест-систему «ПФ-БИОЧИП», разработанную в 2004 г. в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта. Преимуществами данной тест-системы являются высокая точность и воспроизводимость результатов, низкая себестоимость и возможность мульплексности при средней длительности анализа (9–18 часов).

Для получения материала для тестирования осуществляли забор 3–5 мл крови из периферической вены в пробирку Vacutainer® с антикоагулянтом (этилендиаминтетрауксусной кислотой). Порядок проведения анализа включал:

1) экстракцию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из крови на автоматической роботизированной станции Tecan Freedom EVO® PCR (Tecan Trading AG, Швейцария);

2) проведение двухраундовой амплификации участков генов-мишеней с помощью амплификатора C1000 Touch™ («Bio-Rad Laboratories Inc.», США);

3) гибридизацию ПЦР-продукта с олигонуклеотидным биочипом (тест-система «ПФ-БИОЧИП», «БИОЧИП-ИМБ», Россия) с целью идентификации генетического полиморфизма N-ацетилтрансферазы-2;

4) анализ результатов гибридизации с помощью автоматического комплекса, адаптированного для анализа биочипов.

По результатам тестирования идентифицировали последовательности «медленных» аллелей, характерных для европеоидов – S1 (NAT2*5) и S2 (NAT2*6) и представителей монголоидной расы – S3 (NAT2*7). Кроме того, на чипе присутствовал немутантный вариант доминантного «быстрого» аллеля N (NAT2*4), обнаруженного во всех этнических группах. Интерпретацию результатов проводили следующим образом:

– при наличии хотя бы одного «быстрого» аллеля (гомозигота N/N или гетерозигота N/S1; N/S2; N/S3) пациента относили в группу «быстрых» ацетиляторов;

– при наличии только «медленных» аллелей в различных комбинациях (S1/S1; S1/S2; S1/S3; S2/S3; S2/S2; S3/S3) – в группу «медленных» ацетиляторов.

В зависимости от результатов тестирования пациенты распределились следующим образом: в группу «быстрых»

Таблица 1. Характеристика основных клинико-демографических показателей в группах «быстрых» и «медленных» ацетиляторов

Показатель	«Быстрые» ацетиляторы (*n* = 24)		«Медленные» ацетиляторы (*n* = 25)		*p**
	абс.	%	*абс.*	%	
Женский пол	10	41,7	15	60,0	0,26
Монголоидная раса	3	12,5	3	12,0	1,00
Возраст (полных лет)	Медиана = 30 ИК** = 23–38		Медиана = 30,5 ИК = 22,3–46,5		0,68
HCV-инфекция	4	16,7	1	3,8	0,21
Дефицит питания	11	45,8	13	52,0	0,76
Курение	8	33,3	6	24,0	0,45
Злоупотребление алкоголем	2	8,3	1	4,0	0,61
Инфильтративный туберкулез	13	54,2	18	72,0	0,24
Деструкция легочной ткани	12	50,0	13	52,0	1,00
Двусторонний процесс	9	37,5	5	20,0	0,22
Бактериовыделение	17	70,8	18	72,0	1,00
Лекарственная устойчивость возбудителя	3	12,5	6	24,0	0,46

Примечания. * По точному критерию Фишера или критерию Манна-Уитни.
**ИК – интерквартильный размах, интервал значений, содержащий центральные 50% наблюдений выборки.

ацетиляторов вошли 24 человека, в группу «медленных» – 25 человек. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика получившихся групп; достоверных различий по основным клинико-демографическим показателям не обнаружено.

Для оценки индивидуального риска ЛПП использовали оригинальную валидированную шкалу балльной оценки, учитывающую наличие четырех 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 [1].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Epi Info 7.2.1.0. Для сравнения групп по качественным признакам использовали тест χ^2 (точный критерий Фишера), по количественным – критерий Манна-Уитни. При сравнении групп рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95%ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Лекарственное поражение печени, согласно вышеприведенным критериям, развилось в ходе интенсивной фазы у 12 из 49 человек (24,5%). Частота ЛПП в группах больных с «быстрым» и «медленным» типом ацетилирования, определенным с помощью фармакогенетического тестирования, представлена в таблице 2.

Очевидно, что «медленные» генотипы NAT2 ассоциировались с более частым развитием ЛПП: 56,0% (95% ДИ) по сравнению с 20,8% (95%ДИ) в группе «быстрых ацетиляторов»), $p = 0,019$ по точному критерию Фишера. Отношение шансов развития ЛПП для «медленных» ацетиляторов составило 2,69 (95% ДИ 1,14–6,31).

Таким образом, подтверждена роль генетических полиморфизмов N-ацетилтрансферазы-2, определяющих «медленный» фенотип ацетилирования, в качестве значимого предиктора ЛПП. Были рассчитаны операционные характеристики прогноза: чувствительность – 73,7%; специфичность – 63,3%; прогностическая ценность положительного результата – 56,0%; прогностическая ценность отрицательного результата – 79,2%; эффективность прогноза (доля пациентов с правильно предсказанным исходом) – 67,4% (95%ДИ 53,3–78,9%).

В этой же выборке для каждого из 49 чел. был рассчитан суммарный балл по клинической шкале риска. В группу риска ЛПП по результатам балльной оценки вошли 18 чел., ЛПП развилось у 12 из них (66,7% пациентов группы риска, 24,5% всей выборки).

Таким образом, эффективность прогноза с помощью фармакогенетического тестирования составила 67,3% (95%ДИ 53,3–78,9%), с помощью только клинической шкалы – 71,7% (95%ДИ 57,3–82,8%), с помощью обоих методов – 72,3% (95%ДИ 58,1–83,2%). В последнем случае в группу риска относили

Таблица 2. Частота лекарственного поражения печени в группах «медленных» и «быстрых» ацетиляторов

Тип ацетилирования	ЛПП есть		ЛПП нет		Всего	
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
«Медленный»	14	56,0	11	44,0	25	100,0
«Быстрый»	5	20,8	19	79,2	24	100,0
Итого	19	38,8	30	61,2	49	100,0

пациентов со сниженной активностью N-ацетилтрансферазы и/или числом баллов 35 и выше по шкале риска.

Обсуждение

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных отечественных и зарубежных исследований, подтвердивших повышение риска ЛПП у пациентов с определенными генотипами NAT2 независимо от клинических факторов риска [2, 6, 13, 16].

Впервые применен метод, удобный для скрининга ацетилирования и интерпретации полученных данных. Следует отметить, что часть пациентов с «медленным» генотипом NAT2 продемонстрировала хорошую переносимость противотуберкулезной химиотерапии; при этом ЛПП развились и у «быстрых» ацетиляторов. Эти факты указывают на возможную роль других факторов – клинических (вошедших в шкалу риска), терапевтических (в т.ч. факта приема гепатопротекторов) и генетических (не изученных в рамках данного исследования). Кроме того, необходимо сравнить частоту ЛПП при разных генотипах NAT2, вне упрощенного бимодального разделения на «медленный» и «быстрый» типы ацетилирования.

Ограничением данного исследования является малый объем выборки. Планируется продолжение работы с использованием большего объема выборки, изучением прогностического значения генетического полиморфизма других ферментов и транспортеров, ассоциированных с риском гепатотоксичности при проведении противотуберкулезной химиотерапии.

Выводы

«Медленный» генотип ацетилирования ассоциируется с высоким риском гепатотоксических реакций (ОШ 2,69 (95% ДИ 1,14–6,31). Оценка риска гепатотоксических реакций на основе генотипа N-ацетилтрансферазы сопоставима с результатами применения клинической шкалы оценки риска; при совместном применении шкалы и фармакогенетического тестирования точность прогноза повышается.

Литература

1. *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.*
2. *Кудряшов А.В., Макарова С.И., Никишина М.В. и др. Полиморфизм ариламин N-ацетилтрансферазы 2 у больных туберкулезом легких г. Новосибирска // Омский научный вестник. – 2009. – Приложение № 1 к выпуску 84. – С. 57-61.*
3. *Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. и др. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // Биомедицина. – 2007. – № 6. – С. 29-47.*
4. *Можокина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонификация режимов лечения больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 4. – С. 6-12.*
5. *Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можокина Г.Н. Потенциальные возможности лабораторной диагностики для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственно устойчивым возбудителем // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 42-47.*
6. *Суханов Д.С., Журавский С.Г., Иванов А.К. Лекарственное поражение печени на фоне химиотерапии у больных туберкулезом легких в зависимости от фенотипа N-ацетилирования // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2006. – № 4. – С. 143-147.*
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. 423-437.*
9. *Breen R., Miller R.F., Gorsuch T. et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection // Thorax. – 2006. – N. 173. – P. 927.*
10. *Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. Experimental Hepatology. – 2012. – Vol. 3. – № 1. – P. 37-49.*
11. *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. 935-952.*
12. *Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – N. 10. – e47769 [Электронный ресурс]. URL: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047769. (Дата обращения 12.10.2016).*
13. *Chamorro J. G., Castagnino J. P., Musella R. M. et al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28. – N. 2. – P. 323-328.*
14. *Chen R., Wang J., Zhang Y. et al. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity // Arch. Toxicol. – 2015. – Vol. 89. – N. 6. – P. 883-897.*

15. Huang Y.S. Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury // J. Chin. Med. Assoc. – 2014. – Vol. 77. – N. 4. – P. 169-173.

16. Wang P.Y., Xie S. Y., Hao Q. et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – N. 5. – P. 589-595.

Сведения об авторах

Иванова Диана Александровна *– ученый секретарь 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

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

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

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

e-mail: crazymare@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 (499) 785-20-82

e-mail: sebarsik@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

Кудлай Дмитрий Анатольевич *– ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук*

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Тел. + 7 (985) 761-02-37

e-mail: D624254@gmail.com

УДК 578.828-76 : [616.24-002.3-002.4+616.25-002.3]

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С НАГНОИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

П.М. Ионов[1,2], А.В. Елькин[1], И.В. Дейнега[2], Г.А. Яковлев[2]

CAUSES OF DEATH IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH SUPPURATIVE LUNG AND PLEURA DISEASES

P.M. Ionov[1,2], A.V. Elkin[1], I.V. Deinega[2], G.A. Yakovlev[2]

В статье рассмотрены причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных с нагноительными заболеваниями легких и плевры, по данным Городской Покровской больницы (г. Санкт-Петербург) в 2012–2016 гг. (24 пациента). Основными причинами смерти больных явились интоксикация и дыхательная недостаточность вследствие прогрессирования гнойно-воспалительного процесса в легких на фоне иммуносупрессии.

Наиболее важными факторами летального исхода у умерших больных являлись распространенность инфекционно-деструктивного процесса в легких с частыми двусторонними изменениями, превалирование внутрибольничной флоры, а также отсутствие терапии при наличии у них выраженного иммунодефицита.

***Ключевые слова**: ВИЧ-инфекция, нагноительные заболевания легких и плевры, острые инфекционные деструкции легких*

The article considers the causes of deaths in HIV-infected patients with suppurative lung and pleura diseases according to the Pokrovskaya Hospital (Saint-Petersburg city) for 2012–2016 (24 patients). The main death cause of patients were intoxication and respiratory insufficiency due to the progression of purulent-inflammatory process in the lungs and immunosuppression.

The most important factors in deceased patients were the prevalence of the infectious-destructive process in the lungs, with frequent bilateral changes, the domination of nosocomial flora, and the lack of therapy in the presence of severe immunodeficiency.

***Key words**: HIV infection, suppurative lung and pleura diseases, acute infectious lung destruction*

Введение

Острые инфекционные деструкции легких (ОИДЛ) и эмпиема плевры остаются актуальной проблемой торакальной хирургии. По данным ВОЗ, в структуре причин смертности тяжелые и осложненные формы пневмонии сегодня занимают третье место [4].

В России показатели заболеваемости гнойными поражениями легких и плевры достигают 4–5 на 100 тыс. жителей в год [6]. Летальность при эмпиеме плевры варьирует от 5,7 до 60% [1, 7, 8], при абсцессах легких – от 5 до 20% [3, 9]. Летальность больных с нагноительными заболеваниями легких и плевры в отделении торакальной хирургии Покровской больницы г. Санкт-Петербурга за 2012–2016 гг. составила 6,5%, что соответствует мировым данным.

Тяжелое течение ОИДЛ и эмпиемы плевры во многом объясняется выраженными иммунными дисфункциями больных [2, 11]. Широкое распространение ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации в значительной степени предопределило появление большого числа пациентов с сочетанной патологией ВИЧ + нагноительные заболевания легких и плевры (НЗЛП). Проблема эффективного лечения этих пациентов обуславливает необходимость изучения особенностей течения и факторов, влияющих на исход заболевания [12]. В литературе имеются скудные сведения, касающиеся изучения гнойно-воспалительных заболеваний легких и плевры у больных ВИЧ-инфекцией; в частности, указывается, что такие пациенты чаще имеют неблагоприятные прогнозы, следовательно, совершенствование лечебных мероприятий в таких случаях является важной медицинской задачей [10].

Цель исследования

Изучение причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией с нагноительными заболеваниями легких и плевры.

Материалы и методы исследования

Представлен анализ летальных исходов 24 умерших ВИЧ-инфицированных больных с ОИДЛ и эмпиемой плевры, находившихся на лечении в отделении гнойной торакальной

[1] ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России», г. Санкт-Петербург.
[2] СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», г. Санкт-Петербург.

Таблица 1. Летальность ВИЧ-инфицированных пациентов с нагноительными заболеваниями легких и плевры в 2012–2016 гг.

Год	Число умерших ВИЧ-инфицированных больных с НЗЛП	Летальность ВИЧ-инфицированных больных с НЗЛП (%)	Летальность больных с НЗЛП с отрицательным ВИЧ статусом (%)	Доля умерших ВИЧ-инфицированных больных от всех умерших с НЗЛП (%)
2012	2	6,3	4,8	5,1
2013	3	15,0	2,7	14,3
2014	3	7,3	3,6	8,3
2015	7	20,0	6,3	12,7
2016	9	25,7	3,0	15,5

хирургии Городской Покровской больницы (г. Санкт-Петербург) в 2012–2016 гг. Анализ проведен по данным первичной документации: историям болезни пациентов, актам патолого-анатомического и судебно-медицинского исследования. Доля ВИЧ-инфицированных составила 11,2% от общего числа умерших с НЗЛП. Летальный исход имел место у 14,7% больных при сочетании ВИЧ-инфекции с НЗЛП (табл. 1). Смертность ВИЧ-инфицированных больных с НЗЛП находится на высоком уровне (6,3–25,7%) и не имеет тенденции к снижению. ВИЧ-инфицированные пациенты вносят существенный вклад в показатели смертности отделения торакальной хирургии для больных с гнойными заболеваниями легких СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница».

Среди включенных в исследование преобладали мужчины (20 больных – 83,3%). Возраст пациентов – от 23 до 51 года, в среднем 35,8 ± 1,5 года. 21 (87,5%) больной не работал, 19 (79,2%) имели наркологический анамнез.

У пациентов анализируемой группы отмечен длительный анамнез ВИЧ-инфекции (от 4 до 9 лет, в среднем – 7 лет). ВИЧ-инфекция диагностирована в стадии 4Б у шести (25,0%) больных, 4В – у 18 (75,0%) пациентов (по классификации ВИЧ-инфекции от 2006 г.). На момент выявления изменений в легких ни один больной не наблюдался и не обследовался в центре СПИД. Только один (4,2%) больной, госпитализированный повторно, получал антиретровирусную терапию (АРВТ).

21 (87,5%) пациент переведен в торакальное отделение Покровской больницы из других лечебных учреждений города. Три пациента доставлены неотложной помощью из поликлиники по месту жительства. Восемь (33,3%) пациентов госпитализированы повторно, из них четверо (16,7%) отказались от лечения при предыдущей госпитализации. У четырех (16,7%) больных предполагалось этапное хирургическое лечение нагноительного процесса после назначения АРВТ. На момент первичной выписки из стационара состояние этих пациентов оценивалось как удовлетворительное. Несмотря на медицинские рекомендации, семеро больных из восьми уклонились от лечения в центре СПИД.

При госпитализации в стационар всем больным помимо общеклинических и иммунологических исследований производили рентгенографию, рентгеноскопию легких. По показаниям выполняли компьютерную томографию грудной клетки, фибробронхоскопию (ФБС), фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование брюшной полости.

Результаты исследования

По видам гнойно-деструктивных изменений в легких пациенты распределились следующим образом: у пяти (20,8%) больных имел место острый абсцесс легкого, у трех (12,5%) – гангренозный абсцесс, у одного (4,2%) – гангрена легкого, у одного (4,2%) – хронический абсцесс, у 12 (50,0%) – абсцедирующая пневмония (у шести, 25,0% – двусторонняя). Ограниченная эмпиема плевры без бронхиальных фистул выявлена в двух (8,3%) случаях. Пиопневмоторакс имел место у 17 (70,8%) больных (двусторонний – у четырех, 16,7%). У двух (8,3%) пациентов причиной пиопневмоторакса являлась патология пищевода с формированием пищеводно-плеврального свища (синдром Бурхаве [1] и рак пищевода с распадом). У этих пациентов изменения в легких носили вторичный пневмонический характер с преимущественными изменениями в плевральной полости. У одного (4,2%) пациента был септический эндокардит на фоне ОИДЛ.

Характерным для всей группы явилось острое начало заболевания по типу ОРВИ с лихорадкой до 38–39 °С. Как правило, через одну неделю больные отмечали появление боли в грудной клетке на стороне воспаления, одышки и кашля с гнойной мокротой. Несмотря на ухудшающееся общее состояние, сроки обращения за медицинской помощью составили от 2 до 6 недель от начала заболевания. 15 (62,5%) больных не отрицали употребление наркотических препаратов накануне и во время заболевания, что также являлось причиной позднего обращения к врачу.

При поступлении в Покровскую больницу состояние 22 (91,7%) больных оценено как тяжелое вследствие выраженной интоксикации на фоне гнойного процесса в легких и

[1] Синдром Бурхаве (спонтанный разрыв пищевода, нетравматический разрыв пищевода, барогенный разрыв пищевода, апоплексия пищевода, «банкетный пищевод») – спонтанный разрыв всех слоев стенки пищевода, сопровождающийся резкой болью в груди и (или) в надчревной области, иррадиирующей в спину. Для синдрома характерны расстройство глотания, рвота, затрудненное дыхание, развитие шока (*прим. редакции*).

Таблица 2. Распространенность деструкции в легких и поражения плевральной полости у умерших с сочетанием ВИЧ-инфекции и нагноительных заболеваний легких и плевры, по данным рентгенологического исследования (n = 24)

Распространенность поражения	Число больных	
	абс.	%
Поражение плевральной полости:		
одностороннее ограниченное	2	8,3
одностороннее субтотальное	13	54,2
двустороннее ограниченное	4	16,7
Поражение легочной ткани:		
в пределах одной доли легкого	15	62,5
двустороннее в пределах двух долей легких	3	12,5
субтотальное одного легкого	1	4,2
субтотальное обоих легких	3	12,5

Таблица 3. Лабораторные показатели у умерших пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и нагноительных заболеваний легких и плевры при поступлении в стационар и в динамике через 10–14 дней лечения (M ± m, n = 24)

Показатель	Срок проведения исследования	
	При поступлении в стационар	Через 10–14 дней лечения
Гемограмма		
лейкоциты (× 10^9/л)	10,8 ± 1,8	11,95 ± 2,5
палочкоядерные (%)	11,6 ± 2,9	14,0 ± 3,0
сегментоядерные (%)	64,5 ± 4,4	70,8 ± 3,4
лимфоциты (%)	14,9 ± 2,7	9,5 ± 2,3
гемоглобин (г/л)	93,7 ± 3,8	85,9 ± 4,0
эритроциты (× 10^{12}/л)	3,25 ± 0,13	2,96 ± 0,14
Биохимические поазатели		
белок общий (г/л)	60,1 ± 2,6	52,5 ± 3,1
альбумин (г/л)	17,7 ± 1,7	14,8 ± 1,8
АПТВ (сек)	43,2 ± 7,3	37,1 ± 4,4
протромбиновый индекс (%)	73,1 ± 3,2	67,1 ± 5,9

Таблица 4. Результаты посева плеврального экссудата у умерших пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и нагноительных заболеваний легких и плевры (n = 24)

Возбудитель	Частота высеваемости	
	абс.	%
Роста нет	7	29,2
Klebsiella pneumoniae	7	29,2
Pseudomonas aeruginosa	6	25,0
Acinetobacter spp.	2	8,3
Klebsiella oxytoca	1	4,2
Enterococcus	1	4,2
Candida albicans	1	4,2
Посев не произведен*	3	11

Примечание: * Посев плеврального экссудата не производили по причине смерти больных в течение суток после поступления в стационар.

плевральной полости. Два (8,3%) пациента при поступлении были в терминальном состоянии. Основными жалобами были кашель с гнойной мокротой, одышка, слабость.

При объективном обследовании отмечены синусовая тахикардия, одышка в покое (58,3%) и при незначительной физической нагрузке (41,7%), ослабление дыхания на стороне поражения и влажные крупнопузырчатые хрипы.

Результаты рентгенологического обследования отражены в таблице 2.

Распространенные изменения в плевральной полости имели место у 13 (54,2%) пациентов. Гангренозный абсцесс и гангрена легкого развились после аспирации в 16,7%. Субтотальное поражение плевры объясняется быстрым прорывом легочного гнойника в плевральную полость и формированием бронхоплевальных свищей при отсутствии тенденции к ограничению инфекционного очага больного с поздней стадией ВИЧ-инфекции.

У всех пациентов была выявлена высокая активность ВИЧ-инфекции. Средний уровень $CD4^+$-лимфоцитов составил 83,25 ± 18,72 кл/мм^3. Вирусная нагрузка – от 20 до 484 690 копий/мл. Характерной в клиническом анализе крови явилась нарастающая лимфопения (с 14,9 ± 2,7 до 9,5 ± 2,3%) (табл. 3).

Нарастающие гипопротеин- и гипоальбуминемия являются одним из неблагоприятных прогностических факторов при нагноительных процессах органов дыхания у ВИЧ-инфицированных больных [10]. Низкий показатель протромбинового индекса значительно увеличивал риск внутриплевральных и легочных кровотечений при НЗЛП.

При ФБС у всех пациентов выявлен гнойный эндобронхит с подтеканием гнойной мокроты из бронхов, соответствующих локализации воспалительного процесса в легком.

При посеве плеврального экссудата у восьми (33,3%) больных была выявлена патологическая флора, полирезистентная к исследованным антибактериальным препаратам. В семи (29,2%) случаях не удалось выявить возбудителей, что не исключает наличия анаэробных микроорганизмов в очаге гнойного воспаления (табл. 4).

В этиологии НЗПЛ у ВИЧ-инфицированных больных очевидна роль внутрибольничной инфекции. У двух (8,3%) пациентов при посеве выявлена сочетанная микрофлора: *Klebsiella pneumoniae* + *Enterococcus* + *Acinetobacter spp.* и *Ps. aeruginisa* + *Klebsiella pneumoniae.*

Из дополнительных факторов, способствующих прогрессированию заболевания и неблагоприятному исходу, у значительной части пациентов выявлена патология печени и желудочно-кишечного тракта. 21 (87,5%) больной был инфицирован хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) (табл. 5).

У 20 больных (83,3%) выявлено повышение уровня трансаминаз; у 10 пациентов (41,7%) при патологоанатомическом

Таблица 5. Сопутствующие заболевания у умерших пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и нагноительных заболеваний легких и плевры (n = 24)

Заболевание	Число больных	
	абс.	%
ХВГ B + C	11	45,8
ХВГ C	9	37,5
Хронический гастрит	3	12,5
Эрозивный гастродуоденит	3	12,5
Язвенная болезнь желудка после лечения	2	8,3
Хронический пиелонефрит	2	8,3
Ишемическая болезнь сердца	2	8,3
ХВГ B + C + D	1	4,2
Хронический гепатит алкогольный	1	4,2
Острый панкреатит	1	4,2
Рак пищевода	1	4,2

Таблица 6. Виды оперативных вмешательств, проведенных умершим пациентам с сочетанием ВИЧ-инфекции и нагноительных заболеваний легких и плевры (n = 24)

Оперативное вмешательство	Число операций	Доля от общего числа операций (%)
Дренирование плевральной полости	18	48,6
Дренирование абсцесса легкого	4	10,8
Вскрытие флегмоны груди	3	8,1
Торакостомия	2	5,4
Декортикация легкого и плеврэктомия	2	5,4
Торакотомия, остановка кровотечения	2	5,4
Видеоторакоскопическая плеврэктомия, санация	1	2,7
Плевропневмонэктомия	1	2,7
Дренирование переднего средостения	1	2,7
Видеоабсцессоскопия	1	2,7
Гастростомия	1	2,7
Дренирование сальниковой сумки	1	2,7
Всего выполнено операций	37	100,0

вскрытии выявлен цирроз печени. Значительная частота патологии печени является плохим прогностическим признаком в отношении ВИЧ-инфицированных больных с нагноительными заболеваниями легких и плевры.

Лечение больных проводили согласно рекомендациям по лечению НЗЛПЛ [5]. Все больные получали антибиотики широкого спектра действия в сочетании с бисептолом и противогрибковыми препаратами. Широко использовали фторхинолоны и цефалоспорины. Смену антибактериальной терапии осуществляли по результатам посева плеврального экссудата. Инфузионную и дезинтоксикационную терапию проводили всем больным. Ее принцип заключался во внутривенном введении кристаллоидных и коллоидных растворов с диуретиками. По показаниям проводили гемотрансфузии.

Первым этапом хирургического лечения являлось дренирование эмпиемы плевры (абсцесса легкого), что было выполнено 18 больным (75,0%), шести (25,0%) пациентам оно было произведено еще до госпитализации в специализированный стационар. У четырех (16,7%) больных проведено дренирование обеих плевральных полостей.

Восьми (33,3%) пациентам произведены экстренные операции по жизненным показаниям: плевропневмонэктомия, торакотомия и остановка внутриплеврального кровотечения, вскрытие и дренирование флегмоны груди, дренирование переднего средостения. Плевропневмонэктомию выполнили по поводу абсцесса легкого, осложненного пиопневмотораксом и продолжающимся легочным кровотечением. Послеоперационное течение у этого пациента характеризовалось прогрессированием эмпиемы плевры и развитием аррозионного кровотечения из подключичной вены.

Одному больному с синдромом Бурхаве наложена гастростома и выполнено дренирование сальниковой сумки по поводу развившегося острого панкреатита.

Семи (29,2%) больным произведены отсроченные вмешательства (в течение 5–14 суток от момента госпитализации). Показанием к этим операциям явилось прогрессирование нагноительного процесса в легких и плевральной полости, несмотря на произведенное дренирование, системную антибактериальную и дезинтоксикационную терапию, что проявлялось нарастанием инфильтративных изменений при рентгенологическом исследовании. Такие вмешательства были направлены на улучшение санации гнойной полости и включали: торакостомию, декортикацию легкого и плеврэктомию, видеоторакоскопическую плеврэктомию, видеоабсцессоскопию (табл. 6).

У семи (29,2%) больных в результате комплексной антибактериальной и инфузионной терапии в сочетании с дренированием плевральной полости достигнута некоторая положительная динамика в виде уменьшения интоксикации и дыхательной недостаточности на фоне уменьшения инфильтрации легочной ткани в течение первой недели стационарного лечения. Ухудшение состояния этих больных на второй неделе госпитализации было обусловлено прогрессированием эмпиемы. У остальных больных эффекта от лечения не наблюдалось: у 10 (41,7%) на фоне отсутствия динамики воспалительного процесса в легких имело место прогрессирование эмпиемы плевры в течение 1–2 недель, в т.ч. у троих (13%) – с двусторонним пиопневмотораксом, у пяти (20,8%) – быстрое нарастание деструктивных и воспалительных изменений в легких на фоне стабильных изменений в плевральной полости

Таблица 7. Причины смерти у умерших пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и нагноительных заболеваний легких и плевры (n = 24)

Причина смерти	Число больных	
	абс.	%
Интоксикация и дыхательная недостаточность на фоне НЗПЛ	13	54,2
Острая кровопотеря вследствие внутриплеврального кровотечения	3	12,5
Отечно-асцитический синдром, анемия	2	8,3
Интоксикация на фоне постгеморрагической анемии	1	4,2
Острая миокардиальная недостаточность вследствие кардиомиопатии	1	4,2
Легочное кровотечение на фоне НЗПЛ	1	4,2
Кровотечение из вен пищевода на фоне портальной гипертензии и интоксикации	1	4,2
Генерализованный криптококкоз на фоне полиорганной недостаточности	1	4,2
Пневмоцистная пневмония с абсцессом правого легкого на фоне кахексии	1	4,2

на 2–3 сутки после госпитализации, у двух (8,3%), госпитализированных в крайне тяжелом состоянии, летальный исход наступил на 1–2 сутки пребывания в отделении.

Средний койко-день составил 17 дней (от 1 до 42 дней).

Основными причинами летальных исходов были интоксикация и прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН) (табл. 7).

В двух случаях причиной смерти явился отечно-асцитический синдром на фоне цирроза печени и портальной гипертензии. Острая миокардиальная недостаточность вследствие кардиомиопатии была зафиксирована по результату судебно-медицинского вскрытия больного без документов патологоанатомом бюро судебно-медицинской экспертизы. В этом случае диагноз «двусторонняя пневмония» вынесен вторым диагнозом. Острая кровопотеря стала причиной смерти у трех пациентов с внутриплевральным кровотечением, а интоксикация в сочетании с постгеморрагической анемией – у пациента с раком пищевода и пищеводно-плевральным сообщением. В последнем случае развилось кровотечение из распадающейся опухоли в плевральную полость (до 300 мл). Один пациент скончался в результате легочного кровотечения, осложнившего течение гангренозного абсцесса легкого и приведшего к аспирации и асфиксии. Расхождений патологоанатомического и клинического диагноза не было.

По результатам вскрытия (табл. 8) у 13 (54,2%) больных выявлены двусторонние пневмонические изменения с преобладанием воспалительного процесса в зоне бронхоплевральных сообщений. В 17 (75%) случаях доминировали гнойно-деструктивные изменения в плевральной полости. Воспаление в паренхиме легкого было менее выражено. Быстрый прорыв гнойников в плевральную полость в условиях низкой

Таблица 8. Основной патологоанатомический диагноз у умерших пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и нагноительных заболеваний легких и плевры (n = 24)

Диагноз	Число больных	
	абс.	%
Двусторонняя полисегментарная (тотальная) абсцедирующая пневмония	6	25,0
Абсцесс легкого	5	20,8
Гангренозный абсцесс	3	12,5
Двусторонняя крупноочаговая пневмония с множественными абсцессами легких	2	8,3
Цирроз печени. Метапнемоническая эмпиема плевры с бронхиальными свищами	2	8,3
Гангрена легкого	1	4,2
Септический эндокардит. Двусторонняя абсцедирующая пневмония	1	4,2
Рак пищевода. Двусторонняя полисегментарная абсцедирующая пневмония	1	4,2
Синдром Бурхаве, пищеводно-плевральный свищ	1	4,2
Кардиомиопатия. Двусторонняя нижнедолевая абсцедирующая пневмония	1	4,2
Криптококкоз с двусторонней абсцедирующей пневмонией	1	4,2
Двусторонняя пневмоцистная пневмония с абсцессом легкого	1	4,2

реактивности организма является особенностью течения нагноительных заболеваний легких у ВИЧ-инфицированных больных. Формирование стойких бронхиальных свищей способствовало прогрессированию болезни.

ВИЧ-инфекция в 16 случаях (66,7%) расценена как фоновое заболевание, а у 8 (33,3%) умерших – внесена в графу основного диагноза (выявлены лимфоидное опустошение лимфатических узлов, селезенки, атрофия коркового слоя надпочечников). В пяти (20,8%) случаях выявлен ВИЧ-энцефалит.

У одного умершего на фоне двусторонней абсцедирующей пневмонии была выявлена криптококковая инфекция, еще у одного – двусторонняя пневмоцистная пневмония с абсцессом легкого. Сочетание оппортунистической инфекции с возбудителями бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных значительно утяжеляет течение деструктивных процессов в легких и требует дополнения терапии противогрибковыми препаратами и бисептолом.

Обсуждение

Выраженная иммуносупрессия оказывала значительное отрицательное влияние на развитие распространенных и осложненных форм острых НЗЛП и обусловила высокую летальность пациентов вследствие неуклонного прогрессирования нагноительного процесса в легких и плевральной полости.

Выявлены различия в частоте летальности пациентов с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом. Неблагоприятный исход у ВИЧ-инфицированных больных наступал в 3,6 раза чаще. Доля ВИЧ-инфицированных составила 11,2% от общего числа умерших с нагноительными заболеваниями легких и плевры.

В результате проведенного исследования установлены различные факторы, предопределившие неблагоприятное течение острых нагноительных заболеваний легких и эмпиемы плевры у больных ВИЧ-инфекцией. К ним следует отнести длительное существование ВИЧ-инфекции (4–9 лет), уклонение пациентов от лечения и наблюдения в центре СПИД, позднее обращение за медицинской помощью, наркоманию (79%), частую инфицированность вирусными гепатитами (88%), полирезистентную внутрибольничную инфекцию (33%) и высокий уровень послеоперационных осложнений (46%).

Исходя из клинической классификации ВИЧ-инфекции и иммунологического обследования, все больные нуждались в АРВТ, однако это лечение на госпитальном этапе получал только один больной. Очевидно, что своевременное назначение АРВТ окажет положительное влияние на результаты комплексного лечения этой патологии.

Следующим фактором, негативно сказавшемся на исходе НЗЛП у больных ВИЧ-инфекцией, является высокая пораженность ХВГ (почти 90%). Цирроз печени вирусной этиологии имел место в 41,6% случаев. Низкая функциональная активность печени в условиях тяжелой иммуносупрессии и интоксикации ограничивала эффективность консервативной терапии, способствовала увеличению интра- и послеоперационной кровопотери, что ухудшало прогноз заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о негативной роли внутрибольничной инфекции в развитии нагноительных заболеваний легких и плевры у ВИЧ-инфицированных больных, что значительно ухудшает прогноз лечения этой категории пациентов. Учитывая, что все больные на предшествующем этапе получали стационарное лечение, а 88% из них были переведены из других лечебных учреждений города, раннее определение микробного спектра и проведение индивидуальной антибактериальной терапии является необходимым элементом эффективного лечения.

Отсутствие чувствительности возбудителей острых нагноительных заболеваний легких и плевры у ВИЧ-инфицированных ко многим антибактериальным препаратам, а также ограниченность выбора лекарственных средств предопределяют необходимость совершенствования методов местного воздействия на гнойный очаг. Такими лечебными мероприятиями могут быть известные оперативные вмешательства (торакостомия, плеврэктомия и декортикация легкого), а также малоинвазивные операции с использованием видеосистем (видеоторакоскопическая санация эмпием, видеоабсцессоскопия, эндоскопическая клапанная бронхоблокация).

Таким образом, ВИЧ-инфекция является неблагоприятным фактором течения ОИДЛ и эмпиемы плевры. По нашим данным, умирает каждый седьмой ВИЧ-инфицированный с нагноительными заболеваниями легких и плевры. Наиболее частой причиной смерти являлась интоксикация и прогрессирующая дыхательная недостаточность. Асоциальный статус, употребление наркотический средств, отсутствие контроля и лечения ВИЧ-инфекции, тяжелое течение воспалительного процесса в легких и многие другие факторы требуют мультидисциплинарного подхода в отношении таких пациентов.

Проблема эффективности лечения ВИЧ-инфицированных больных с нагноительными заболеваниями легких и плевры в условиях неблагоприятной эпидемической обстановки будет оказывать существенное влияние на работу пульмонологических и инфекционных отделений страны. Выбор лечебных мероприятий и особенно хирургических вмешательств в отношении таких пациентов должен определяться не только нозологическими формами легочных заболеваний, но и глубиной поражения иммунной системы и АРВТ. Перспективным направлением у этих больных является применение паллиативных и малоинвазивных хирургических технологий у части больных.

Выводы

1. Подавляющее большинство умерших ВИЧ-инфицированных с нагноительными заболеваниями легких и плевры – это молодые люди, активные потребители психоактивных веществ, не получающие АРВТ, у которых отсутствует приверженность к лечению.
2. Все умершие больные находились в стадии СПИД, у 71% пиопневмоторакс развился на фоне деструкции легкого и формирования бронхоплеврального сообщения.
3. Основной причиной летальных исходов являлись интоксикация и прогрессирующая ДН в результате легочного нагноительного процесса. Высокая пораженность этих больных хроническими вирусными гепатитами усугубляет течение острых нагноительных заболеваний легких и плевры.
4. Гнойно-воспалительные заболевания легких и плевры у ВИЧ-инфицированных часто вызываются внутрибольничными штаммами микроорганизмов, что существенно затрудняет проведение эффективной антибактериальной терапии.

Литература

1. *Баринов О.В. Современные подходы к лечению эмпиемы плевры: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2010. – 41 с.*
2. *Гостищев В.К. Инфекции в торакальной хирургии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 763 с.*

3. Дейнега И.В. Видеоабсцессоскопия в диагностике и лечении острых инфекционных деструкций легких: автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 2015. – 21 с.
4. Информационный бюллетень ВОЗ. Январь 2017 г. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/ (Дата обращения 15.05.2018).
5. Национальные клинические рекомендации «Нагноительные заболевания легких». 2016. – 37 с.
6. Перельман М.И., Отс О.Н., Даренская С.Д. Гнойные заболевания легких и плевры: состояние проблемы // Третий конгресс ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова: материалы конгресса под ред. Ю.Л. Шевченко. – М., 2002. – С. 17.
7. Bender J.M., Ampofo K., Sheng X. et al. Parapneumonic empyema deaths during past century Utah// Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15. – N. 1. – P. 44-48.
8. Chen W., Lin Y.C., Liang S.J. et al. Hospital-acquired thoracic empyema in adults: a 5-year study // South Med. J. – 2009. – Vol. 102. – P. 909-914.
9. Darling G., Downey G.P., Herridge M.S. Bacterial infections of the lung // Pearson's thoracic and esophageal surgery / Ed. by G.A. Patterson, F.G. Pearson and J.D. Cooper. – Philadelphia, 2008. – P. 478-498.
10. Kaye-Eddie G.H., Black A.D. Comparison of empyema thoracis in HIV-infected and non-infected patients with regard to aetiology and outcome // South Afr. J. Epidemiol. Infect. – 2012. – Vol. 27. – N. 4. – P.189-194.
11. Marks D.J., Fisk M.D., Koo C.Y. et al. Thoracic empyema: A 12-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – N. 1. – e30074.
12. Seda T.Ö., Levent D., Sinem İ., Arzu D.Y. Pneumonia in HIV-Infected Patients // Eurasian J. Pulmonol. – 2016. – Vol. 18. – P. 11-17.

Сведения об авторах

Ионов Павел Михайлович *– очный аспирант кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова», торакальный хирург Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская Покровская больница»*
Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой пр-т, д. 85
Тел. 8 (812) 322-02-11
e-mail: ionovpavelm@mail.ru

Елькин Алексей Владимирович *– заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова», доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Тел. 8 (812) 303-50-00
e-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru

Дейнега Игорь Владимирович *– заведующий отделением торакальной хирургии Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская Покровская больница», кандидат медицинских наук*
Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой пр-т, д. 85
Тел. 8 (812) 322-02-11
e-mail: igordeiynega@gmail.com

Яковлев Глеб Анатольевич *– торакальный хирург Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская Покровская больница»*
Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой пр-т, д. 85
Тел. 8 (812) 322-02-11
e-mail: goodyakovlev@yahoo.com

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

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ РАБОТА В МЕГАПОЛИСЕ: ОБЪЕМ, ЗАТРАТЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Материалы V Ежегодной конференции московских фтизиатров

В соответствии с распоряжениями Департамента здравоохранения города Москвы от 04.09.2017 № 945-р и № 1026-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 14–15 сентября 2017 года V Ежегодную конференцию московских фтизиатров «Профилактическая противотуберкулезная работа в мегаполисе: объем, затраты, эффективность», целью которой было дальнейшее совершенствование работы противотуберкулезных учреждений города Москвы.

В этом номере журнала мы завершаем традиционную публикацию поступивших в адрес Оргкомитета конференции тезисов и представляем вниманию читателей материалы, посвященные выявлению и диагностике, клинике и лечению туберкулеза, а также коинфекции ВИЧ/туберкулез и противотуберкулезной помощи детям.

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

Редакционная коллегия

ВЫЯВЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

ВЛИЯНИЕ ИММУНОРЕПАРАНТА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Е.М. Жукова, Е.П. Мышкова, Т.И. Петренко, Т.А. Рейхруд
ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность включения иммуномодулятора и репаранта Деринат® в современные режимы химиотерапии (ХТ) больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Материалы и методы исследования

В исследовании на основании добровольного информированного согласия участвовали 102 больных. Преобладали пациенты в возрасте до 50 лет (91,2%). Туберкулез легких был впервые выявлен у 71 (69,6%) пациента, рецидив заболевания – у 31 (30,4%). В большинстве (74,5%) случаев диагностирован инфильтративный туберкулез, диссеминированный процесс наблюдали у 20 (19,6%), казеозную пневмонию – у 6 (5,9%) пациентов. У всех пациентов была выявлена МЛУ МБТ, причем у 21,6% – ШЛУ и у 27,5% – пре-ШЛУ. У большинства (86,3%) пациентов при бронхоскопии отмечены диффузные изменения бронхов с преобладанием атрофического эндобронхита (ЭБ). У 30,7% пациентов были выявлены локальные воспалительные изменения бронхов, в большинстве случаев в виде гнойного ЭБ. Катаральный и язвенно-некротический ЭБ встречался в единичных случаях. Туберкулез бронхов выявили у 28 (31,8%) пациентов, у всех была диагностирована его инфильтративная форма. Воспалительные изменения слизистой бронхов у пациентов преимущественно (67% случаев) характеризовались минимальной степенью активности, чаще диагностировали распространение воспаления на сегментарный бронх (преобладало поражение правого бронха второго сегмента). Значительная распространенность (более трех сегментов) туберкулезного процесса в легких отмечена у 57 (55,9%) человек. Деструктивные изменения, выявленные у 102 (100%) пациентов, характеризовались в большинстве (59,8%) случаев одиночными пневмониогенными полостями мелких и средних размеров.

Всем больным проводили химиотерапию, индивидуализированную на основании результатов ускоренных методов определения лекарственной чувствительности, в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Пациентам с МЛУ МБТ назначали IV режим ХТ, пациентам с ШЛУ МБТ – V режим. Наблюдаемые пациенты были рандомизированы на две группы: основную (ОГ, 30 чел.) и группу сравнения (ГС, 72 чел.). Пациентам ОГ со второй недели лечения назначали Деринат®, действующим веществом которого является дезоксирибонуклеат натрия. Способ применения иммунорепаранта заключался в одновременном внутримышечном и ингаляционном введении. Препарат назначали по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки с интервалом 48 часов в течение 10 дней, 10 внутримышечных инъекций на курс. Курс инъекций препарата дополняли ингаляциями через небулайзер – Деринат®, раствор 15 мг/мл, в сочетании с физиологическим раствором в соотношении 1:1 (2 мл р-ра Дерината® и 2 мл физраствора), 1 раз в сутки, курс – 20 процедур. Больным ГС иммунорепарант не назначали.

Результаты исследования

Через 3 месяца лечения симптомы интоксикации исчезли у 22 (81,5%) больных ОГ и лишь у 41 (61,2%) пациента в ГС. У пациентов ОГ, по сравнению с ГС, нормализация температуры тела и показателей гемограммы отмечена в более короткие сроки (на 1,5 недели и 1,2 месяца соответственно, $p < 0,05$). Через 4 месяца лечения в ОГ, по сравнению с ГС, отмечено увеличение частоты прекращения бактериовыделения (по данным посева) на 28,9%, повышение частоты купирования локальных воспалительных изменений бронхов на 41,7%.

К 6 месяцам исчезновение полостей распада в ОГ констатировано в большем проценте случаев, чем в ГС: в 73,3 и 51,4% соответственно ($p = 0,04$).

В результате лечения «значительное улучшение» достигнуто у большего числа пациентов ОГ в сравнении с ГС: соответственно у 25 чел. (83,3%) и у 45 чел. (62,5%), ОШ = 3,0 (95%ДИ 2,52–3,48). «Улучшение» специфического процесса имело место в 3 (10%) случаях в ОГ и в 18 (25%) – в ГС, ОШ = 0,33 (95%ДИ 0,24–0,42). «Клиническое улучшение» отмечено в равном числе случаев в ОГ и ГС: соответственно у 2 (6,7%) и у 5 (6,9%) больных (ОШ = 0,96, 95%ДИ 0,92–1,00), «прогрессирование» зарегистрировали лишь у 4 (5,6%) больных в ГС (ОШ = 0,23, 95%ДИ 0,02–2,06). Нежелательные явления при приеме противотуберкулезных препаратов в ОГ наблюдали достоверно реже, чем в группе сравнения: соответственно у 16 (53,3%) и 54 (75%) пациентов ($p = 0,03$ по критерию χ^2).

Заключение

Использование дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ способствовало интенсификации репаративных процессов в легочной ткани, слизистой оболочке бронхиального дерева. В группе пациентов, получавших иммунорепарант, по сравнению с контролем, отмечено укорочение сроков ликвидации клинических проявлений заболевания, увеличение частоты прекращения бактериовыделения (к 4-му месяцу лечения на 28,6%), ускорение темпов ликвидации воспалительных изменений слизистой оболочки бронхиального дерева, повышение частоты закрытия полостей распада (к 6 месяцам лечения на 21,9%), а также снижение частоты нежелательных явлений приема противотуберкулезных препаратов. Применение иммунорепаранта из природной ДНК в современных режимах химиотерапии, включающих адекватную этиотропную терапию на основе результатов ускоренных методов определения лекарственной чувствительности, позволяет повысить эффективность лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом – с МЛУ/ШЛУ МБТ.

***Жукова Елена Михайловна**, тел./ факс 8 (383) 203-83-57, факс 8 (383) 203-78-25, 203-83-65, e-mail: zhukovaem@ngs.ru*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННЫЕ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Е.М. Жукова, Е.П. Мышкова

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Цель исследования

Оценить эффективность включающих бедаквилин (Bq) и линезолид (Lzd) индивидуализированных шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 24 больных туберкулезом легких в возрасте от 19 до 61 года. У 87,5% пациентов процесс был распространенным, полидеструктивным. У всех пациентов была выявлена МЛУ МБТ, причем у 9 (37,5%) – ШЛУ и у 5 (20,8%) – пре-ШЛУ. Исследуемые были разделены на две группы: в I группу вошли 9 пациентов с впервые выявленным туберкулезом, во II – 15 больных после двух и более курсов неэффективного лечения. У 66,7% больных I группы был диагностирован инфильтративный, у 33,3% – диссеминированный туберкулез. У большинства (66,7%) пациентов II группы был фиброзно-кавернозный, инфильтративный туберкулез – у 26,7%. Туберкулез бронхов выявлен у 44,4% пациентов I группы и у 66,7% – II. ШЛУ МБТ зарегистрирована у 33,3% больных I группы и у 40% – II.

Всем больным проводили лечение, основанное на результатах ускоренных методов определения лекарственной чувствительности. Противотуберкулезную терапию проводили в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Всем исследуемым Bq назначали на 24 недели по стандартной схеме. В схемы лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ (9 чел.) входил линезолид. Пациентам с туберкулезом бронхов препараты вводили дополнительно ингаляционно, перибронхиально. Комплекс лечебных мероприятий, помимо противотуберкулезной терапии, включал патогенетические препараты, терапию сопровождения, направленную на предупреждение возможных побочных реакций; по показаниям проводили нутритивную поддержку, коллапсотерапию (искусственный пневмоперитонеум, клапанная бронхоблокация).

Результаты исследования

В первые 2–4 недели лечения у большинства больных I и II групп (87,5% и 80% соответственно) было отмечено значительное уменьшение интенсивности респираторных и интоксикационных симптомов. Бактериовыделение по микроскопии мокроты прекратилось через четыре недели

химиотерапии у 66,7% больных I группы и у 60% – II, через 8 недель – у 100% и у 93,3% соответственно. У больных с впервые выявленным туберкулезом (I группа) через 12 недель терапии прекращение бактериовыделения было подтверждено культуральным методом в 100% случаев, у больных, ранее получавших курсы химиотерапии (II группа) – в 93,3%. Независимо от длительности заболевания прекращение бактериовыделения было достигнуто в короткие сроки.

Положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания очаговых, инфильтративных изменений в легких была отмечена у 100% больных I группы и у 95,8% – II группы уже после 4 недель лечения и регистрировалась при последующих рентгенологических контрольных обследованиях. Поскольку туберкулезный процесс в легких у наблюдаемых больных характеризовался полидеструктивными изменениями, закрытие полостей распада через 6 месяцев лечения отмечено лишь у 28,6% больных с впервые выявленным туберкулезом и у 14,3% ранее получавших лечение ($p > 0,05$). К завершению стационарного курса лечения, к 9-му месяцу, в условиях ННИИТ закрытие полостей распада было зарегистрировано у 42,8% пациентов I группы и у 50% – II. У всех пациентов I группы с сохраняющимися кавернами было отмечено уменьшение их размеров.

В I группе клапанная бронхоблокация проведена в трех случаях, показаний к оперативному лечению у больных этой группы не было. Из ранее получавших курсы химиотерапии (II группа) 5 больных были подготовлены к клапанной бронхоблокации (в среднем через 3,8 мес. лечения), 5 – к хирургическому лечению (в среднем через 5,2 мес.). Выполнены одна пульмонэктомия, три резекционных вмешательства и одна – торакопластика.

Отмечена удовлетворительная переносимость Bq и Lzd: побочные реакции на препараты носили устранимый характер, ни в одном случае не потребовалась их отмена. В процессе лечения интервал QTc более 500 мс не отмечали, удлинение интервала QTc в пределах 450–500 мс зарегистрировали в 29,7% (7 чел.) случаев, а удлинение интервала QTc в динамике на 60 мс (но менее 450 мс) лишь в 4,2% (один пациент). К завершению лечения удлинение интервала QTc выявили лишь в 8,3% (2 чел.), оно было незначительным (до 454 и 461 мс) и не сопровождалось клиническими проявлениями.

Заключение

Индивидуализированное лечение, включающее бедаквилин и линезолид, адекватную этиотропную терапию на основе индивидуальных результатов ускоренных методов определения лекарственной чувствительности, коллапсотерапию, нутритивную поддержку, патогенетические препараты, а также терапию сопровождения, в комбинации с хирургическими методами лечения позволило повысить эффективность лечения наиболее сложной категории больных – больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, ранее длительно и неуспешно леченных.

***Жукова Елена Михайловна**, тел./ факс 8 (383) 203-83-57, факс 8 (383) 203-78-25, 203-83-65, e-mail: zhukovaem@ngs.ru*

СКРИНИНГОВЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ТУБЕРКУЛЕЗ В ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИАСКИНТЕСТА®

А.В. Захаров, А.С. Виноградова, Н.Ю. Горенкова, Л.Ю. Захарова, Е.Е. Чуркина

ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Ярославль

Актуальность исследования

Пациенты психоневрологических учреждений составляют группу риска по заболеванию туберкулезом. Основным методом выявления патологии у этих больных остается флюорографическое обследование. Метод исследования мокроты у нетранспортабельных больных не информативен. Число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом психического расстройства, обратившихся за консультативно-лечебной помощью в России в 2015 году, составило 258,0 на 100 тыс. Обсуждая больных, находящихся под постоянным врачебным контролем, и представляя последствия возможной вспышки туберкулеза в психиатрических стационарах, следует говорить не только о раннем выявлении заболевания, но и о его профилактике. Эти возможности сегодня могут быть реализованы с использованием кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении – АТР).

Цель исследования

Изучить распространенность латентной туберкулезной инфекции у пациентов психоневрологических стационаров и интернатов с использованием кожной пробы с АТР и оценить протективные возможности превентивной химиотерапии у пациентов данного профиля.

Материалы и методы исследования

В структуре ГБУЗ Ярославской области «ОКТБ» с 2009 г. функционирует отделение легочного туберкулеза для лечения

больных с психической патологией. В соответствии с профилактической доктриной Российского здравоохранения (ст. 12 ФЗ РФ № 323 от 21.11.2011 г., ст. 2 ФЗ РФ № 77 от 18.06.2001 г., приказ Минздравсоцразвития России от 20.10.2009 г. № 855) сотрудники отделения в тесном контакте с поликлинической службой больницы с 2010 г. проводят плановые скрининговые обследования на туберкулез пациентов психиатрических стационаров (ПС) и психоневрологических интернатов (ПНИ) области с использованием кожной пробы с АТР. За 2010–2017 гг. сформированными врачебно-сестринскими бригадами больницы проведено 4423 обследования. В работе руководствовались Порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом (приказ Минздрава России от 15.11.2012 г. № 932н), Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951), Рекомендациями по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (приложение № 2 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 855). Клиническое обследование в стационаре включало физикальное обследование, клинические анализы крови и мочи, люминесцентную микроскопию мокроты на КУМ, микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования мокроты на МБТ, рентгенологическое обследование органов грудной клетки (по показаниям – компьютерную томографию), бронхологическое исследование. Превентивная химиотерапия была проведена 1367 пациентам с положительными пробами. Лечение проводили двумя препаратами в течение трех месяцев. Оценивали кожную пробу с АТР после курса ПХТ. Критерием эффективности лечения являлось отсутствие заболевания в течение двух последующих лет.

Результаты и обсуждение

Обследовано 785 пациентов ПС и 3125 получателей социальных услуг ПНИ, а также 126 сотрудников ПС и 387 сотрудников ПНИ. Мужчин было 61,2%, женщин – 38,8%. Лица старше 50 лет составили среди мужчин 68,1%, среди женщин – 35,0%. Среди сотрудников мужчин было 171 (6,3 ± 0,4%), в том числе старше 50 лет – 95 (5,2 ± 0,5%), женщин – 342 (19,9 ± 0,5%), в том числе старше 50 лет – 158 (16,6 ± 0,6%). Положительные пробы отмечены у 53,1% больных ПС и 41,7% пациентов ПНИ. Нетранспортабельные больные с положительными пробами составили в ПС более 70%, в ПНИ – более 55%. Положительные пробы среди сотрудников ПС отмечены у 22,3%, среди сотрудников ПНИ – у 23,3%. Доля сомнительных проб у больных ПС и пациентов ПНИ составила соответственно 5,4% и 17,2%. Таким образом, распространение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди больных психиатрической больницы составило 58,5%, среди пациентов ПНИ – 58,8%. У сотрудников ПС ЛТИ выявлена в 58,5%, у сотрудников ПНИ – в 58,8%. В ходе углубленного обследования лиц с положительными и сомнительными результатами кожных проб с АТР у 111 (2,5 ± 0,3%) пациентов были выявлены локальные изменения в легочной ткани, при этом у 63 чел. (1,4 ± 0,3%) был диагностирован активный туберкулез. Доля нетранспортабельных больных с активным туберкулезом составила 49,2 ± 1,8%6. У 30 чел. (0,7 ± 0,3%) выявлено бактериовыделение, при этом у 7 чел. (0,2 ± 0,15%) – множественная лекарственная устойчивость МБТ. Превентивное лечение проведено 473 больным ПС и 894 пациентам ПНИ. Динамика проб была следующей: у больных ПС гиперергические пробы до лечения наблюдались у 196 чел., после химиотерапии – у 169, положительные – у 277 и у 249 чел. соответственно. Среди пациентов ПНИ гиперергические пробы до лечения отмечены у 344 чел., после – у 298, положительные – у 550 и 496 чел. соответственно. Статистический анализ не показал достоверного снижения интенсивности кожных проб с АТР после курса превентивной химиотерапии. Вместе с тем при наблюдении за пациентами в течение двух лет среди получивших курс лечения не отмечено случаев заболевания туберкулезом.

Выводы

1. Латентная туберкулезная инфекция имеет место в среднем у 60% больных психоневрологических учреждений.
2. Кожная проба с АТР как скрининговый метод раннего выявления туберкулеза показана для нетранспортабельных больных и в случаях ограниченных возможностей проведения флюорографического исследования.
3. По итогам проведения курса превентивной химиотерапии не отмечено статистически значимого снижения интенсивности кожных проб с АТР.
4. Отсутствие заболевания туберкулезом в течение двух лет после проведения превентивной химиотерапии у психоневрологических больных с ЛТИ свидетельствует о высокой эффективности профилактического лечения.

***Захаров Андрей Владимирович**, тел. + 7 (906) 935-63-76, e-mail: Yrzahan@mail.ru*

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПРИ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ К ИЗОНИАЗИДУ В СРАВНЕНИИ С МЛУ-ТБ

А.В. Захаров[1], А.Э. Эргешов[2] А.Л. Хохлов[3], О.Ю. Соснина[1], Н.Н. Кокурина[1]

Введение

Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза является стратегическим барьером в повышении эффективности лечения заболевания. Главной проблемой являются МЛУ МБТ и ассоциированные с ней спектры устойчивости. По данным ВОЗ (2016), эффективность химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ в мировой когорте 2013 г. составила 52% и 28% при ШЛУ МБТ. Абациллирование контингентов больных с МЛУ МБТ в России по итогам 2015 г. составило 24,5% (О.Б. Нечаева, 2016). Наряду с проблемой МЛУ МБТ важное значение имеет и устойчивость к изониазиду. Если моноустойчивость к изониазиду не представляет серьезной опасности, то полихимиорезистентность с фиксированной устойчивостью к изониазиду значительно осложняет прогноз заболевания. По мнению Ю.М. Маркелова (2011), И.А. Васильевой, А.Э. Эргешова, А.Г. Самойловой и др. (2012), устойчивость к изониазиду не только повышает риск формирования МЛУ МБТ, но и является важнейшим фактором неблагоприятного отдаленного результата лечения. Использование изониазида в программах превентивной химиотерапии, в том числе у больных ВИЧ-инфекцией, также повышает актуальность изучения туберкулеза с устойчивостью к этому химиопрепарату.

Цель исследования

Изучить особенности течения туберкулеза легких у больных при устойчивости возбудителя к изониазиду и другим препаратам, но сохранении чувствительности к рифампицину, в сравнении с туберкулезом при МЛУ МБТ.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно изучено 435 историй болезни ВИЧ-отрицательных больных с деструктивным туберкулезом легких, бактериовыделением и установленной лекарственной устойчивостью МБТ. I группу составили 214 пациентов с изониазид-ассоциированной полихимиорезистентностью, II – 221 больной с МЛУ МБТ. Больные обеих групп статистически значимо не отличались по возрасту и полу. Преобладали мужчины – 355 чел. (81,6%). Наибольшее количество пациентов приходилось на возрастные категории: от 40 до 49 лет – 119 больных (27,4%), от 30 до 39 лет – 108 (24,8%), от 50 до 59 – 104 (23,9%). В I группе впервые выявленных больных было 62 чел. (29,0%), с повторным лечением – 126 (58,9%), с рецидивом – 26 (12,1%). Во II группе – соответственно 33 (14,9%), 156 (70,6%) и 32 больных (14,5%). Проведены бактериологические исследования 537 клинических изолятов, полученных от больных I группы и 1291 – от больных II группы.

Результаты исследования и обсуждение

В I группе инфильтративный туберкулез диагностирован у 104 больных (48,6%), диссеминированный – у 38 (17,8%), туберкулема – у 12 (5,6%), кавернозный – у 7 (3,3%), фиброзно-кавернозный – у 40 (18,7%), казеозная пневмония – у 13 больных (6,1%). Во II группе инфильтративный туберкулез имел место у 51 больного (23,1%), диссеминированный – у 41 (18,6%), туберкулема – у 7 (3,2%), кавернозный – у 8 (3,6%), фиброзно-кавернозный – у 89 (40,3%) и казеозная пневмония – у 25 больных (11,3%). Двухсторонние поражения достоверно чаще наблюдались у больных II группы – 54,8% (23,8% в I группе, $p < 0,05$). Множественные деструкции в I группе отмечены у 59,8% больных, во II группе – у 80,5% ($p < 0,05$), полостные образования более 4 см – у 27,6% больных I группы и 66,1% – II группы ($p < 0,05$). Деструкции ригидного и фиброзного характера, значительно снижающие потенциал консервативной терапии, отмечены в I группе у 32,8% больных, во II – у 71,1% ($p < 0,05$).

У больных I группы спектр устойчивости МБТ был представлен 15 различными вариантами сочетаний противотуберкулезных препаратов (ПТП), а во II группе состоял из 45 вариантов их сочетаний. У больных I группы спектры ЛУ МБТ распределились следующим образом: H+2ПТП – 32,2%, H+3ПТП – 25,7%, H+1ПТП – 21,0%, H+4ПТП – 14,0%, H+6ПТП – 4,2%, H+5ПТП – 2,8%. Наиболее часто в I группе наблюдались сочетания HSE (11,2%) и HSEK (11,2%). Устойчивость к этамбутолу составила от 58,1% у впервые выявленных больных до 61,9% при повторном лечении (в среднем по группе – 60,7%). Резистентность к фторхинолонам составила от 19,4% у впервые выявленных больных до 30,2% среди случаев повторного лечения. Устойчивость МБТ к стрептомицину более чем у 80,0% больных выводит его за рамки современных схем химиотерапии туберкулеза.

Спектры ЛУ МБТ у больных II группы распределились следующим образом: HR+3ПТП – 24,9%, HR+5ПТП – 19,0%, HR+2ПТП – 17,2%, HR+4ПТП – 16,7%, HR+6ПТП – 10,0%, HR+7ПТП – 5,0%, HR+1ПТП – 4,1%, HR+8ПТП – 1,8%, HR – 1,4%. Наиболее часто отмечалось сочетание HRSKE (7,7%). К отдельным препаратам

[1] ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Ярославль.
[2] ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва.
[3] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России».

устойчивость МБТ у больных II группы была следующая – S – 96,8%, K – 63,8%, E – 56,6%, Pt – 39,4%, Cm – 37,1%, Fq – 48,4%, PAS – 33,9%, Cs – 8,1%. У 89 пациентов II группы была прослежена динамика формирования МЛУ МБТ. У 48 больных (53,9%) в дебюте формирования МЛУ МБТ спектры ЛУ были ассоциированы с устойчивостью к изониазиду. Наиболее часто исходными спектрами при формировании МЛУ-МБТ явились HSE (43,8%) и HSEK (35,4%).

Выводы

1. У больных I группы чаще наблюдалась инфильтративная форма туберкулеза легких (48,6%), в отличие от туберкулеза с МЛУ МБТ, когда у 40,3% больных отмечен фиброзно-кавернозный туберкулез.

2. Наличие у 32,8% больных I группы и 71,1% II группы ригидных и фиброзных деструкций требует определения своевременных показаний к оперативному лечению с учетом спектра ЛУ МБТ.

3. У больных I группы спектры ЛУ чаще состояли из трех (32,2%), четырех (25,7%) и двух препаратов (21,0%). Во II группе – из пяти (24,9%), семи (19,0%) и четырех (17,2%) препаратов. Наиболее часто у больных I группы отмечали сочетания ЛУ к HSE (11,2%) и HSEK (11,2%), во II группе – к HRSKE (7,7%).

4. У 53,9% больных с ЛУ к изониазиду при чувствительности к рифампицину в дальнейшем сформировалась МЛУ МБТ. В этом контексте при формировании режима химиотерапии у подобных больных следует учитывать высокий уровень ЛУ МБТ к этамбутолу (60,7%).

***Захаров Андрей Владимирович**, тел. + 7 (906) 935-63-76, e-mail: Yrzahan@mail.ru*

ПОДАВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА *IN VITRO* НА ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЕ ШТАММЫ *M. TUBERCULOSIS*

А.В. Захаров[1], А.Э. Эргешов[2], А.Л. Хохлов[3], Б.С. Кибрик[3], О.Ю. Соснина[1]

Введение

Поставленная Всемирной ассамблеей здравоохранения перед мировым сообществом стратегическая цель «Положить конец туберкулезу» требует поиска новых подходов в повышении эффективности лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Наряду с созданием новых химиопрепаратов актуальным направлением является поиск агентов, повышающих потенциал известных противотуберкулезных препаратов. Многочисленными научными исследованиями, представленными в обширной мировой литературе, доказано антибактериальное действие наночастиц серебра на широкий спектр инфекционных агентов, в том числе на лекарственно-устойчивые штаммы возбудителей. Также доказано потенцирующее действие наночастиц на антибактериальные препараты. При изучении механизмов антибактериального действия наночастиц серебра с помощью сканирующей туннельной микроскопии S. Agnihotri с соавт. (2014) доказали присутствие наночастиц не только на клеточной поверхности, где они были прикреплены к липополисахаридному слою бактерии, но и внутри бактериальной клетки. Фундаментальные исследования по изучению влияния наночастиц серебра на возбудителя туберкулеза в литературе отсутствуют.

Цель исследования

В эксперименте *in vitro* оценить подавляющее действие наночастиц серебра в изолированном варианте и в сочетании с изониазидом на МБТ с устойчивостью к изониазиду при чувствительности к рифампицину, и на МБТ с МЛУ.

Материалы и методы исследования

Использовали наночастицы серебра, полученные электрохимическим методом, со средним размером 3–60 нм. Концентрационные параметры растворов наночастиц не изменялись при хранении в течение 300 суток. Наночастицы серебра также не оказывали влияния на химическую стабильность и концентрацию изониазида при их совместной экспозиции в течение 24 часов. Объем доклинических исследований в соответствии с действующими на момент выполнения научной работы нормативными документами определялся «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005 г.), приложением к приказу Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г. «Правила лабораторной практики в Российской Федерации». *In vitro* изучали подавляющую активность наночастиц в концентрациях 5 мкг/мл; 25 мкг/мл и 50 мкг/мл в изолированном варианте и в сочетании с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл. Исследование

[1] ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Ярославль.
[2] ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва.
[3] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России».

проводили на двух группах клинических изолятов МБТ. I группа – 117 изолятов с устойчивостью к изониазиду и другим препаратам, при сохраненной чувствительности к рифампицину. II группа – 108 изолятов от больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Всего было проведено 1350 бактериологических исследований подавления роста МБТ. Лекарственную устойчивость возбудителя определяли методом абсолютных концентраций на плотных средах и методом пропорций на автоматическом анализаторе BACTEC™ MGIT™ 960, а также проводили ПЦР-диагностику в анализаторе GeneXpert. Оценку подавляющей активности препаратов проводили на основании подсчета количества колониеобразующих единиц МБТ на плотной питательной среде и сравнения контрольных и опытных посевов. При полном или значительном подавлении роста МБТ, то есть при росте до 20 колоний, результат оценивали как бактерицидный, при умеренном – как бактериостатический (Т.А. Гуськова и соавт., 2005).

Результаты исследования и обсуждение

Бактерицидное действие изолированных наночастиц на изоляты МБТ I группы наблюдали в 48,1 ± 0,5%, бактериостатическое – в 29,6 ± 0,5%, отсутствие подавления – в 22,3 ± 0,5%. Наибольшую подавляющую активность наночастиц наблюдали при концентрации 5 мкг/мл, при этом бактерицидное действие отмечали в 58,1%. Дозозависимое действие наночастиц согласуется с данными научных исследований, которыми доказано, что антибактериальные свойства наночастиц серебра в значительной степени опосредованы их размерами, концентрацией, формой и коллоидным состоянием, при этом малые параметры более эффективны (M.A. Raza с соавт., 2016).

Бактерицидное действие наночастиц на изоляты возбудителя II группы наблюдали в 41,7 ± 0,6%, бактериостатическое – в 31,8 ± 0,6%, отсутствие подавления – в 26,5 ± 0,6%. Бактерицидное действие при концентрации наночастиц 5 мкг/мл отмечено в 47,2 ± 1,5%. При сочетанном применении наночастиц серебра с изониазидом на изоляты МБТ I группы прирост бактерицидного действия составил 17,2 ± 0,5%, при этом концентрация наночастиц 5 мкг/мл обеспечила прирост 18,0 ± 0,9%. Сочетанное применение наночастиц с изониазидом на изоляты возбудителя II группы увеличило бактерицидный эффект на 18,8 ± 0,6%. При использовании наночастиц в концентрации 5 мкг/мл в сочетанном варианте на изоляты II группы прирост бактерицидного действия составил 26,0 ± 1,0%. Как показали расчеты, статистически значимой разницы бактерицидного действия наночастиц как в изолированном варианте, так и при сочетании с изониазидом на клинические изоляты МБТ I и II групп не наблюдается ($p > 0,05$). Указанное обстоятельство, очевидно, можно объяснить альтернативным механизмом антибактериального действия наночастиц серебра. В дальнейших исследованиях нами с использованием атомно-силовой микроскопии доказано повреждающее действие наночастиц серебра на клеточную стенку МБТ.

Выводы

1. Наночастицы серебра оказывают подавляющее действие на лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя туберкулеза *in vitro*. Бактерицидное действие изолированных наночастиц *in vitro* на штаммы МБТ с устойчивостью к изониазиду (изоляты I группы) составило 48,1%, на МБТ с МЛУ (изоляты II группы) – 41,7%.

2. Сочетанное применение наночастиц с изониазидом обеспечило прирост бактерицидной активности на изоляты I группы на 17,2%, на изоляты II группы – на 18,0%.

3. Установлено дозозависимое действие наночастиц серебра. Максимальная активность как в изолированном варианте, так и в сочетании с изониазидом отмечалась при концентрации наночастиц 5 мкг/мл.

***Захаров Андрей Владимирович**, тел. + 7 (906) 935-63-76, e-mail: Yrzahan@mail.ru*

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ

Н.В. Золотова, В.В. Стрельцов, Г.В. Баранова, А.А. Ахтямова

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

В последние годы во фтизиатрии формируется мультисистемная модель туберкулеза легких и обосновывается необходимость внедрения в клиническую практику психологического сопровождения противотуберкулезной терапии. В организации подобного сопровождения важны не только стандартные подходы, связанные с повышением приверженности к лечению, нивелированием психологических последствий стресса заболевания и т.п. Эффективными в условиях фтизиатрического стационара являются и новые подходы, предусматривающие психологическое воздействие на терапевтические мишени, специфичные для личности больного туберкулезом. Подобные модели психологического сопровождения ориентированы не только на повышение результативности фармакотерапии, но и на профилактику рецидивов заболевания.

В соответствии с эмпирическими данными, в 100% случаев до обнаружения заболевания пациенты испытывали выраженную

стрессовую нагрузку в различных жизненных сферах. У большинства (60%) пациентов стрессогенные события выявлялись в области семейных и межличностных отношений, 40% пациентов отмечали конфликты в профессиональной сфере. У трети пациентов стрессовые воздействия были связаны с несколькими жизненными сферами. При этом острый или однократный характер травматизации регистрировали лишь у 15% пациентов. В подавляющем большинстве случаев стрессогенные переживания были локализованы в пространстве повседневного бытового и социального взаимодействия, носили хронический характер и были обусловлены преморбидными когнитивными установками, поведенческими паттернами и стереотипами эмоционального реагирования.

Подобная структура психологических особенностей способствует формированию пролонгированной эмоциональной напряженности, которая опосредованно, через систему нейроиммунноэндокринных нарушений, создает предпосылки для развития инфекционного заболевания. В конкретных жизненных обстоятельствах, предъявляющих повышенные психофизиологические требования к адаптационным ресурсам организма, возникает возможность развития туберкулезного процесса. Патогенные психологические особенности положительно коррелируют с нарушением актуального психологического статуса на фоне лечения, а также оказывают влияние на динамику туберкулезного процесса и переносимость проводимой химиотерапии.

Согласно с изученной структурой патогенных психологических особенностей были выделены соответствующие мишени психотерапевтической работы с больными туберкулезом легких: внутренняя враждебность, судейская позиция, репрессия собственных чувств, алекситимические проявления, зависимость и несамостоятельность.

1. ***Внутренняя враждебность*** является одним из компонентов свойственной пациентам негативной аффективности – преобладания отрицательных эмоций даже при незначительных психосоциальных стрессовых воздействиях. На поведенческом уровне враждебность выражается в различных формах конфронтации с окружающими, на физиологическом уровне сопровождается избыточной гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-кортикоидной оси, что является неспецифической основой не только для развития, но и отягощения заболеваний.

2. ***Судейская позиция*** детерминируется обостренным отношением пациентов к морально-этическим аспектам взаимоотношений и субъективным восприятием себя как носителя социально одобряемых стандартов поведения; проявляется в возмущенно-категоричных и нетерпимых суждениях об окружающих по самым многообразным поводам. Очевидно, что социальное окружение потенциально является неиссякаемым источником для осуждающих реакций, что поддерживает высокий уровень психоэмоционального напряжения у пациентов.

3. Склонность больных туберкулезом легких к демонстрации социально одобряемого поведения приводит, в частности, к ***репрессии собственных чувств*** (в первую очередь отрицательных). В сложных ситуациях интерперсонального взаимодействия больные туберкулезом сдерживают открытое проявление негативных эмоций, блокируя эмоциональную разрядку. Актуализируется известный механизм диссоциации поведенческих и вегетативных компонентов эмоциональных реакций, играющий особую патогенетичекую роль в формировании психосоматических нарушений.

4. ***Алекситимические проявления*** (ограниченная способность к восприятию, адекватной вербализации и экспрессивной передаче собственных чувств и переживаний) усиливают выраженность и длительность негативных эмоциональных состояний, а также препятствуют продуктивному межличностному взаимодействию с другими людьми.

5. ***Зависимость и несамостоятельность*** является следствием недостаточно сформированных в процессе личностного развития произвольных механизмов саморегуляции. В трудных жизненных ситуациях, требующих повышенной активности, пациенты проявляют пассивно-оборонительные реакции, ощущают беспомощность, растерянность, собственную некомпетентность, испытывают дефицит проблемно-ориентированных стратегий поведения.

Проведенная оценка эффективности психологической работы, сфокусированной на выделенных терапевтических мишенях, позволила установить достоверное снижение уровня деструктивного поведения, психологического неблагополучия, а также повышение качества жизни пациентов на фоне стационарного лечения. Выделенные мишени целесообразно использовать и в психологической работе с пациентами подросткового возраста, у которых структура патогенных психологических особенностей является сходной с таковой у взрослого контингента. При этом психологическое сопровождение подростков, больных туберкулезом легких, должно включать и консультационную работу с семьей пациента. Задачи подобной работы связаны с коррекцией дисфункциональных воспитательных стилей, созданием более благоприятных психологических условий для личностного развития подростка.

***Золотова Наталья Владимировна**, тел. + 7 (916) 419-15-71, e-mail: Zolotova_n@mail.ru*

СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

А.И. Исакова, Е.Ю. Носова, Ю.Ю. Гармаш, К.Ю. Галкина, С.Г. Сафонова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

Медикаментозная терапия больных туберкулезом нередко сопровождается операционным вмешательством. Верификация диагноза туберкулеза и определение лекарственной чувствительности МБТ при диагностических операциях является необходимой составляющей при назначении химиотерапии. Имеется мало информации о свойствах возбудителя, выделенных непосредственно из очагов туберкулезного поражения легких. В литературе имеются данные о выделении МБТ из диагностических материалов, объединенных в группу «ткани» (резекционный материал легких, биопсийный материал лимфатических узлов, кожи, печени, селезенки и др.) в жидкой среде *Middlebrook 7H9* в системе BACTEC 960. Высеваемость возбудителя туберкулеза из такого материала не превышала 7,9–9,5%. В таких случаях единственным способом получения информации о ЛЧ являются молекулярно-генетические методы, результаты которых можно получить в кратчайшие сроки.

Цель исследования

Оценить эффективность молекулярно-генетических методов при исследовании операционного материала.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включены образцы операционного диагностического материала, полученные от 157 пациентов, прооперированных по поводу патологии легких в стационарах МНПЦ борьбы с туберкулезом. Бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования выполняли из одной порции осадка обработанного диагностического материала. Бактериологическое исследование включало в себя люминесцентную микроскопию осадков, посев и определение лекарственной чувствительности в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton, Disckinson and Company, США). Качественное и количественное определение ДНК МБТ проводили с помощью наборов «АмплиТуб-РВ» («Синтол», Россия), лекарственную чувствительность (ЛЧ) определяли с помощью тест-системы «ТБ-ТЕСТ» (ООО «Биочип», Россия).

Результаты исследования

В 85 из 157 осадков диагностического материала (54,1%) с помощью люминесцентной микроскопии были обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы, в 94 (59,9%) образцах с помощью «АмплиТуб-РВ» выявлены последовательности, специфичные для *M. tuberculosis complex*, в 86 (54,8%) определена ЛЧ МБТ, и лишь в 15 (9,6%) был обнаружен рост микобактерий.

Диагноз туберкулеза был подтвержден лабораторными методами у 123 (78,3%) больных из 157 обследованных пациентов. ДНК МБТ была выявлена только у пациентов с установленным диагнозом туберкулеза легких в 94 (76,4%) образцах, что говорит о 100% специфичности теста.

В 86 (91,5%) из 94 случаев с помощью «ТБ-ТЕСТ» определена ЛУ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Из них у 10 (11,6%) пациентов выявлены МБТ с МЛУ, у 11 (12,8%) – с пре-ШЛУ, у 5 (5,8%) – с ШЛУ, у 15 (17,4%) пациентов – с монорезистентностью к изониазиду, и в одном случае (1,2%) отмечена устойчивость МБТ к рифампицину. В 44 (51,2%) случаях мутации в анализируемых генах не были обнаружены. Среди пациентов с туберкулезом легких рост микобактерий был получен у 13, из них у 10 индентифицированы МБТ, в одной пробе культура МБТ была контаминирована нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), из двух других проб были выделены культуры только НТМБ.

Для 10 культур МБТ была определена ЛЧ к ПТП: у двух пациентов выявлены МБТ с МЛУ, у трех – с пре-ШЛУ, еще у трех – с ШЛУ, у одного пациента – монорезистентность МБТ к изониазиду, и у другого – МБТ, чувствительные к исследуемым препаратам. У семи пациентов данные о ЛЧ совпали с результатами «ТБ-ТЕСТ», у двух пациентов в образце диагностического материала было выявлено недостаточное количество ДНК МБТ для определения ЛЧ, и у одного ДНК МБТ не была обнаружена.

С помощью люминесцентной микроскопии у 83 (67,5%) пациентов с установленным диагнозом «туберкулез легких» в операционном материале выявлены КУМ. У 29 (23,6%) пациентов с гистологическим подтверждением диагноза «туберкулез» бактериологические и молекулярно-генетические исследования в образцах операционного материала возбудителя не выявили. Таким образом, в операционном материале больных туберкулезом ДНК возбудителя удалось выявить в 8,5 раза чаще, чем выделить культуру МБТ.

Среди 34 пациентов с нетуберкулезными заболеваниями легких у двух (5,9%) с помощью люминесцентной микроскопии в операционном материале были обнаружены КУМ, и у двух других были выделены культуры НТМБ.

Заключение

Применение молекулярно-генетических методов в комплексной лабораторной диагностике туберкулеза при исследовании операционного материала позволило повысить частоту этиологического подтверждения диагноза заболевания в 8,5 раза по сравнению с культуральным методом.

***Исакова Александра Ивановна**, тел. + 7 (925) 338-95-08, e-mail: isakovaaleks@gmail.com*

ПЕРВЫЕ ИТОГИ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АДЬЮВАНТНОГО ПРЕПАРАТА ЭТОКСИДОЛ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Карпов, П.А. Гудзь, Д.С. Карпов, К.С. Хруцкий

ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии», г. Великий Новгород

Проведено пилотное исследование клинической эффективности этоксидола как адьювантного средства в терапии легочного туберкулеза, в первую очередь преследуя цели изучения его гепатопротекторного действия. В то же время, как следует из ранее проведенного нами изучения вопроса, фармакодинамика этоксидола (кроме гепатопротекции) также характеризуется активностью в отношении получения противоишемических, церебропротекторных, нейротропных и липидрегулирующих эффектов. Мы также учитываем данные, свидетельствующие об иммуномодулирующем действии препарата, заключающемся в способности частично или полностью корригировать формирование гуморальной и клеточной форм иммунного ответа, функциональную активность гранулоцитов периферической крови. Особое значение имеет и выраженное антиалкогольное действие этоксидола, выражающееся в способности препарата восстанавливать (вызванные этанолом) нарушения двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения у человека. По антиалкогольному действию, как утверждает Л.Н. Сернов (создатель данного препарата), «этоксидол превосходит по эффективности мексидол, используемый в аналогичной дозе».

Комплексное действие этоксидола и его фармакодинамические способности нивелировать различные нежелательные эффекты противотуберкулезных средств (применяемых длительными курсами) и влиять на существенные патогенетические факторы (сопутствующие заболевания у пациентов, включая алкогольную болезнь и иммунодепрессивные состояния) очевидным образом представляют собой значимую перспективу для адьювантного применения данного препарата в лечении туберкулеза. В свою очередь в начале в своем пилотном исследовании мы прежде всего сфокусировали внимание на изучении гепатопротекторного действия этоксидола.

В целом, что является общеизвестным фактом, основные противотуберкулезные препараты (ПТП) (изониазид, пиразинамид и рифампицин) обладают выраженным гепатотоксическим действием и поэтому (в ряде случаев) закономерно приводят к развитию токсического гепатита. Существенно, что их токсический эффект усиливается при комбинированном применении ПТП и что последний наиболее часто возникает при сочетании препаратов с рифампицином или его аналогами. Частота субклинического повреждения печени очень велика – от 12 до 20%. Немаловажно, что современные курсы химиотерапии используют комбинации из 5–6 препаратов, что также ведет к усилению нежелательных эффектов ПТП и развитию токсического гепатита. Также описаны случаи острого некроза печени, заканчивающиеся летальным исходом. Существенно, что в отношении к потенциально гепатотоксическому характеру специфической противотуберкулезной терапии и по результатам изучения механизмов лекарственного повреждения печени авторы заключают важную роль снижения антиоксидантных резервов организма, тогда как окислительный стресс выступает здесь одним из ключевых механизмов повреждения печени. Таким образом, изучение гепатопротекторного действия этоксидола (а в последующем – и других его полезных свойств) для успешного проведения курсов противотуберкулезной терапии представляет собой актуальную научную задачу.

***Карпов Анатолий Васильевич**, тел. 8 (8162) 63-48-40, e-mail novgorodtbdisp@mail.ru*

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова

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

Актуальность исследования

Среди причин, лежащих в основе развития туберкулеза, особая роль отводится иммунобиологическому состоянию организма. Иммунологическая реактивность макроорганизма может изменяться с возрастом. Вследствие этого наиболее восприимчивы к туберкулезу дети раннего возраста и пожилые люди. Снижение активности иммунной системы с возрастом принято рассматривать как определенный тип иммунодефицита, проявляющийся снижением числа Т- и В-лимфоцитов, цитотоксичных клеток, нарушением процессов межклеточной кооперации и изменением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что может оказывать негативное влияние на течение туберкулеза, а также снижать качество и результативность иммунологических диагностических тестов.

Цель исследования

Изучить состояние гуморального иммунного ответа на основе определения уровня антител к *M. tuberculosis* у больных активным туберкулезом легких разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

Обследовано 113 впервые выявленных больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом ПТД. В зависимости от возраста пациенты были распределены на три группы. В I группу включены 33 пациента в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст 22,9 ± 0,7 года). II группу составили 46 больных в возрасте от 31 до 50 лет (средний возраст – 45,6 ± 1,2 года), III группу – 34 человека в возрасте старше 60 лет (средний возраст 67,3 ± 1,1 года). Во всех группах основной клинической формой был инфильтративный туберкулез легких и пациенты были идентичны по тяжести и распространенности патологического процесса. У всех пациентов проводили определение суммарных антител (IgG, IgM, IgA) к *M. tuberculosis* в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением набора реагентов «АТ-Туб-Бест-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Количественный учет результатов реакции ИФА оценивали на планшетном иммуноферментном анализаторе марки Stat Fax 4200 (ООО «Медика Продакт», г. Пермь) при длине волны 450 нм и выражали в единицах оптической плотности (ОП).

Результаты исследования

Наиболее высокий уровень антител к *M. tuberculosis* был обнаружен в I группе – 29 (87,9%) положительных результатов, средний уровень ОП образцов составил 0,76 ± 0,37 ед. Несколько меньшее число положительных результатов было выявлено в II группе – у 36 из 46 обследованных (78,3%), средний уровень ОП 0,31 ± 0,03 ед. Самый низкий уровень антител к *M. tuberculosis* был зарегистрирован у пациентов III группы – 19 (5,9%) положительных результатов, средний уровень ОП 0,21 ± 0,04 ед., что было достоверно меньше по сравнению с I группой (p = 0,006). Число отрицательных результатов у пациентов I группы составило 4 (11,8%), в группе II – 10 (21,3%), в группе III – 15 (42,9%), p^{1-2} = 0,2996, p^{1-3} = 0,0061.

Выводы

У пациентов с возрастом наблюдается снижение силы и интенсивности гуморального иммунного ответа. Наибольшие изменения выявляются у пациентов старше 60 лет и характеризуются увеличением числа анергичных пациентов с отрицательными результатами иммуноферментного анализа на антитела к *M. tuberculosis* и значительным снижением уровня ОП. Полученные данные следует учитывать при использовании иммунологических и серологических проб в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза и проведении иммунореабилитационных мероприятий у данной категории пациентов.

***Салина Татьяна Юрьевна**, тел. + 7 (917) 209-68-51, e-mail: SalinaTU@rambler.ru*

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

Б.Я. Казенный, Ю.Ю. Киселева, Е.В. Кирьянова
БУЗ «Орловский противотуберкулезный диспансер»

Цель исследования

Проанализировать непосредственные и отдаленные результаты химиотерапии больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза по сравнению с пациентами без сочетанной патологии.

Материалы и методы исследования

Изучены формы статистической отчетности по туберкулезу 7-ТБ, 8-ТБ, форма 33, первичная медицинская документация. В исследование включены 879 пациентов, получавших лечение по поводу туберкулеза в Орловской области с 2006 по 2015 гг. Все больные были разделены на две группы: в I группу вошли 143 чел. с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, II группу составили 736 больных туберкулезом без сопутствующей ВИЧ-инфекции.

Группы сопоставимы по полу, возрасту, клиническим формам. В I группу включено 20,3% (29 чел.) очагового туберкулеза легких, 39,2% (56 чел.) – инфильтративного, 20,3% (29 чел.) – диссеминированного, 5,6% (8 чел.) – генерализованного, 0,7% (1 чел.) – фиброзно-кавернозного, 7,7% (11 чел.) – туберкулеза органов дыхания (плевриты, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулез бронхов, 6,3% (9 чел.) – туберкулеза внелегочных локализаций. Во II группе очаговый туберкулез отмечен у 12,8% (94 чел.) больных, инфильтративный – у 42,1% (310 чел.), диссеминированный – у 17,8% (131 чел.), милиарный – у 0,3% (2 чел.), казеозная пневмония – у 1,8% (13 чел.), туберкулема – у 10,9% (80 чел.), фиброзно-кавернозный – у 3,8% (28 чел.), цирротический – у 1,2% (9 чел.), туберкулез органов дыхания – у 5,0% (37 чел.), внелегочный туберкулез – у 4,3% (32 чел.). В I группе остро прогрессирующие генерализованные формы встречались достоверно чаще, чем во II: 5,6% против 0,3% ($p < 0,01$). Туберкулез легких в фазе распада установлен у 28,6% (34 из 119) больных I группы, что достоверно реже, чем у пациентов II группы – 53,4% (356 из 667), при $p < 0,01$.

Микроскопию мокроты проводили из осадка обработанного материала с окраской по Цилю-Нельсену. Посевы мокроты осуществлялись на две плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена и Финна II) и жидкую среду с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960. Лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена непрямым методом и с использованием системы BACTEC™ MGIT™ 960. По спектру ЛУ МБТ пациенты распределились следующим образом: чувствительные ко всем препаратам – 52,2% (47 из 90 обследованных) больных в I группе и 71,2% (366 из 514 обследованных) – во II, с ЛУ к H и/или другим препаратам (кроме R и H + R) – 14,5% (13 чел.) в I группе и 15,4% (79 чел.) – во II, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – 33,3% (30 чел.) в I группе и 13,4% (69 из 514) – во II. Среди больных I группы чувствительность МБТ ко всем ПТП встречалась реже (52,2%), чем среди пациентов II группы (71,2%, $p < 0,01$), а МЛУ МБТ определялась чаще (33,3%), чем во II группе (13,4%, $p < 0,01$).

Пациенты получали лечение по стандартным I, II, III и IV режимам химиотерапии. Химиотерапия по I режиму назначена 39,2% (56 чел.) больных I группы и 36,8% (271 чел.) – II , по II режиму – 10,5% (15 чел.) больных I группы и 15,5% (114 чел.) – II, по III режиму – 34,2% (49 чел.) больных I группы и 36,1% (266 чел.) – II, по IV режиму – 16,1% (23 чел.) больных I группы и 11,6% (85 чел.) –II группы.

При выявлении в процессе лечения лекарственной устойчивости МБТ проводили коррекцию лечения, а исход курса химиотерапии оценивали с включением периода лечения после коррекции. Оценка непосредственных результатов лечения проводили комплексно, с анализом клинико-рентгенологических, бактериологических данных, а также с учетом соблюдения назначенного режима и сроков лечения. Изучение отдаленных результатов основывалось на достижении пациентами клинического излечения, учете больных, умерших в период химиотерапии или в процессе диспансерного наблюдения, включении случаев перехода туберкулезного процесса в хроническую форму и развития рецидивов туберкулеза.

Для статистического анализа достоверности выявленных различий использовался точный критерий Фишера, причем уровень значимости принимался равным 1%.

Результаты исследования

У пациентов I группы эффективный исход лечения зарегистрирован в 70,6% (101 чел.) случаев, у пациентов II группы – в 79,8% (587 чел.), неэффективное лечение – у 8,4% (12 чел.) и 9,8% (72 чел.) соответственно. Умерло 11,9% (17 чел.) пациентов I группы и 6,9% (51 чел.) II группы; случаи отрыва от лечения зарегистрированы в I группе у 3,5% (5 чел.) и у 2,5%

(19 чел.) во II; выбыли за пределы территории 5,6% (8 чел.) пациентов I группы и 1,0% (7 чел.) II группы.

Отдельно изучены исходы химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от данных лекарственной устойчивости. При чувствительности МБТ ко всем препаратам до начала лечения эффективный исход регистрировался чаще – 75,5% (37 из 49 больных), чем при первичной МЛУ МБТ – 36,0% (9 из 25 больных), $p < 0,01$. Неэффективное лечение при сохраненной лекарственной чувствительности МБТ отмечено у 4,1% (2 из 49 больных), а при МЛУ МБТ – у 28,0% (7 из 25 больных), $p < 0,01$. Доля прервавших лечение и выбывших пациентов с чувствительными МБТ ниже – 4,1% (2 из 49 больных), чем больных с МЛУ МБТ – 24,0% (6 из 25), $p < 0,01$.

Рассмотрены отдаленные результаты лечения и наблюдения пациентов с сочетанной патологией и с моноинфекцией туберкулеза. В I группе клинического излечения достигли 47,5% (68 из 143 больных), что достоверно меньше, чем во II группе – 58,6% (431 из 736 больных), $p < 0,01$. Переход туберкулезного процесса в хронический отмечен у 7,0% (10 чел.) больных I группы и у 1,1% (8 чел.) – II, $p < 0,01$. Также достоверно чаще ($p < 0,01$) в I группе, по сравнению со II, регистрировали рецидивы туберкулеза – 11,9% (17 чел.) и 1,6% (12 чел.) соответственно. Однако смертельные исходы чаще имели место во II группе – 18,5% (136 из 736), чем в I – 11,9% (17 из 143), $p < 0,01$. Продолжали наблюдение по активным группам диспансерного учета 21,7% (31 чел.) пациентов I группы и 20,2% (149 чел.) – II группы.

Дополнительно изучены рецидивы у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (всего – 17 больных). Чаще всего рецидивы возникали через 2–3 года после регистрации нового случая – 41,2% (7 чел.), у 23,5% (4 чел.) развитие рецидива отмечено через 4 года, у 17,6% (3 чел.) рецидив установлен в течение первого года, в 17,6% (3 чел.) случаев до развития рецидива прошло более 5 лет. У подавляющего большинства – 76,5% (13 из 17 больных) – при регистрации нового случая МБТ были чувствительны ко всем препаратам, и лишь у 23,5% (4 чел.) была выявлена первичная МЛУ.

Выводы

1. Эффективность химиотерапии больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез ниже (70,6%), чем больных с туберкулезной моноинфекцией (79,8%, $p < 0,01$), а доля умерших – выше (11,9% против 6,9%, $p < 0,01$). Достоверных различий по частоте закрытия полостей распада между этими группами больных не выявлено. Прекращение бактериовыделения, определяемое методом посева, у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез отмечали реже (53,3% против 71,8%, $p < 0,01$).

2. Выявлена зависимость непосредственных результатов химиотерапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез от спектра лекарственной устойчивости МБТ на начало лечения. У больных с сохранившими чувствительность МБТ доля эффективных исходов была выше, чем у пациентов с МЛУ МБТ – 75,5% и 36,0% соответственно ($p < 0,01$), тогда как процент отрывов от лечения у больных с чувствительными МБТ был ниже по сравнению с МЛУ МБТ – 4,1% и 24,0% соответственно ($p < 0,01$).

3. Доля неблагоприятных исходов лечения и наблюдения, включающих в себя случаи смерти, перехода процесса в хроническую форму, рецидивы, среди больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез имели место чаще, чем у больных с туберкулезной моноинфекцией – 30,8% против 21,2%, $p < 0,01$.

4. Рецидивы туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в 41,2% случаев развивались через 2–3 года после регистрации нового случая, причем у 76,5% больных изначально имела место чувствительность МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам ПТП.

***Казенный Борис Яковлевич**, тел. 8 (4862) 41-46-00, e-mail kazennyy@yandex.ru*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА И МИКОБАКТЕРИОЗОВ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ

М.Г. Кузина

ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

Патоморфологическая диагностика, прежде всего дифференциальная диагностика микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), и туберкулеза крайне затруднительна. Это связано с тем, что дополнительные методы исследования операционно-биопсийного и аутопсийного материала, применяемые патоморфологами при выявлении гранулематозно-некротического воспаления, позволяют отнести возбудителя либо к группе кислотоустойчивых бактерий (гистобактериоскопия по Цилю-Нельсену), либо к роду *Mycobacterium* (иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами против *M. tuberculosis*). Эти

методы не позволяют установить вид микобактерий и, соответственно, не позволяют однозначно дифференцировать туберкулез и микобактериоз (МБ).

Цель исследования

Для выявления гистологических особенностей микобактериозов, которые позволили бы помочь в дифференциальной диагностике с туберкулезом, проведено сравнение патоморфологической картины данных заболеваний.

Материалы и методы исследования

Проанализирован операционно-биопсийный и аутопсийный материал Инфекционной клинической больницы № 2 и МНПЦ борьбы с туберкулезом. Установлено, что в течение последних 10 лет частота МБ возрастала: в 2007 г. выявлено 3 случая, в 2008 г. – 4 случая, в 2009 г. – 2 случая, в 2010 г. – 2 случая, в 2011 г. – 5 случаев, в 2012 г. – 14 случаев, в 2013 г. – 26 случаев, в 2014 г. – 22 случая, в 2015 г. – 23 случая и в 2016 г. – 34 случая. Из изученных нами 135 случаев 33% (31 пациент) не страдали ВИЧ-инфекцией (I группа), 77% (104 пациента) были ВИЧ-инфицированы (II группа). В качестве контроля были сформированы III и IV группы: 15 пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции и 20 умерших от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза соответственно.

Результаты исследования и обсуждение

Возбудителями МБ ***в I группе (31 пациент без ВИЧ-инфекции)*** были различные виды НТМБ с небольшим преобладанием *M. avium* (22,6%), реже встречались *M. xenopi* (16%), *M. fortuitum* (13%), *M. kansasii* (9,8%), *M. helonae* (6,4%), *M. malmoense* (3,2%), в 16% выявлено сочетанное поражение и в 13% случаев вид возбудителя не был уточнен. В подавляющем большинстве случаев выявлено поражение легких и регионарных лимфоузлов: чаще всего встречалась фиброзно-кавернозная (45,3%) и диссеминированная (25,9%) форма, реже – очаговая (6,4%), цирротическая форма (9,6%), казеозная пневмония (3,2%) и эмпиема плевральной полости (3,2%). У 2 пациентов установлено полиорганное поражение – генерализованная форма (6,4%), клинически протекавшая по типу тифобациллеза Ландузи.

Макроскопическая и микроскопическая картина МБ и туберкулеза чрезвычайно сходны, в том числе строение гранулем, стенок острых и хронических каверн, так что окончательный диагноз и видовая идентификация возбудителя были проведены с помощью бактериологического исследования. Однако преобладание макрофагальной реакции с формированием макрофагальных гранулем в пораженных органах, а также выраженная макрофагальная и гигантоклеточная реакция не только в гранулемах, но и в стенках каверн, отличали случаи МБ. Эти особенности не могут считаться однозначным дифференциально-диагностическим признаком, но позволяют рекомендовать провести дополнительные бактериологические методы исследования для исключения МБ.

Во ***II группе (104 пациента с ВИЧ-инфекцией)*** в 92,4% случаев возбудителем МБ явились *M. avium complex*, в 0,9% – *M. fortuitum* и в 6,7% – ассоциация НТМБ. Во всех изученных нами аутопсийных случаях обнаружен генерализованный МБ с преимущественным поражением лимфатических узлов и органов брюшной полости. Макроскопически МБ у больных ВИЧ-инфекцией идентичен с генерализованным туберкулезом с милиарной, мелкоочаговой и крупноочаговой диссеминацией в различных органах: легких, лимфатических узлах, селезенке, кишечнике и других. В отдельных случаях встречались полости распада с формированием острых каверн в легких и лимфожелезистых каверн во внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлах. Однако микроскопическая картина МБ значительно отличалась от генерализованного туберкулеза. В пораженных тканях определяли обширные поля многочисленных гистиоцитоподобных клеток с широкой эозинофильной мелкозернистой цитоплазмой, которые иногда формировали также и мелкие стертые гранулемы. Кроме того, встречались участки казеозного некроза. Гистиоцитоподобные клетки в некоторых случаях могли имитировать участки опухоли гистиоцитарного происхождения или светлоклеточные раки, что создавало дополнительные диагностические трудности. При генерализованном туберкулезе у лиц с ВИЧ-инфекцией при аналогичной макроскопической картине микроскопически выявляли очаги казеозного некроза с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией и стертой гранулематозной реакцией по периферии, которая иногда отсутствовала. При окраске по Цилю-Нельсену микропрепаратов с НТМБ в цитоплазме вышеописанных гистиоцитоподобных клеток выявляли кислотоустойчивые бактерии в количестве, не поддающемся подсчету. При гистобактериоскопии туберкулезного очага, окрашенного по Цилю-Нельсену, кислотоустойчивые бактерии встречались в цитоплазме нейтрофилов, а также свободно лежащими в межклеточном пространстве и в казеозных массах.

Выводы

Вышеописанные особенности микроскопической картины МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяют с большей долей вероятности провести дифференциальную диагностику между туберкулезом и МБ у подобных пациентов. Проведенные сравнительные морфологические исследования туберкулеза и МБ выявили особенности, которые в различной степени позволяют уточнить диагноз патоморфологическими методами.

***Кузина Марина Георгиевна**, тел. 8 (495) 365-08-10, e-mail: mnpcbt.pao@mail.ru*

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

П.В. Макаров, А.В. Асеев, В.К. Макаров

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность исследования

Основными проблемами фтизиатрии сегодня являются широкое распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, нарастание частоты ВИЧ-инфекции и числа больных с ВИЧ/туберкулез ассоциированной инфекцией, а также недостаточная эффективность терапии.

Цель исследования

Определение клинико-эпидемиологических особенностей коинфекции ВИЧ/туберкулез.

Материалы и методы исследования

Критериями включения больных в исследование были: первичная диагностика инфильтративного туберкулеза без деструкции, наличие ВИЧ-инфекции (наблюдение, обследование и лечение в условиях СПИД-центра). Всего было обследовано 350 пациентов. В их составе: группа 0 – 50 здоровых лиц (контрольная группа); группа I – 100 первичных больных с инфильтративным туберкулезом легких (при сохранении лекарственной чувствительности МБТ или без бактериовыделения и сведений об устойчивости МБТ) без деструкции и ВИЧ-инфекцией в стадии 4А у лиц, не получавших антиретровирусную терапию; группа II – 100 первичных больных с инфильтративным туберкулезом легких (при сохранении лекарственной чувствительности МБТ или без бактериовыделения и сведений об устойчивости МБТ) без деструкции и ВИЧ-инфекцией в стадии 4А у лиц, получавших антиретровирусную терапию; группа III – 100 первичных больных с доказанным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ без деструкции и ВИЧ-инфекцией в стадии 4А у лиц, получавших антиретровирусную терапию. Бактериовыделение в I и II группах методом люминесцентной микроскопии выявлено у 35% и 52%, посев на жидкую питательную среду в системе BACTEC™ MGIT™ 960 был положительным в 42,9% и 37,5%, соответственно. В III группу включали только пациентов с доказанным бактериовыделением и лекарственной устойчивостью (ЛУ) по меньшей мере к изониазиду и рифампицину.

Результаты исследования

Анализ эпидемиологических данных показал, что возрастной состав пациентов во всех трех группах был приблизительно одинаковый. Основная масса больных находилась в возрастном интервале 40–59 лет. Социальные факторы проживания пациентов остались стабильными. Жители города составляли среди больных I, II и III группы 57%, 61% и 59%, соответственно. Среднее и среднее специальное образование имели 65% пациентов I группы, во II и III группах – 62% и 63% соответственно, высшее и незаконченное высшее – 4%, 3% и 2% больных соответственно. Около 30% пациентов в каждой группе имели начальное или незаконченное среднее образование. Не имели семьи 53% пациентов I группы, 48% – II и 49% – III группы. Необходимо отметить, что во всех группах часто встречалась вредная привычка – курение (более 86%).

Доля работающих в I группе составила 36%, во II группе – 34%, в III группе – 35%. Среди организованного населения во всех трех группах наибольшую долю составляли лица рабочих профессий (29%, 28%, 27% соответственно), неработающее население составляло 67%, 66% и 65%. Во всех группах большинство больных (более 60%) проживали в частных домах, 30–35% – в благоустроенных квартирах и менее 4% – в общежитиях.

Производственный или бытовой контакты с больными туберкулезом в анамнезе установлен у 53% пациентов I группы, 47% больных II группы и 51% пациентов III группы.

Клиническая картина в сравниваемых группах имела много общего. Острое начало заболевания наблюдалось у 13%, 16% и 14% пациентов в I, II и III группах соответственно. Подострое начало заболевания выявлено приблизительно у трети больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Почти в половине случаев начало заболевания было бессимптомным. Жалобы на слабость, плохой аппетит предъявляли около половины больных всех групп, а на потерю массы тела – более 80%. Это показывает, что сравниваемые группы были близкими по клинической симптоматике.

Кашель с выделением слизистой и слизисто-гнойной мокроты у пациентов после проведения АРТ в группах II и III наблюдался значительно реже, вероятно, за счет активации иммунитета. Одышку при физической нагрузке, боли в грудной клетке на фоне АРТ отмечали достоверно реже, а кровохарканье, которое до начала АРТ имело место у 6% больных, прекратилось во всех наблюдениях. Однако такие симптомы, как ослабленное, бронхиальное или жесткое дыхание над зоной поражения легочной ткани, сохранялись после начала АРТ без изменения.

У больных II группы на фоне лечения по стандартному I режиму терапии HRZE в сочетании с АРТ головная боль усиливалась, аппетит существенно ухудшался, у 12% появлялась тошнота и у 2% – рвота, а также увеличилось количество больных

с фебрильной лихорадочной реакцией с 7 до 18%. На момент завершения основного курса химиотерапии туберкулеза число пациентов с бактериовыделением с 35% уменьшилось до нуля (с подтверждением люминесцентной бактериоскопией и трехкратными посевами в системе BACTEC™ MGIT™ 960).

У больных III группы после АРТ также усиливалась головная боль, ухудшался аппетит, но разница до и после АРТ оказалась статистически недостоверной. Число больных с фебрильной лихорадочной реакцией после АРТ, напротив, уменьшалось. К моменту завершения интенсивной фазы основного курса (8 месяцев от начала терапии) бактериовыделение ликвидировано у 82% пациентов (с подтверждением люминесцентной бактериоскопией и трехкратными посевами в системе BACTEC™ MGIT™ 960).

Заключение

Таким образом, социальные, клинические и эпидемические характеристики больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез с сохранившими лекарственную чувствительность МБТ и при МЛУ возбудителя оказались примерно одинаковыми. Обоснованная этиотропная терапия туберкулеза с учетом ЛУ возбудителя в сочетании с АРТ позволила добиться ликвидации бактериовыделения у всех пациентов без ЛУ МБТ и у 82% при МЛУ МБТ, как правило, к концу интенсивной фазы основного курса химиотерапии туберкулеза. Лечение приводило к уменьшению кашля с выделением слизистой и слизисто-гнойной мокроты, одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке при дыхании. Однако токсические эффекты в виде снижения аппетита, тошноты, рвоты, лихорадки фебрильного типа у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез без ЛУ МБТ на фоне стандартного режима терапии (HRZE) оказались более выраженными, чем у больных с МЛУ МБТ на фоне индивидуального режима лечения.

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

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

П.В. Макаров, А.В. Асеев, В.К. Макаров

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность исследования

Российская Федерация относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза и ухудшающейся эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции. Заболеваемость туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 21–37 раз выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции, а в отдельных исследованиях говорят о повышении риска развития туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции в 113 раз. У больных ВИЧ-инфекцией смертность от туберкулеза достигает 43–89%.

Липиды считаются одной из важнейших составляющих всех клеток человеческого организма. Участвуя в обеспечении целостности строения мембран, липиды поддерживают многие функции клеток. Отсюда представляет несомненный интерес изучение особенностей клиники, лабораторных показателей, включая детальный липидный спектр у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез.

Цель исследования

Определить лабораторные особенности коинфекции ВИЧ в стадии 4А и инфильтративного туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования

Обследовано 150 чел.: 50 здоровых лиц (контрольная группа) и 100 больных с коинфекцией первичного инфильтративного туберкулеза (без деструкции легочной ткани и при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя) и ВИЧ-инфекции в стадии 4А у лиц, не получавших антиретровирусную терапию (основная группа). Из исследования исключены больные с ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б и диссеминированным туберкулезом, а также пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, нарушение функции печени, почек, онкологические процессы) и хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения.

У всех больных были проанализированы биохимические показатели, данные общеклинического исследования крови. Использовали методы определения иммунного статуса путем определения количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов, количественное определение концентрации вируса ВИЧ в крови методом полимеразной цепной реакции.

Результаты исследования

Лица мужского пола составили 65% обследованных. Основная масса больных находилась в возрастном интервале 30–59 лет (82% всех обследованных). Острое начало заболевания наблюдалось редко (13%), подострое – приблизительно у трети больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Главное – почти в половине случаев начало заболевания было бессимптомным. Жалобы на слабость, плохой аппетит предъявляли около половины больных, а на беспричинную потерю массы тела – более 80%.

Анализ показателей обычных биохимических тестов показал отсутствие повышения уровня общего билирубина, креатинина, активности АЛТ, АСТ, креатинина. Однако обращает на себя внимание повышенный уровень активности щелочной фосфатазы (в среднем 173,0 ± 8,2 ЕД/л) и лактатдегидрогеназы (в среднем 379,4 ± 9,9 ЕД/л).

Известно, что *щелочная фосфатаза* обеспечивает нормальный обмен веществ во всех тканях человеческого организма. Поэтому при поражении клеток какого-либо из органов механического, воспалительного, дегенеративного или неопластического характера часть ферментов из поврежденных тканей попадает в кровяное русло, при этом определяется повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови. В данной ситуации повышение активности щелочной фосфатазы может быть связано как с воспалительным процессом в легких туберкулезной этиологии, так и с дегенеративными процессами разрушения иммунокомпетентных клеток, индуцированного вирусом ВИЧ.

Уровень активности *лактатдегидрогеназы* повышен практически при любых патологических процессах, которым сопутствуют воспаление и гибель клеточных структур. Поэтому причинами увеличения данного показателя у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез можно считать альтерацию легочной ткани в процессе казеозного воспаления, поражение иммунокомпетентных клеток и гепатоцитов вследствие ВИЧ-инфекции.

Помимо исследования содержания иммунокомпетентных клеток для определения состояния иммунореактивности до сих пор не потерял актуальности общеклинический анализ крови, так как известно существование корреляционной зависимости между отдельными параметрами лейкоцитарной формулы и содержанием иммунокомпетентных клеток. Анализ показателей лейкоцитарной формулы выявил, что содержание лейкоцитов у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез оказалось существенно ниже, чем у здоровых лиц. Относительное содержание эозинофилов не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц. Процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов оказалось практически в два раза ниже нормы. Напротив, уровень сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ значительно превышали цифровые значения у здоровых лиц. Следовательно, у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез имеет место значительное изменение иммунологических реакций, которые преимущественно проявляются лейкопенией, лимфомоноцитопенией, увеличением СОЭ.

Стандартной процедурой обследования больных ВИЧ-инфекцией является определение иммунного статуса, в частности, уровня $CD4^+$-лимфоцитов. Было установлено уменьшение содержания $CD4^+$-лимфоцитов у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез почти в пять раз по сравнению со здоровыми лицами (в среднем 233,3 ± 13,9 и 988,2 ± 23,4 кл/мм^3 соответственно).

Учитывая современные представления о липидах, фосфолипидах и их метаболитах можно заключить, что в лабораторной диагностике эти соединения с высокой точностью могут отражать патологические процессы в организме человека. Так, содержание общих липидов у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез было выше (в среднем 4304,0 ± 84,0 мг/л) по сравнению со здоровыми лицами (3531,0 ± 131,0 мг/л). При изучении состава липидного спектра у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез выявлено существенное увеличение относительного содержания общих фосфолипидов, свободного холестерина, свободных жирных кислот и достоверное снижение уровня эфиров холестерина и триглицеридов (их уровень почти в два раза более низкий). При изучении абсолютного содержания фракций общих липидов обнаружено, что у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез уровень всех фракций, за исключением триглицеридов, был выше, чем у здоровых лиц, что можно связать с исходно более высоким уровнем общих липидов у этих больных.

Выводы

1. Коинфекция ВИЧ в стадии 4А и инфильтративного туберкулеза легких чаще (82%) наблюдается в возрасте от 30 лет до 59 лет, неработающее население составило 67%, клинически характеризуется почти в половине случаев бессимптомным началом, потерей массы тела, кашлем с выделением слизистой и слизисто-гнойной мокроты. Со стороны лабораторных тестов проявляется повышенным уровнем активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и гаммаглютамилтранспептидазы, лейкопенией, лимфомоноцитопенией, увеличением СОЭ, значительным понижем уровня $CD4^+$-лимфоцитов.

2. Наблюдается повышение содержания общих липидов, существенное увеличение относительного содержания общих фосфолипидов, свободного холестерина, свободных жирных кислот и достоверное снижение уровня эфиров холестерина и почти в два раза более низкий уровень триглицеридов по сравнению со здоровыми лицами.

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СПЕКТР ПЕРВИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ПОЗДНЕЙ СТАДИЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Т.И. Морозова, Т.Ю. Салина

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

Актуальность исследования

В последние годы в России отмечается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, характеризующаяся увеличением числа больных туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных лиц. Туберкулез является одной из основных причин смерти больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. У данной категории лиц также отмечается крайне низкая эффективность лечения.

Цель исследования

Провести анализ первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 183 пациента (мужчин – 121, женщин – 62) с впервые выявленным активным туберкулезом легких, постоянно проживающих на территории Саратовской области. Возраст обследованных – от 25 до 46 лет. В зависимости от результатов ВИЧ-статуса больные были распределены на две группы. Первую группу составили 54 пациента с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В данной группе среди клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный туберкулез легких – 46 (85,2%), у 6 (11,1%) человек был зарегистрирован диссеминированный туберкулез легких и у 2 (3,7%) пациентов – генерализованный туберкулез с одновременным поражением легких и периферических лимфатических узлов. У всех пациентов этой группы была установлена поздняя стадия ВИЧ-инфекции: 4Б – у 47 (87%), 4В – у 5 (9,3%), 5 – у 2 чел. (3,7%). Вторую группу составили 129 больных туберкулезом легких с ВИЧ-отрицательным статусом. Эта группа сопоставима с I группой по полу, возрасту и клиническим формам туберкулеза. Преобладающей формой туберкулеза также являлся инфильтративный туберкулез легких (92 чел. – 71,3%), реже встречался диссеминированный туберкулез легких (24 чел. – 18,6%), другие формы туберкулеза регистрировались в единичных случаях (13 чел. – 10,1%). Всем пациентам до начала антибактериальной терапии проводили исследование мокроты и определение лекарственной устойчивости МБТ к препаратам I и II ряда методом абсолютных концентраций при посеве на твердые питательные среды.

Результаты исследования

Существенных различий по общему уровню первичной ЛУ (ПЛУ) в обеих группах не получено. ПЛУ в I группе была выявлена у 31 (57,4%) и у 75 (58,1%) пациентов II группы ($p > 0,05$). Однако спектр ПЛУ отличался в I группе по сравнению со II группой. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) была зарегистрирована у 16 (29,6%) больных I группы и 26 (20,2%) II группы ($p = 0,14$). Несмотря на отсутствие достоверных различий по уровню МЛУ, спектр ЛУ у пациентов I группы был значительно шире, чем во II группе. В I группе первичная ЛУ одновременно к изониазиду и рифампицину сочеталась еще с 5–6 препаратами у 5 (31,3%) чел., а во II группе таких пациентов не было. Полирезистентность (устойчивость к двум и более препаратам, исключая изониазид и рифампицин) установлена чаще у пациентов I группы: в 10 (18,5%) случаях против 12 (9,3%; $p = 0,17$). Устойчивость к одному противотуберкулезному препарату достоверно чаще регистрировали у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции: 37 (28,6%) против 5 (9,3%) больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ, $p = 0,004$.

Выводы

Уровень первичной лекарственной устойчивости возбудителя существенно не различается у больных туберкулезом с поздней стадией ВИЧ-инфекции и с отрицательным ВИЧ-статусом, но спектр лекарственной устойчивости у больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ шире, как среди штаммов с МЛУ, так и среди полирезистентных МБТ, что необходимо учитывать при выборе химиотерапии.

***Морозова Татьяна Ивановна**, тел. 8 (927) 227-82-78, e-mail: dispans@san.ru*

ОКАЗАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ДЕТЕЙ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Актуальность исследования

Качественно проводимые профилактические мероприятия по туберкулезу среди детского населения приводят к снижению показателя заболеваемости детей данной инфекцией, а также способствуют формированию локального туберкулеза в виде ограниченных, неосложненных процессов.

Цель исследования

Анализ результатов работы по вакцинопрофилактике и проводимой в группах риска превентивной терапии в Саратовской области в 2014–2016 гг. в сравнении с данными 2004–2006 гг.

Материалы и методы исследования

По материалам годовых отчетов проведен анализ данных по вакцинации БЦЖ и профилактическому лечению детского населения в группах риска за 2014–2016 гг. в сравнении с 2004–2006 гг.

Результаты исследования

За последние три года в Саратовской области показатель заболеваемости детского населения туберкулезом составлял в среднем 7,5 на 100 тыс., что в 1,7 раза меньше, чем десять лет назад (в среднем 12,4 на 100 тыс.). Смертности от туберкулеза детей не отмечали с 1999 г., что отражает качественно проводимые профилактические мероприятия, которые включают иммунопрофилактику (вакцинация и ревакцинация БЦЖ) и превентивное лечение в группах риска. Согласно данным эпидемиологического мониторинга, охват вакцинацией новорожденных в родильных домах в последние три года в среднем составлял 88,2%, по снятию медицинских противопоказаний допрививалось в детских поликлиниках 10,0% детей. Всего было вакцинировано БЦЖ около 98,2% детей. Десять лет назад вакцинация новорожденных составляла в среднем 91,6%, допрививалось 8,0%. Число привитых в 2004–2006 гг. в среднем составляло 99,6%. Среди медицинских отводов от иммунопрофилактики в 2014–2016 гг. 28,7% случаев составляли дети с перинатальной патологией ЦНС, что в 1,4 раза меньше, чем десять лет назад. В последние годы среди новорожденных, не получивших прививку БЦЖ в родильном доме, в 25 раз, по сравнению с 2004–2006 гг., увеличилось число лиц, не привитых в связи с отказом родителей от вакцинации (2014–2016 гг. – 12,8%; 2004–2006 гг. – 0,5%). Охват детей ревакцинацией в 7 лет составлял в последние три года в среднем 97,1%, а десятилетие назад – 95,4% от числа запланированных на прививку лиц. За последние три года наблюдения осложнения на вакцинацию БЦЖ были зарегистрированы у 12 детей (в среднем 0,015% к числу привитых), при этом в восьми случаях были диагностированы холодные абсцессы. Десять лет назад осложнения сформировались у 22 детей (у каждого второго – лимфадениты), что составило 0,035% к числу привитых. В последние годы число пациентов с осложнениями на прививку БЦЖ уменьшилось в 2,3 раза. В настоящее время в структуре осложнений преобладают холодные абсцессы, а поствакцинальные лимфадениты отсутствуют.

Профилактика туберкулеза включает также превентивное лечение в группах риска по заболеванию туберкулезом. Анализ данных эпидемиологического мониторинга показал, что при наблюдении в VI группе диспансерного учета охват детей профилактическим лечением в 2014–2016 гг. составлял 41,0%, что в 2,0 раза меньше, чем десять лет назад. Это обусловлено внедрением в практику пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, при отрицательном результате которой ребенка наблюдают в группе риска, но профилактическое лечение не назначают. Охват контактных детей (IV группа диспансерного наблюдения) профилактическим лечением (однократный курс) в среднем составлял за последние три года 86,0%, что было на уровне 2004–2006 гг. (87,2%) В настоящее время среди детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции в 1,5 раза увеличилось число лиц, изолированных от источника туберкулезной инфекции. Снижение охвата детей в группах риска превентивной терапией в целом не отразилось на показателях заболеваемости детского населения туберкулезом. В настоящее время фтизиатр сталкивается в работе с определенными трудностями: категорический отказ родителей от вакцинации БЦЖ в родильном доме, отказ от профилактического лечения в группах риска и пребывания детей в условиях санатория для изоляции ребенка из очагов туберкулезной инфекции и проведения контролируемой превентивной терапии.

Заключение

Профилактическая работа по туберкулезу, включающая иммунопрофилактику и проведение превентивного лечения,

осуществляется полноценно, что отражается на показателях заболеваемости и на отсутствии смертности среди детского населения области, на снижении числа детей с осложнениями на вакцинацию БЦЖ.

***Александрова Елена Николаевна**, тел. + 7 (917) 306-66-67, e-mail: Allenik238@mail.ru*

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Г.В. Климов, Н.Г. Ершова, О.И. Алещенкова

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

Актуальность исследования

Химиотерапия занимает ведущее место в лечении больных туберкулезом. Одной из причин неэффективной терапии и формирования туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий может являться развитие нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты. По данным литературы, нежелательные реакции у детей и подростков в процессе лечения наблюдаются в среднем у 30–40% больных. Изучение вопросов развития НПР, их профилактики и устранения с целью повышения эффективности этиотропной терапии туберкулеза у детей и подростков в настоящее время остается актуальной задачей.

Цель исследования

Изучить частоту, типы и сроки развития НПР в процессе комплексной противотуберкулезной терапии и определить факторы риска их развития у детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы исследования

В 2015–2017 гг. на базе филиала «Детское отделение» ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» проведено проспективное исследование, включившее 165 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте от 6 до 18 лет. Подростки (15–17 лет) составили 43,6% (72 чел.), дети (6–14 лет) – 56,4% (93 чел.). Девочек было 98 (59,4%), мальчиков – 67 (40,6%). Лечение начинали по унифицированным режимам, закрепленным в нормативных документах. Больных наблюдали до окончания основного курса химиотерапии (от 6 до 24 месяцев, в среднем 6,3 месяца). Мониторинг НПР проводили в соответствии с Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951). Регистрировали все НПР в процессе лечения. Для определения факторов риска развития НПР использовали данные первичного обследования: анамнез, выявление сопутствующей патологии, обследование по обязательному диагностическому минимуму. Кроме того, 23 пациентам было проведено определение типа ацетилирования методом ПЦР-РВ (ООО «Синтол» Россия).

Результаты исследования

По клиническим формам туберкулезные процессы распределились следующим образом: туберкулез ВГЛУ – 29,2% (48 чел.), инфильтративный – 23,0% (38 чел.), очаговый – 22,4% (37 чел.), первичный туберкулезный комплекс – 20,0% (33 чел.). В единичных случаях встречались диссеминированный туберкулез (5 чел., 3,0%) и туберкулемы (4 чел, 2,4%). Диагноз подтвержден микробиологически в 16,4% случаев (27 больных), во всех случаях исследовали лекарственную чувствительность МБТ, которая была сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам у 11 из 27 больных (40,7%). Лекарственная устойчивость МБТ выявлена у 16 пациентов – 59,3% (моно- и полирезистентность – 4 чел., множественная лекарственная устойчивость – 12 чел.). Доля МЛУ среди всех впервые выявленных больных составила 7,3%.

Критериями выбора режима химиотерапии (РХТ) являлись: наличие или отсутствие бактериовыделения и спектр лекарственной устойчивости МБТ, сведения о наличии лекарственной устойчивости у источника инфекции (контакт с больными туберкулезом с МЛУ МБТ у 13 чел – 7,8%), а также наличие сопутствующей патологии (24 чел. – 14,5%), требующей назначение индивидуального РХТ. Исходя из этого, химиотерапию по стандартным режимам, включающим в себя препараты основного ряда, получали 112 больных (67,9%), остальным 53 (32,1%) назначали режимы с препаратами резервного ряда.

Нежелательные побочные реакции при лечении туберкулеза зарегистрированы у 67 больных (40,6%). В большинстве случаев НПР выявляли клиническими методами – 73,1% (49 чел.), изолированно изменения лабораторных показателей зарегистрированы у 18 человек (26,9%). НПР примерно с близкой частотой развивались как у больных, получавших лечение по стандартным или по индивидуальным режимам с включением препаратов резервного ряда (24,5%, 13 из

53 больных), так и у пациентов, принимавших только препараты основного ряда (32,1%, 36 из 112 больных).

Преобладали токсические и токсико-аллергические реакции (86,0%), аллергические реакции встречались значительно реже (13,2%). Среди токсических чаще развивались гепатотоксические реакции – 66,7%, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечено в 47,7% случаев, артропатии – в 36,0%. Реже отмечали нейротоксические и гематологические реакции – по 13,3%. Среди аллергических реакций чаще встречались изменения в анализах крови в виде эозинофилии – 13,3%, у одного пациента наблюдалась острая крапивница. Два и более типов НПР были зарегистрированы у каждого третьего больного (34,3% – 23чел.). Средний срок развития побочных реакций от начала химиотерапии составил 37,6 ± 4,0 дней (от 7 до 220 дней). Чаще они развивались на первом месяце лечения (55,4%).

По данным анамнеза и результатам дополнительного обследования, более половины пациентов (56,7% – 38 чел.) из группы с НПР имели сопутствующую патологию до начала химиотерапии, из них в 67,9% случаев имела место патология ЦНС, в 60,7% – патология ЖКТ и в 17,8% – патология ЛОР-органов, аллергоанамнез был отягощен в 20,8% случаев. Среди больных с нормальной переносимостью противотуберкулезных препаратов сопутствующая патология отмечалась значительно реже (38,7% – 38 чел из 98).

При исследовании индивидуального фармакологического статуса методом ПЦР-РВ у 23 детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания установлено, что медленный тип ацетилирования наблюдался значительно чаще, чем быстрый (65,2% случаев – 15 чел. и 34,8% – 8 чел. соответственно). При этом у детей с медленным типом реакции НПР в процессе лечения развивались в 93,3% случаев (14 чел.). В группе детей с быстрым типом ацетилирования НПР зарегистрированы в 25,0% случаев (2 чел.). По полученным данным, чувствительность метода составила 87,5%, специфичность – 85,7%, точность диагностического теста – 87,0%, прогностическая ценность положительного результата теста – 93,3%, прогностическая ценность отрицательного результата теста – 75,0%.

Заключение

У детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания НПР развиваются у каждого третьего больного, преимущественно на первом месяце противотуберкулезной терапии, с преобладанием токсических и токсико-аллергических реакций, независимо от режима химиотерапии. Наличие сопутствующей патологии является фактором риска развития НПР. Для раннего прогнозирования риска развития НПР у данной категории больных целесообразно использовать метод определения типа ацетилирования.

***Климов Георгий Владимирович**, тел. + 7 (916) 710-18-49, e-mail: greha75@mail.ru*

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

М.Э. Лозовская, Л.В. Клочкова, Е.Б. Васильева, Ю.А. Яровая

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Актуальность исследования

Высокий риск заболевания и тяжелое течение туберкулеза у детей раннего возраста, обусловленные их анатомо-физиологическими особенностями, наиболее тесным внутрисемейным контактом при туберкулезе родителей и ухаживающих за детьми членов семьи, сложностями в диагностике туберкулеза и подборе лечения, определяют актуальность данного исследования.

Цель исследования

Выявить особенности диагностики, клинического течения и лечения туберкулеза у детей раннего возраста на современном этапе.

Материалы и методы исследования

Основную группу (ОГ) составили 85 больных туберкулезом в возрасте 0–3 лет, пациентов туберкулезного отделения Детской инфекционной больницы № 3 г. Санкт-Петербурга в 2012–2016 гг. Группа сравнения (ГС) включала 110 детей такого же возраста, лечившихся в отделении в 2001–2005 гг. Применяли общепринятые во фтизиатрии методы обследования.

Результаты исследования

Охват вакцинацией БЦЖ в ОГ – 61 чел. (71,7%), а в ГС – 88 чел. (80,0%). Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции в ОГ имели 16 детей (18,8%), в ГС – четверо (3,6%) ($p < 0,001$). Доля детей из очагов туберкулезной инфекции в 2012–2016 гг. и 2001–2005 гг. была примерно одинакова (71,7% и 71,0% соответственно).

Из 61 контактного ребенка в ОГ 50 были из контакта с бактериовыделителями. Сведения о лекарственной чувствительности МБТ были предоставлены в 76,0% случаев (38 детей), из них у пяти выявлена МЛУ, у пяти – ШЛУ, у пяти – монорезистентность и у 10 – полирезистентность; в 13 случаях сведения не получены в связи с асоциальным статусом больных.

В ГС из 78 контактных детей сведения о чувствительности МБТ были получены лишь у 25 из 55 источников-бактериовыделителей (45,5%) ($p < 0,005$ по сравнению с ОГ), а резистентность выявлена в 11 случаях.

Все дети до года, кроме двух детей из ОГ, выявленных по контакту, диагностированы по обращаемости. У детей старше года заболевание выявлено: по туберкулинодиагностике в ОГ – 30,6%, а в ГС – 43,6%; по туберкулезному контакту в ОГ – 62,4% и в ГС – 41,0%; по обращаемости в ОГ – 7,0%, в ГС – 15,4% ($p > 0,05$). При выявлении заболевания у больных ОГ положительные результаты пробы с Диаскинтестом® регистрировали в 94,1% случаев.

Специфический процесс сопровождался: аллергодерматитами, респираторными аллергозами – у 22,4% детей, бронхиальной астмой – у 1,2%, хроническими заболеваниями почек и мочеполовой системы – у 4,7%, ВИЧ-инфекцией – у 4,7%, ХВГС – у 7,1%, неврологической патологией – у 5,9%.

Структура клинических форм у детей раннего возраста в ОГ представлена туберкулезом ВГЛУ (67,1%), первичным туберкулезным комплексом (ПТК) – 10,6%, генерализованным и милиарным туберкулезом – 9,4%, туберкулезной интоксикацией – 11,8%, туберкулезом периферических лимфатических узлов – 1,2%. Осложненное течение туберкулеза в ОГ наблюдали в 28,2% случаев, а в ГС – в 8,2% ($p < 0,001$). Бактериовыделение в ОГ отмечено у четырех (4,7%) детей, чего не наблюдали в ГС.

Проанализировано лечение у 54 детей ОГ. Среди них у 18 чел. имели место распространенные и осложненные формы туберкулеза, а у 36 детей – ограниченные и неосложненные формы. Лечение проводили на основе I, III и IV стандартных режимов. По I режиму лечилось 9,3% (5 чел.), по III режиму – 55,6% (30 чел.), по IV режиму – 9,3% (5 чел.), по индивидуализированным режимам на основе I режима – 25,8% (14 чел.). IV режим назначали детям из очагов с множественной лекарственной устойчивостью МБТ. I режим с индивидуализацией назначали в связи с резистентностью МБТ источника к отдельным препаратам первого ряда, плохой переносимостью стандартного режима и торпидным течением процесса (обострение). В результате лечения положительный клинический эффект достигнут у всех 54 детей (исчезли симптомы интоксикации, нормализация лабораторных показателей, прибавка массы тела, улучшение показателей физического развития). Рентгенологическая динамика отсутствовала у 23 чел. (42,5%) (процесс изначально был в фазе уплотнения или кальцинации с признаками активности), положительная рентгенологическая динамика отмечена у 31 ребенка (57,5%) (процесс исходно в фазе инфильтрации). Нежелательные эффекты противотуберкулезных препаратов отмечались у 8 детей (14,8%).

Выводы

1. Дети раннего возраста остаются группой риска по заболеванию и неблагоприятному течению туберкулеза.
2. Увеличился процент детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции.
3. Отмечается рост частоты выявления резистентности возбудителя у источника инфицирования детей.
4. Дети раннего возраста часто (25,8%) нуждаются в индивидуализации режима химиотерапии.

***Лозовская Марина Эдуардовна**, тел. + 7 (911) 269-38-29; e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru*

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА НА МБТ У ДЕТЕЙ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ БОЛЬШИХ ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

И.Ю. Петракова, М.Ф. Губкина, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова, М.А. Багиров, Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

Цель исследования

Проанализировать информативность различных методов микробиологического и молекулярно-генетического исследования операционного материала и влияние их результатов на выбор схемы противотуберкулезной терапии у детей и подростков, прооперированных по поводу больших остаточных посттуберкулезных изменений.

Материалы и методы исследования

Исследован операционный материал (туберкулемы, легочная ткань, внутригрудные лимфатические узлы), полученный при оперативных вмешательствах у 60 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет, оперированных в ЦНИИТ в 2009–2016 гг. Показаниями к оперативному вмешательству были крупные, частично кальцинированные лимфатические узлы,

туберкулемы легких, фиброателектазы или их сочетание. Данные о лекарственной устойчивости МБТ имелись у пяти больных, о лекарственной устойчивости у источника инфекции – у восьми. До операции по стандартным режимам химиотерапии лечились 50 детей; лечение по индивидуальным схемам с учетом лекарственной устойчивости МБТ у пациента или у источника инфекции проводилось 10 детям.

К завершению курса химиотерапии операция проведена 33 детям и подросткам (I группа). Продолжительность химиотерапии до операции составила: до 6 мес. – 10 случаев, 6–9 мес. – 15 случаев, 10–12 мес. – 6 случаев, более 12 мес. – 2 случая. Группу II составили 27 больных, прооперированных в различные сроки после окончания основного курса химиотерапии (в течение первого полугодия после окончания основного курса – 3, через 1 год – 6, через 2 года – 7, в сроки от 3 до 7 лет – 11).

Противорецидивные курсы двумя-тремя противотуберкулезными препаратами проводились 10 детям.

Микробиологическое исследование материала проводили методом люминесцентной микроскопии, посева на жидкую питательную среду в системе BACTEC™ MGIT™ 960. Также материал исследовали молекулярно-генетическими методами: методом «Биочип» (у четырех больных) и с помощью системы «Синтол» и Hain Lifesystems (у 52 пациентов).

Результаты исследования

В целом присутствие МБТ в операционном материале хотя бы одним методом было доказано у 45 из 60 больных (75%). Методом люминесцентной микроскопии КУМ были выявлены в 17 случаях (28%). Частота обнаружения КУМ среди больных I и II групп достоверно не отличалась (8 чел., или 25%, и 9 чел., или 35%, соответственно, $p > 0{,}05$). В системе BACTEC™ MGIT™ 960 рост МБТ получен у двух больных (3%) только в I группе. В обоих случаях определена лекарственная чувствительность методом абсолютных концентраций.

Методом ПЦР исследование проводились у 56 пациентов (32 чел. в I группе, 24 чел. во II группе). ДНК МБТ в резецированных участках обнаружена в 39 случаях (70%). Разницы между группами в частоте обнаружения ДНК МБТ не получено (23 из 32 чел., или 72%, и 16 из 24 чел., или 67%). Количество ДНК было достаточным для постановки тестов на лекарственную чувствительность (ЛЧ) к изониазиду и рифампицину у 27 из 39 чел. (69%), из них в 30% случаев (8 из 27 чел.) – в сочетании с препаратами резервного ряда. У 12 из 39 (31%) пациентов недостаточное количество ДНК не позволило провести исследование ЛЧ. Определение ЛЧ молекулярно-генетическими методами было возможным у 56% больных I группы (18 из 32 чел.) и 37,5% II группы (9 из 24 чел.) ($p > 0{,}05$).

В целом лекарственную чувствительность МБТ при исследовании операционного материала удалось определить у 28 из 60 больных (47%). Чувствительность была сохранена ко всем препаратам у 12 чел. (20%), лекарственная устойчивость выявлена у 16 (27%) пациентов, в т.ч. МЛУ – у 12 (20%), монорезистентность – у четырех (6,7%). В целом коррекция схемы лечения после получения данных исследования операционного материала проведена у 10 детей (17%) в связи с выявлением лекарственной устойчивости возбудителя, ранее не установленной: МЛУ – 8 чел., монорезистентность – 2 чел. У 50 чел. продолжена выбранная ранее схема химиотерапии (спектр лекарственной устойчивости МБТ совпал с имеющимися ранее данными, или подтверждена лекарственная чувствительность к основным препаратам, или получены отрицательные результаты всех тестов).

Выводы

1. В целом МБТ в операционном материале хотя бы одним методом были обнаружены в 75% случаев; методом люминесцентной микроскопии – 27%, в системе BACTEC™ MGIT™ 960 – 3%, методом ПЦР – 70%.

2. Исследование лекарственной чувствительности МБТ у больных с положительным результатом ПЦР проведено в 69% случаев, у 31% больных количество ДНК было недостаточным для постановки теста на лекарственную чувствительность.

3. По результатам тестов на лекарственную чувствительность МБТ из операционного материала чувствительность сохранена ко всем препаратам у 20% больных, выявлена устойчивость у 27%, в т.ч. МЛУ – у 20%.

4. Данные о лекарственной устойчивости МБТ, полученные при исследовании операционного материала, позволили скорректировать схему лечения у 10 из 60 чел. (17%).

***Петракова Ирина Юрьевна**, тел. 8 (499) 785-90-27, e-mail: detstvocniit2015@yandex.ru*

УДК 616-053.3 : [578.828-76+616.24-002.5]

ТУБЕРКУЛЕЗ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА: КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л.Ф. Шамуратова[1], Т.А. Севостьянова[1], Е.Ю. Залетина[1], Ю.Ф. Влацкая[2]

HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTION IN THE YOUNG CHILD: THE CATAMNESTIC CASE

L.F. Shamuratova, T.A. Sevostyanova, E.Yu. Zaletina, Yu.F. Vlatzkaya

Описано многолетнее наблюдение (2009–2016 гг.) за течением и исходом туберкулеза у ребенка с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Случай демонстрирует, как может протекать коинфекция ВИЧ/туберкулез у ребенка раннего возраста при отсутствии каких-либо профилактических мероприятий в отношении заражения как ВИЧ-инфекцией, так и туберкулезом. Показаны возможности комплексного лечения с применением противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, с учетом лекарственной устойчивости возбудителей, а также благоприятное влияние на течение сочетанной инфекции тщательного медицинского наблюдения и приверженности родителей к лечению.

***Ключевые слова**: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ребенок, противотуберкулезная химиотерапия, антиретровирусная терапия*

Described a long-term observation (2009–2016) of the course and outcome of tuberculosis in a child with perinatal HIV infection. The case demonstrates the natural history of HIV/TB co-infection in the young child in the absence of any preventive measures against HIV infection and tuberculosis. It is also revealed the potential of complex treatment with the use of anti-TB and antiretroviral drugs, considering drug resistance of pathogens, and favourable influence on the course of co-infection careful medical supervision and the treatment adherence of parents.

***Key words**: tuberculosis, HIV, child, TB treatment, antiretroviral therapy*

Введение

Эпидемическое распространение ВИЧ-инфекции в общей популяции и рост числа случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди взрослых неминуемо приводят к появлению этих опасных заболеваний и у контактировавших с подобными больными детей [1, 4, 5, 11].

Первичное инфицирование *M. tuberculosis* (МБТ) в раннем возрасте на фоне обусловленного ВИЧ-инфекцией иммунодефицита приводит к быстрому распространению туберкулезной инфекции и дальнейшему усугублению нарушений иммунитета [2, 7, 10]. В странах с высоким распространением ВИЧ-инфекции в 11–20% случаев туберкулез является основной причиной смерти детей с ВИЧ-инфекцией, особенно у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ и дефицитом питания [7, 9, 10, 11].

Начиная с 2002 г. изменение характера эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и распространение ВИЧ-инфекции среди женщин способствовали реализации вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. На конец 2015 г. в Российской Федерации от матерей с ВИЧ-инфекцией родилось 145 287 детей, или 0,8% от числа всех родившихся живыми. Из них ВИЧ-инфекция в последующем была подтверждена в 6,1% случаев [4]. Заболеваемость туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 0–14 лет больше среднего показателя по России (для постоянного населения) в 58 раз (683,9 на 100 тыс. детей с ВИЧ-инфекцией против 11,8 на 100 тыс. детей в среднем по России) [4].

Случаи туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди детей в г. Москве – редкое, но имеющее особое значение в эпидемиологическом процессе обеих инфекций и в социальном

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы.

аспекте явление [5]. Так, в 2011–2016 гг. в МНПЦ борьбы с туберкулезом наблюдали 26 детей, больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Преобладали дети от 7 до 14 лет – 15 (57,7%), детей до 6 лет было 9 (34,6%), подростков – двое (7,7%). Большинство (19 чел. – 73,0%) составляли впервые выявленные дети из числа постоянного населения г. Москвы, из которых пятеро в составе своих семей ранее прибыли из других субъектов страны. Из этих пяти детей, мигрировавших с семьями в столицу, родители троих полностью отказывались от медицинского наблюдения детей по месту предыдущего проживания; у четырех наблюдали тяжелое течение диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Из остальных 14 детей, постоянно проживающих в г. Москве, у 12 (85,8%) выявлен внутригрудной туберкулез без осложнений и бактериовыделения и по одному случаю (7,1%) диссеминированного и генерализованного туберкулеза. Среди семи детей из числа непостоянного населения (пятеро из других субъектов Российской Федерации, один – из ближнего зарубежья, один – лицо БОМЖ) установлено три случая осложненного течения внутригрудного туберкулеза, один – очагового туберкулеза легких, два – милиарного туберкулеза, один – генерализованного туберкулеза с поражением ЦНС.

Выявление случаев туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции преимущественно в возрасте 8–11 лет (14 детей) имело место при естественном прогрессировании ВИЧ-инфекции и развитии иммунодефицита у тех детей, у которых отсутствовало регулярное медицинское наблюдение, химиопрофилактика туберкулеза и перинатальной передачи ВИЧ-инфекции не проводилась.

На исход коинфекции ВИЧ/туберкулез влияет, с одной стороны, своевременность назначения этиотропной терапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителей, с другой – сохранение компенсаторных и функциональных возможностей организма, необходимых для восстановления иммунитета и выздоровления, а также способность переносить длительную и сложную лекарственную нагрузку [3, 6, 8].

Накопленные к настоящему времени сообщения о проведении одновременной комбинированной противотуберкулезной (ПТХТ) и антиретровирусной терапии (АРВТ) у детей свидетельствуют о сложности подбора и контроля лечения [3, 6, 12, 13, 14]. В литературе есть указания, что на прерывание режима АРВТ может влиять прием других препаратов, и дети с ВИЧ-инфекцией, одновременно принимающие противотуберкулезные препараты, подвержены этому в два раза чаще [8].

Цель представления клинического наблюдения

Демонстрация случая развития в раннем детском возрасте коинфекции ВИЧ/туберкулез и эффективности оказания специализированной медицинской помощи.

Клиническое наблюдение

Девочка А., 2007 года рождения, находится под наблюдением врача-фтизиатра и врача-инфекциониста с 2009 года.

Анамнез жизни. Мать ребенка, постоянная жительница г. Москвы, неработающая, родила ребенка в возрасте 28 лет в одной из стран Южной Азии. До беременности употребляла психотропные препараты; страдает вирусным гепатитом С; на учете по поводу ВИЧ-инфекции и туберкулеза ранее не состояла. Беременность была первой, со слов пациентки, протекала благополучно, но регулярного наблюдения и какого-либо обследования, в т.ч. на ВИЧ-инфекцию, во время беременности не было. Роды срочные, в головном предлежании, ребенок закричал сразу. Массо-ростовые показатели неизвестны. Вакцинация против туберкулеза не проводилась. На второй день после родов мать ушла с ребенком домой. Девочка приложена к груди в первые сутки, и в дальнейшем грудное вскармливание продолжалось до одного года. Перенесла в первый год острый катаральный отит, в 1 год 3 мес. – ветряную оспу; неоднократно наблюдались эпизоды кандидозного стоматита. Медицинского наблюдения в первые два года жизни не было; вакцинопрофилактика, в т.ч. вакциной БЦЖ, не проведена.

Анамнез заболевания. С сентября 2009 г. девочка с матерью проживала в неблагоустроенном дачном доме в Подмосковье. В связи с ухудшением своего самочувствия мать обратилась к врачу. При рентгенологическом исследовании впервые был выявлен инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. Ребенок обследован по контакту с матерью. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л отрицательная. При рентгенотомографическом исследовании органов грудной клетки во всех отделах обоих легких определяется мелкоочаговая диссеминация, расширение и изменение структуры корней легких с обеих сторон (рис. 1).

Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки ребенка А. в прямой проекции при выявлении заболевания

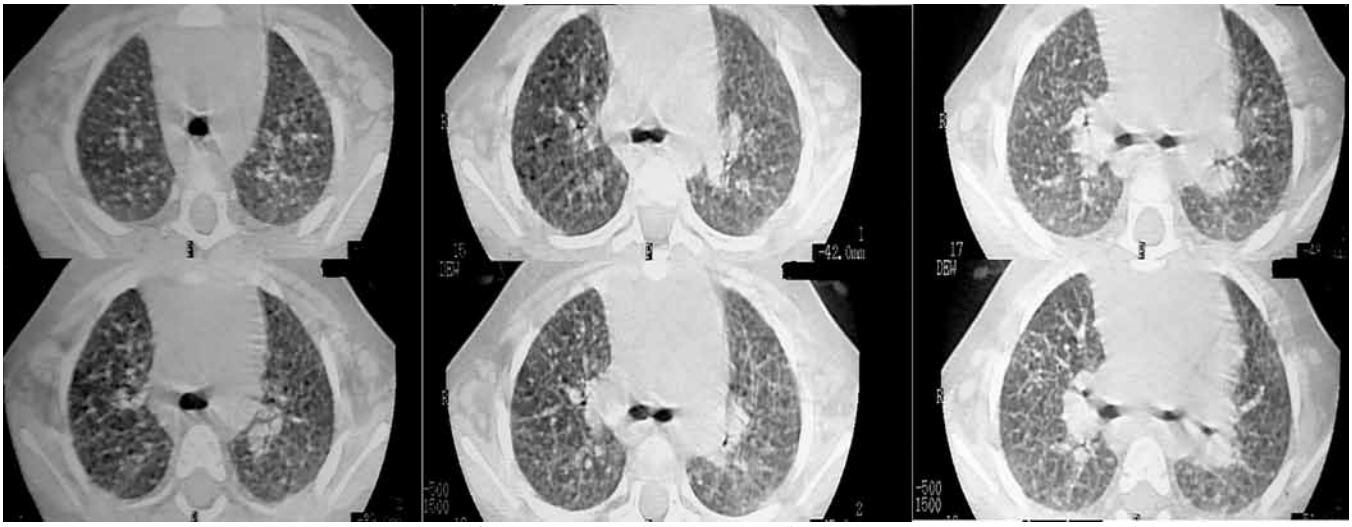


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки ребенка А. через один месяц от начала противотуберкулезной терапии

С подозрением на диссеминированный туберкулез легких девочка направлена в детское консультативно-диагностическое отделение МНПЦ борьбы с туберкулезом. Рекомендована срочная госпитализация ребенка, от которой мать первоначально отказалась. Госпитализация в стационар МНПЦ борьбы с туберкулезом осуществлена по скорой помощи в связи с ухудшением состояния (лихорадка, правосторонний средний отит и поднижнечелюстной лимфаденит). Позднее, после подтверждения ВИЧ-инфекции, в специализированное инфекционное отделение направлена и мать ребенка.

При поступлении: возраст 2 года 1 месяц. Вес 11 кг, рост 83 см. Ребенок неухоженный, беспокойный. Состояние тяжелое, выражены симптомы интоксикации. Субфебрилитет. Кожа бледная, с сероватым оттенком, выраженная потливость. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, тургор мягких тканей снижен. Слизистая ротоглотки гиперемирована, налетов нет. Периферические лимфатические узлы пальпируются в девяти группах (затылочные, подбородочные, подчелюстные, передние и задние шейные, передние и задние околоушные, подмышечные, паховые), множественные, от 5 до 15 мм в диаметре, мягко- и плотноэластической консистенции, безболезненные. Мягкие ткани околоушной и подчелюстной областей справа отечны и болезненны, регионарные лимфоузлы увеличены до 1,5–3 см, плотной консистенции, умеренно болезненные. Одышка смешанного характера, частота дыхания – до 50 в мин. Перкуторно над легкими коробочный звук, аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Тахикардия до 160 в мин. Язык обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, при пальпации безболезненный и мягкий. Нижний край печени пальпируется на 5,0 см ниже реберного края, селезенки – на 2,0 см. Видимых изменений костно-суставной и нервной системы не выявлено.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований. В клиническом анализе крови: лейкоциты – $6{,}8 \times 10^9$/л, эритроциты – $4{,}85 \times 10^9$/л, гемоглобин – 90 г/л, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 39%, лимфоциты – 40%, моноциты – 11%, эозинофилы – 4%, тромбоциты – 201×10^9/л, СОЭ – 15 мм/ч. Биохимическое исследование крови – пониженное содержание альбумина и сывороточного железа. В анализах мазков из зева (5-кратно), промывных вод желудка (однократно), мочи (6-кратно), кала (4-хкратно) методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В крови обнаружены антитела класса IgG к герпесвирусу человека типа 6, к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов и к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барра, а также ДНК вируса Эпштейна-Барра. Получены впервые положительные результаты исследования крови на ВИЧ методом ИФА и в иммунном блоттинге. Уровень $CD4^+$-лимфоцитов – 17%, или 600 кл/мм^3 (возрастная норма $CD4^+$ 31–54%, 1020–3600 кл/мм^3,) что соответствует тяжелому иммунодефициту по классификации ВОЗ, 2006 г. [15]. Вирусная нагрузка: более 1 млн коп/мл HIV–1 РНК.

Реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест®) – отрицательная. При УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, увеличение лимфоузлов в воротах селезенки.

Ребенок проконсультирован врачом-инфекционистом Мос-ковского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом. Назначена иммунозаместительная (октагам), антибактериальная, противогрибковая терапия, бисептол. Установлен клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия IVA. Милиарный туберкулез легких. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальных и бронхопульмональных групп с двух сторон, фаза инфильтрации. МБТ (-). Назначена противотуберкулезная химиотерапия (ПТХТ) в возрастных дозировках: изониазид в/м, пиразинамид, рифампицин в ректальных свечах, амикацин в/м, а также ингаляции с изониазидом, витаминотерапия, гепатопротекторы. От проведения ребенку антиретровирусной терапии (АРВТ) мать категорически отказалась.

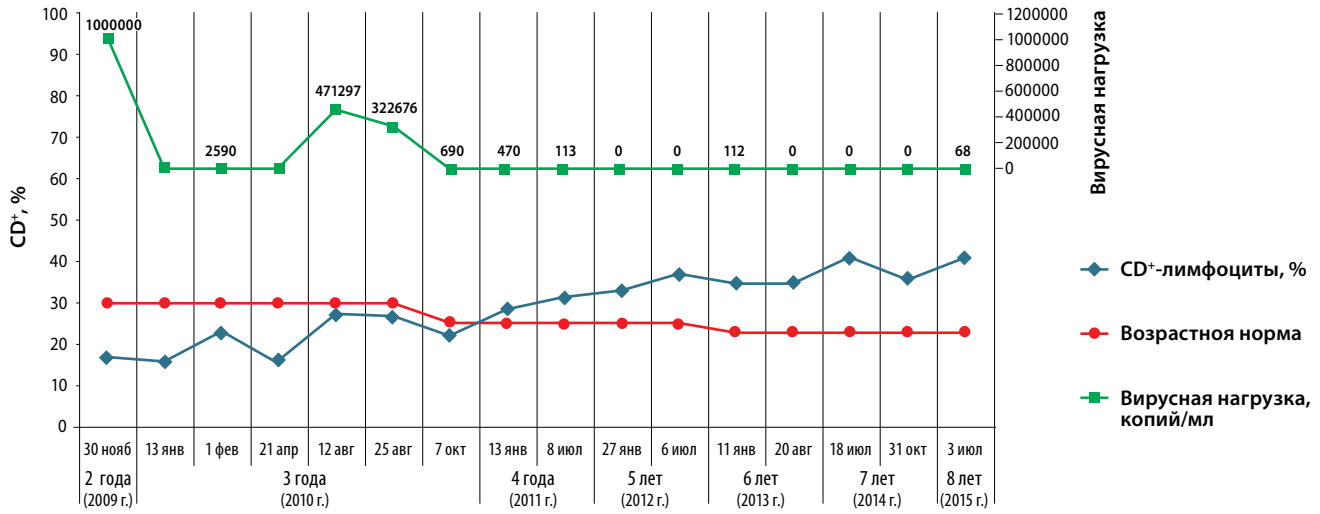


Рис. 3. Уровень CD4+-лимфоцитов и вирусная нагрузка у ребенка А. в течение всего периода наблюдения

Через 1 месяц на фоне ПТХТ отмечено улучшение общего состояния: девочка перестала лихорадить, уменьшились в размерах околоушные и подчелюстные лимфатические узлы, одышка. Повысился аппетит, прибавила в весе 1,8 кг. В клиническом анализе крови сохранялась склонность к лейкопении и тромбоцитопении, анемия, ускорение СОЭ. Нормализовались альбумин и сывороточное железо; но повысились трансаминазы: АЛТ 60 ед/л (норма 3–42 ед/л), АСТ 91 ед/л (норма 3–40 ед/л). На компьютерной томографии органов грудной клетки подтвердилась двусторонняя мелкоочаговая диссеминация, а также выраженная внутригрудная и аксиллярная аденопатия. В лимфатических узлах верхней паравазальной и правой нижней легочной вены групп обнаружены мелкие зоны уплотнения (рис. 2).

Только после получения результатов компьютерной томографии (КТ) и длительных разъяснений со стороны врачей мать согласилась на проведение АРВТ. По назначению инфекциониста через 38 дней после начала ПТХТ ребенок начал получать антиретровирусные препараты (абакавир, ламивудин, невирапин). Через 18 дней АРВТ зарегистрирована положительная динамика в виде более чем 100-кратного падения вирусной нагрузки: с 1 млн до 9130 коп/мл HIV–1 РНК (рис. 3.) Иммунный статус оставался прежним (СД4+ 16%, 505 кл/мм^3). Через 1 месяц комбинированной терапии нормализовались лейкограмма и СОЭ, повысился гемоглобин (с 78–85 г/л до 91–107 г/л) и уровень тромбоцитов (от 104–156 до 225–306 × 10^9/л).

Через 2 мес. после поступления на фоне лечения отмечена дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения интоксикации, гепатоспленомегалии, периферической лимфополиаденопатии. В весе прибавила 2 кг. Рентгенотомографически зарегистрировано частичное рассасывание очагов диссеминации. Через 3 мес. интенсивного лечения переведена на фазу продолжения. На фоне комбинированной терапии в течение 2 мес. отмечено повышение печеночных ферментов (АЛТ до 250 ед/л, АСТ до 125 ед/л, ЛДГ до 1048 ед/л (норма 313–618 ед/л). Показатели нормализовались через 2 мес.

К концу третьего месяца лечения при исследовании мазка из зева получен рост МБТ на плотной питательной среде и выявлена их лекарственная устойчивость к стрептомицину, канамицину, капреомицину.

Через 6 мес. лечения общее состояние ребенка значительно улучшилось, симптомы интоксикации уменьшились. Нормализовался аппетит, общая прибавка в весе составила 3,6 кг. Размеры печени, селезенки и периферических лимфатических узлов значительно сократились. Сохранялся умеренный иммунодефицит. При КТ – дальнейшее рассасывание мелкоочаговой диссеминации с сохранением очагов только в верхних долях обоих легких. Внутригрудные лимфатические узлы множественные, до 6 мм, структура без дополнительных включений (рис. 4).

Через семь месяцев лечения мать отказалась от дальнейшего пребывания ребенка в стационаре и, несмотря на все предупреждения, забрала его домой. Через 1 мес. терапии на дому у ребенка появились жалобы на отсутствие аппетита, вялость. Состояние постепенно ухудшалось, появились рвота после приема препаратов, отказ от еды, похудание. Мать самостоятельно прервала лечение. Ребенок был госпитализирован повторно.

При поступлении отмечены усиление симптомов интоксикации, нарастание гепатоспленомегалии, потеря в весе 1,75 кг. В клиническом анализе крови – нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, лимфопения, склонность к тромбоцитопении. В биохимическом анализе крови повышение трансаминаз (АЛТ 56, АСТ 75 ед/л), общего билирубина (23,7 мкмоль/л) за счет прямой фракции (14,1 мкмоль/л), ЛДГ (821 ед/л). При вирусологическом исследовании – резкое повышение вирусной нагрузки HIV–1 РНК до 471 297 коп/мл. Уровень CD4+-лимфоцитов – 28% (602 кл/мм^3), CD8+ – 31% (672 кл/мм^3), CD4+/CD8+ = 0,89 (рис. 3).

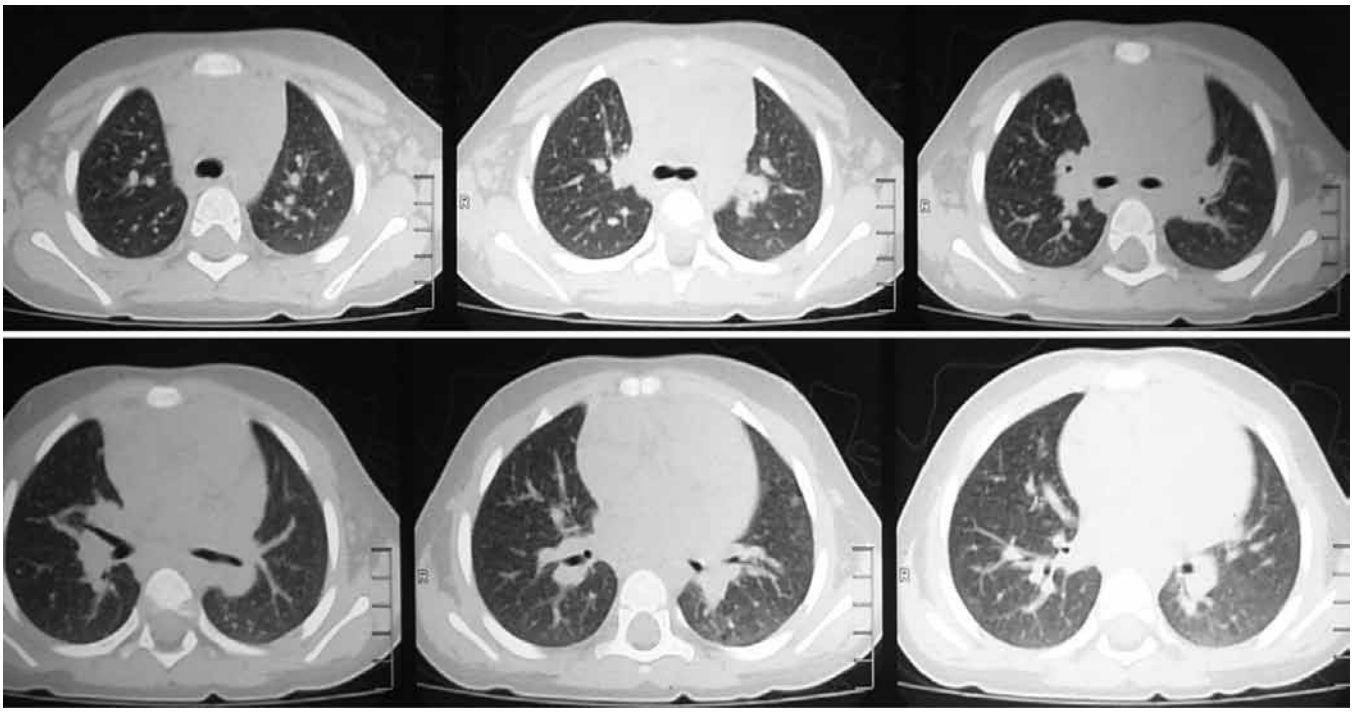


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки ребенка А. через 6 месяцев лечения

Несмотря на повышение печеночных показателей, учитывая течение туберкулеза на фоне иммунодефицита, возобновлена ПТХТ и АРВТ, на фоне возрастной диеты и режима, дезинтоксикационной и патогенетической терапии. Для предотвращения развития побочных реакций препараты назначали в строгой дозировке по весу, с равномерным суточным распределением, под тщательным клинико-лабораторным контролем. Аппетит улучшился, девочка стала прибавлять в весе. Через две недели наблюдали снижение трансаминаз, нормализацию билирубина. Исследование резистентности ВИЧ выявило устойчивость к НИОТ (эмтрива, ламивудин, дидазонин, абакавир – высокая) и ННИОТ (делавирдин, сустива – возможная, невирапин – высокая), при отсутствии устойчивости к препаратам группы ингибиторов протеазы. Произведена смена схемы АРВТ. Назначены зидовудин, лопинавир/ритонавир, эфавиренз. ПТХТ продолжена тремя препаратами: изониазид, пиразинамид, ПАСК. Через две недели после отмены рифампицина наблюдали уменьшение размеров печени, нормализацию печеночных трансаминаз. Дважды переливали иммуноглобулин. Через 1 мес. после изменения схемы АРВТ вирусная нагрузка снизилась в 500 раз (с 322 676 до 609 коп/мл), иммунный статус оставался прежним. Ребенок восстановил свой вес.

Через 2 мес. после коррекции схемы АРВТ наблюдалась положительная динамика со стороны иммунного статуса в виде повышения уровня $CD4^+$-лимфоцитов до 28% (957 кл/мм^3) и снижения вирусной нагрузки (470 коп/мл). Спустя 6 мес. отмечена нормализация иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$ = 1,1), падение вирусной нагрузки до 133 коп/мл и в последующем до неопределяемого уровня (рис. 3).

Мать девочки умерла от прогрессирования коинфекции ВИЧ/туберкулез. После окончания стационарного лечения девочка стала проживать с отцом, который тщательно выполнял все врачебные назначения.

В итоге длительность основного курса лечения туберкулеза составила 18 мес., из них 10 мес. – в стационаре, 8 мес. – амбулаторно. Проведение матерью лечения ребенка в период между госпитализациями в стационар (около двух месяцев) ввиду отрицательной клинико-лабораторной динамики вызывает сомнение.

К окончанию лечения при КТ очаговые и инфильтративные изменения в легких не определялись, сохранялась умеренная внутригрудная аденопатия за счет множественных лимфоузлов нормального размера (рис. 5). Клинико-лабораторных признаков иммунодефицита нет: $CD4^+$-лимфоциты – 33% (1063 кл/мм^3), вирусная нагрузка не определяется. Несмотря на нормализацию иммунного статуса, реакции на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л и пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным оставались отрицательными на протяжении всего срока наблюдения. При УЗИ органов брюшной полости сохранялась умеренная гепатоспленомегалия, реактивные изменений поджелудочной железы.

Через три года наблюдения: иммунодефицита нет ($CD4^+$-лимфоциты – 35%, 1180 кл/мм^3), вирусная нагрузка не определяется. На КТ органов грудной клетки без отрицательной динамики. Переведена в IIIБ группу диспансерного учета

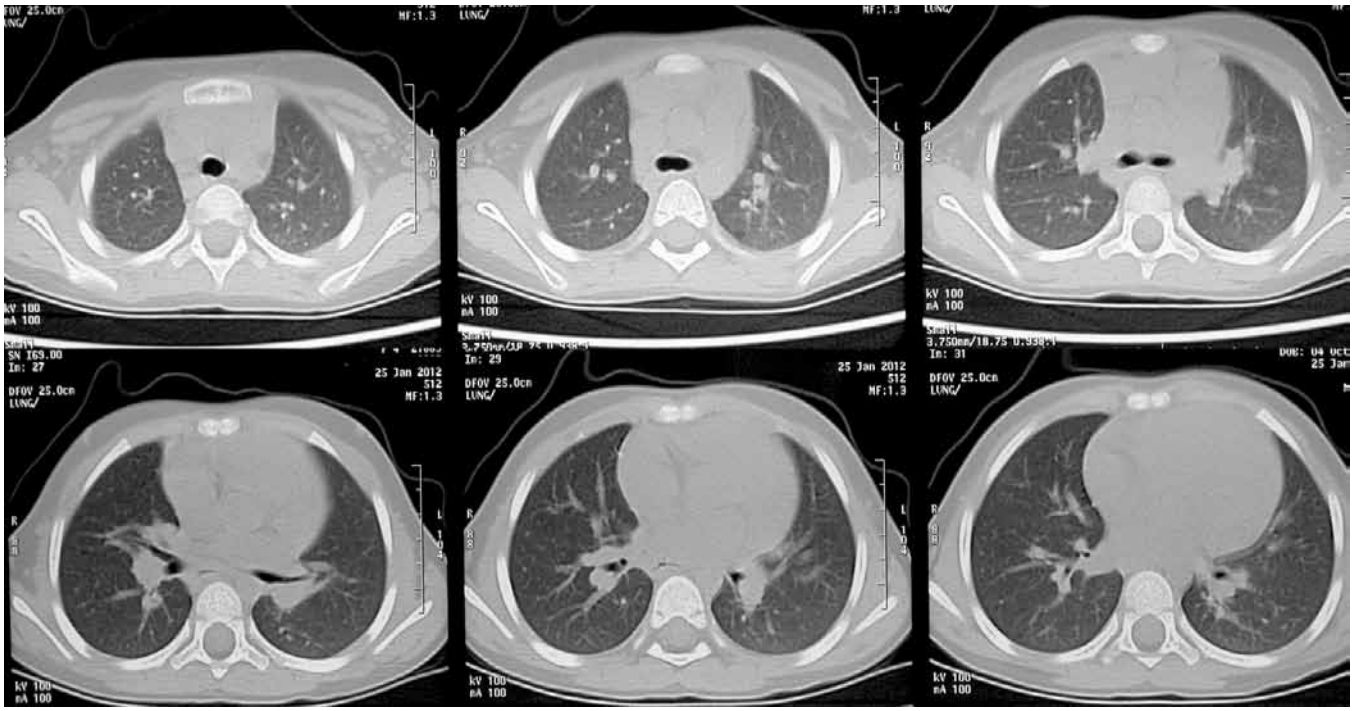


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки ребенка А. через 2 года наблюдения

с клиническим излечением туберкулеза. За период с 2012 по 2015 годы проведено шесть сезонных курсов противорецидивного лечения двумя препаратами (изониазид, пиразинамид).

При осмотре ребенка в апреле 2016 г. в возрасте 8 лет 6 месяцев общее состояние удовлетворительное. Вес 23 кг, рост 124 см. Периферические лимфоузлы пальпируются в четырех группах, до 5–7 мм. Со стороны внутренних органов физикальных изменений нет. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. При КТ органов грудной клетки изменений не выявлено. Клинические анализы крови и мочи, показатели иммунного статуса соответствуют возрастной норме, вирусная нагрузка не определяется. Постоянно получает АРВТ под контролем инфекциониста.

Заключение

Обобщая представленный материал, можно заключить, что заболевание ребенка ВИЧ-инфекцией произошло в результате инфицирования ВИЧ в перинатальном периоде и, возможно, при грудном вскармливании, при отсутствии трехкомпонентной химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Длительный семейный контакт с матерью, больной туберкулезом, отсутствие химио- и вакцинопрофилактики туберкулеза, вторичный иммунодефицит вследствие ВИЧ-инфекции, а также неблагоприятные социально-бытовые условия привели к заболеванию ребенка туберкулезом.

Особенности спектра лекарственной устойчивости позволяют предполагать первичное заражение ребенка полирезистентными штаммами МБТ. Нарушение режима приема антиретровирусных препаратов способствовало формированию устойчивости ВИЧ к АРВТ и неэффективности лечения. Контроль за лечением сочетанной инфекции в амбулаторных условиях при низкой приверженности родителей к лечению ребенка практически невозможен.

Для предупреждения заболевания детей из групп риска по туберкулезу и ВИЧ-инфекции большое значение имеют профилактика этих заболеваний на всех этапах развития ребенка и тщательное медицинское наблюдение детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции и больных ВИЧ-инфекцией в группах риска у фтизиатра.

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. Богородская Е.М., Белиловский Е.М., Пучков К.Г. и др. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 16-23.

3. Клевно Н.И., Аксенова В.А., Кавтарашвили С.М. Особенности химиотерапии детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 48-49.

4. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 3. – С. 13-19.
5. 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. – С. 82-98.
6. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Российское общество фтизиатров. – 2016. – 42 с. [Электронный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf (Дата обращения 16.04.2018).
7. Ciaranello A., Lu Z., Ayaya S. et al. Incidence of WHO stage 3 and 4 events, tuberculosis and mortality in untreated, HIV-infected children enrolling in care before 1 year of age: an IeDEA (Int. Epid. Databases To Evaluate AIDS) East Africa regional analysis // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2014. – Vol. 33. – P. 623-629.
8. Ebonyi A.O., Ejeliogu E.U., Okpe S.E. et al. Factors associated with antiretroviral treatment interruption in human immunodeficiency virus (HIV)-1-infected children attending the Jos University Teaching Hospital, Jos, Nigeria // Niger. Med. J. – 2015. – Vol. 56. – P. 43-47.
9. Hicks R.M., Padayatchi N., Shah N.S. et al. Malnutrition associated with unfavorable outcome and death among South African MDR-TB and HIV co-infected children // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18. – P. 1074-1083.
10. Isaakidis P., Casas E.C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 969-978.
11. Moore B.K., Anyalechi E., van der Walt M. et al. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis among children and adolescents in South Africa, 2005-2010 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 663-669.
12. Ramachandran G., Kumar A.K., Bhavani P.K. et al. Pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in HIV-infected children with tuberculosis treated with intermittent regimens in India // Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol. 59. – P. 1162-1167.
13. Soeters H.M., Sawry S., Moultrie H. et al. The effect of tuberculosis treatment on virologic and immunologic response to combination antiretroviral therapy among South African children // JAIDS. – 2014. – Vol. 67. – P. 136-144.
14. Uppuluri R., Shah I. Partial extensively drug-resistant tuberculosis in an HIV-infected child: a case report and review of literature // J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care. – 2014. – Vol. 13. – P. 117-119.
15. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. – Geneva: WHO, 2006. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/ (Дата обращения 16.04.2018).

Сведения об авторах

Шамуратова Луиза Фазыловна *– заведующая отделением организации фтизиопедиатрической помощи организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-09-60
e-mail: ShamuratovaLF@zdrav.mos.ru

Севостьянова Татьяна Александровна *–заведующая детским консультативно-диагностическим отделением ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 10
Тел. 8 (499) 268-27-41
e-mail: sewata@yndex.ru

Залетина Елена Юрьевна *– заведующая детским диспансерным отделением филиала ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по Центральному и Западному административным округам*
Адрес: 105005, г. Москва, ул. Радио, д. 18
Тел. 8 (499) 267-37-45
e-mail: cbt-cao7@zdrav.mos.ru

Влацкая Юлия Федоровна *– заведующая детским поликлиническим отделением Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук*
Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 5
Тел. 8 (495) 365-55-65
e-mail: dr.vlatskaya@rambler.ru

Главный фтизиатр Приволжского федерального округа (ПФО) и Республики Татарстан, профессор Равиль Шамилович ВАЛИЕВ – человек неординарный. Он видит корни многих медицинских проблем, понимает и находит оптимальный путь их решения. Является членом правления Российского общества фтизиатров, заслуженным врачом России и Республики Татарстан.

СТИЛЬ ЕГО ЖИЗНИ – ПОМОГАТЬ ЛЮДЯМ

Диалог ведет врач и журналист Татьяна Мохрякова

Мы встретились на V Ежегодной конференции московских фтизиатров, где у профессора Р.Ш. Валиева было два доклада: «Внутривенная терапия МЛУ/ШЛУ туберкулеза» и «Правовые и финансовые аспекты подготовки и аккредитации врачей в условиях мегаполиса».

– Хотелось бы начать с того, что на сайте вашей кафедры имеется информация: «Профессор Р.Ш. Валиев с учеными из других научных институтов г. Казани создал новое противотуберкулезное средство». Равиль Шамилович, прокомментируйте эту важную новость.

– Из-за роста лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) назрела потребность в новых противотуберкулезных препаратах. Но долгие годы у производителей не было интереса к созданию лекарств, действующих на МБТ: как к синтезу принципиально новых соединений, так и к модификации уже существующих. Фтизиатры Татарстана в результате многолетнего сотрудничества с Казанским институтом органической и физической химии им. А.Е. Арбузова разработали соединение, воздействующее на МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Создали и запатентовали изоцианураты – соединения с высокой противотуберкулезной активностью, видоспецифичностью и низкой токсичностью. Прошли доклинические исследования, показавшие перспективность нового препарата. Однако дальнейшие исследования приостановились, так как требовали значительного финансирования, которое мы не смогли обеспечить. Поэтому все материалы для дальнейшей работы я передал своему давнему коллеге – профессору С.Н. Скорнякову (тогда – директору Уральского НИИ туберкулеза), продолжившему исследования у себя в институте совместно со специалистами института им. А.Е. Арбузова.

НАУКА И ПРАКТИКА

– Какие исследования сегодня актуальны для вашей кафедры?

– Сегодня для нас, как и для фтизиатров всего мира, актуальна тема сочетанных инфекций – туберкулез и ВИЧ – и проблема профилактики формирования и лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Уже в 2005–2006 годах на нашей кафедре были защищены кандидатские диссертации и докторская по этой теме. В настоящее время исследования продолжаются. Многое уже сделано, имеются патенты.

На стадии патентования – методика реакции иммунобластинга, позволяющая, с нашей точки зрения, решить вопрос об активности туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее. Мы надеемся, что наш метод позволит определить завершение активного туберкулезного процесса и ввести в практику показатели, по которым будет приниматься решение

Равиль Шамилович Валиев и профессор Сергей Николаевич Скорняков ((Всероссийская научно-практическая конференция «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулеза», г. Москва, ноябрь 2017 г.)

о возможности прекращения лечения и будут делаться выводы о показаниях к проведению химиопрофилактики туберкулеза, в том числе у ВИЧ-инфицированных.

Предлагаемая сегодня методика поголовной неконтролируемой химиопрофилактики больным ВИЧ-инфекцией при снижении числа $CD4^+$-лимфоцитов менее 350 в 1 мм^3 не имеет перспектив: она приведет не только к неэффективному расходованию финансов, но и к нарастанию лекарственной устойчивости МБТ. С нашей точки зрения, сразу после выявления ВИЧ, особенно при числе $CD4^+$ клеток менее 350, необходимо проводить антиретровирусную терапию, которая снизит вирусную нагрузку. Вследствие этого вырастет иммунитет и не возникнет туберкулез и другие СПИД-ассоциированные заболевания. Раскрывать суть предлагаемого нами метода пока рано, работа еще не завершена и находится на стадии патентования.

– Известно, что одним из критериев для проведения химиопрофилактики считается положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

– Создание отечественными учеными теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), известного по запатентованному названию Диаскинтест®, – это определенный прорыв в современной фтизиатрии. И я горжусь тем, что по предложению одного из его создателей, моего коллеги и друга академика РАН В.И. Литвинова, фтизиатры Татарстана одними их первых начали внедрять его в практическую работу. Диаскинтест® в сочетании с компьютерной томографией позволил фтизиатрам Татарстана улучшить диагностику туберкулеза у детей: мы стали выявлять большее количество ранних форм и оптимизировали подходы к химиопрофилактике.

– Вы используете пробу с АТР преимущественно у детей?

– Да. Отмечу, что в отношении взрослых позиция медицинского сообщества относительно современных диагностических тестов на туберкулез пока не однозначная. Даже у пациентов с деструктивным бациллярным туберкулезом без ВИЧ-инфекции IGRA-тесты и проба с АТР могут быть отрицательными, в основном – из-за иммунодефицита. Необходимо оценить современные тесты подобно тому, как многие годы в разных модификациях изучались диагностические возможности туберкулина в установлении активности туберкулеза. Кроме этого, я считаю необходимым поиск новых методов определения активности туберкулезного процесса, основанных не только на оценке клеточного звена иммунитета.

Тем не менее мы считаем, что Диаскинтест® очень хорош. Он позволяет избежать химиопрофилактики туберкулеза там, где нет необходимости ее проведения. Тест с АТР можно и нужно широко использовать в практике. При этом надо понимать, что есть небольшая ниша, где он не работает и где необходимо пользоваться другими методами. Сейчас мы пытаемся запатентовать метод определения активности туберкулеза, который, с нашей точки зрения, позволит занять эту нишу.

Профессор В.А. Аксенова и академик РАН В.И. Литвинов вручают премию Московского общества фтизиатров имени профессора В.Л. Эйниса «За лучшую работу в области диагностики и лечения туберкулеза», которой был удостоен за работу «Возможности современных методов комплексной диагностики в исследовании специфических и неспецифических заболеваний легких и плевры» авторский коллектив в составе: профессора Равиля Шамиловича Валиева, Мунира Габдулфатовича Тухбатуллина (ФГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России) и Екатерины Сергеевны Шамшуровой (ГАУЗ «Республиканский клинический ПТД» Минздрава Республики Татарстан), г. Москва, 2016 г.

– Ваши ученики не раз защищались по теме ВИЧ и туберкулез. Защита докторской диссертации – это всегда новое открытие в медицине?

– Особенно хочу отметить докторскую диссертацию моей ученицы И.М. Хаертыновой, заведующей кафедрой инфекционных болезней нашей академии, на тему «Совершенствование ранней диагностики туберкулеза и особенности его течения у больных ВИЧ-инфекцией». В ней впервые разработана и использована оригинальная модификация метода ИФА для количественной и качественной оценки противотуберкулезных антител в составе специфических циркулирующих иммунных комплексов, сформирован диагностический иммуноблот-стрип, содержащий полный спектр антигенов *M. tuberculosis*, определена группа антигенных компонентов МБТ, выделенных от больных туберкулезом, дающих максимальную специфичность при диагностике туберкулеза. Также выявлены серологические маркеры – предикторы активности туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Эта работа продолжается.

– В России много лет массовая флюорография используется как метод выявления туберкулеза. В Москве сейчас

Сотрудники кафедры фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России: сидят (слева направо) – Фатыхова Рамзия Хамитовна, ассистент, заслуженный врач Республики Татарстан, заместитель главного врача по работе с детьми Республиканского клинического ПТД Минздрава Республики Татарстан; Фаттахова Руфина Магсумовна, ассистент, заслуженный врач Республики Татарстан, кандидат медицинских наук; Валиев Равиль Шамилович, заведующий кафедрой, декан медико-профилактического факультета, доктор медицинских наук, профессор; Цыпленкова Регина Рафаэльевна, ассистент, врач-фтизиатр урогенитального отделения Республиканского клинического ПТД; стоят (слева направо) – Закирова Наиля Рашидовна, доцент кафедры, кандидат медицинских наук; Валиев Наиль Равилевич, доцент кафедры, главный врач филиала Республиканского клинического ПТД Детский противотуберкулезный санаторий, кандидат медицинских наук; Филатова Мария Сергеевна, ассистент, врач урогенитального отделения. врач-фтизиатр урогенитального отделения Республиканского клинического ПТД, кандидат медицинских наук

повсеместно внедрена проба с АТР. Расскажите о ситуации в вашем регионе.

–Это принципиально разные методы. Тест с АТР выявляет иммунный ответ на туберкулез, а флюорография – патологические изменения органов грудной клетки разной этиологии (туберкулез, опухоли, пневмонии и др.). Использование АТР сегодня в полной мере может позволить себе только Москва. Надо отдать должное академику РАН В.И. Литвинову и продолжающей его начинания Е.М. Богородской. Они сумели убедить Департамент здравоохранения и Правительство Москвы в необходимости достойно финансировать фтизиатрические программы. В столице России борьба с туберкулезом сегодня поставлена настолько хорошо, что АТР широко используют уже для выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), проводится ее химиопрофилактика. К сожалению, во многих субъектах России сегодня недостаточно средств даже для лечения больных туберкулезом, поэтому заниматься ЛТИ фтизиатры в этих регионах смогут не скоро.

– Вы видите причину успеха Москвы только в финансировании противотуберкулезных программ?

– Это немало. Не забывайте, что оно включает и достойную зарплату всем работникам противотуберкулезной службы. В столице решена проблема кадров, создана конкурентная среда среди врачей. А если посмотреть глубже на проблему финансирования регионов, как я уже говорил, в некоторых из них нет препаратов для лечения даже обычного туберкулеза, не говоря о туберкулезе с МЛУ МБТ. Это приводит к увеличению количества таких больных. Только за 2016 год у нас в ПФО среди леченых больных с МЛУ, по неполным данным, 276 новых случаев формирования туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), что еще более удорожает лечение. Но Москва показала, что при правильной организации и финансировании можно эффективно бороться с туберкулезом, в том числе с МЛУ/ШЛУ МБТ.

– Ваша кафедра – одна из старейших в России.

– В 2021 году кафедре фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии исполнится 90 лет. У фтизиатрии Татарстана – богатая история. Традиционно мы были у истоков многих научных исследований. Кстати, Казанской академии постдипломного образования через

два года исполнится 100 лет. В Советской России в 1920 году были созданы всего три государственных института усовершенствования врачей (ГИДУВа): в Москве, Ленинграде и Казани. Казанскому ГИДУВу с личного разрешения В.И. Ульянова (Ленина) в честь его 50-летия было присвоено его имя. Организаторы здравоохранения того времени понимали важность борьбы с туберкулезом, и поэтому в ГИДУВах были открыты самостоятельные кафедры туберкулеза для переподготовки и усовершенствования не студентов, а врачей. До этого в медицинских университетах были в лучшем случае курсы фтизиатрии. Именно поэтому в годы Советской власти были достигнуты быстрые и значительные успехи в борьбе с туберкулезом. Сейчас, к сожалению, идет обратный процесс: кафедры туберкулеза включают в состав других кафедр.

– Изменилась ли методика обучения врачей на вашей кафедре?

– На кафедре я преподаю уже более 30 лет, из них более 20 лет заведую. Конечно, за это время преподавание изменилось кардинально. С развитием методов диагностики бронхолегочных заболеваний изменились методы и средства предоставления информации врачам. Появилось, например, дистанционное обучение. Вопросы фтизиатрии и ВИЧ-инфекции включены в программу с конца 90-х годов XX века и преподаются для врачей всех специальностей, обучающихся в академии. Это дает свои результаты: врачи чаще направляют пациентов к фтизиатрам «для исключения туберкулеза». А что касается регионов… В бюджете многих субъектов нет денег на обучение врачей в других городах. Министерствам или департаментам здравоохранения экономически выгоднее привезти к себе несколько сотрудников кафедры для обучения врачей. Поэтому только за последнее десятилетие сотрудники нашей кафедры провели циклы по фтизиатрии и пульмонологии для врачей в Татарстане, Чувашии, Бурятии, Калмыкии, Башкортостане, Марий Эл, Мордовии, Пермском, Камчатском и Приморском краях, Кировской и Ульяновской областях. В Астрахани в этом году наша кафедра обучила одновременно 43 фтизиатра. На следующий год кроме Казани запланированы циклы в Бурятии, Кировской и Самарской областях. Я рад, что Казанская школа фтизиатрии интересна врачам России, что они хотят у нас учиться.

ФТИЗИАТРИЯ ТАТАРСТАНА

– В Казани в 2016 году прошла межрегиональная конференция «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи детям и подросткам». Почему помощь детям и подросткам стала ведущей темой?

– Фтизиатры понимают, что, если решается проблема туберкулеза у взрослых, «детский туберкулез» уходит. Ведь дети заражаются от взрослых. В Татарстане заболеваемость детей – одна из самых низких в стране: 7,3 на 100 тыс. населения по итогам 2016 года. В ПФО – 8,3 на 100 тыс., в России – 12,5. Организация противотуберкулезной помощи детям в Казани может послужить примером для других регионов. Увидев наши достижения, профессор В.А. Аксенова, главный детский фтизиатр Минздрава России, предложила нам провести конференцию российского масштаба и с успехом участвовала в ней со своей командой лекторов.

– Какая сегодня заболеваемость туберкулезом в Татарстане?

– Заболеваемость туберкулезом в Татарстане (по ф. № 8) составляет 36,9 на 100 тыс., заболеваемость постоянного населения – 31,2. В отличие от большинства регионов России число бактериовыделителей с МЛУ МБТ снижалось с 2004 до 2012 года, после чего стало увеличиваться. Если мы сравним этот показатель сегодня с данными 2004 года, когда их было 425 человек, то увидим, что сегодня он вырос и составляет почти 500 человек.

– С чем это связано?

– Думаю, с организацией и методикой лечения. В 2004 году исследование нашей кафедры выявило в Татарстане большой процент устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину (МЛУ): 27,2% среди всех бактериовыделителей и 8,7% среди вновь выявленных больных. Поэтому оставлять пациентов на этих двух препаратах (основных по 109-му приказу) в фазе продолжения лечения посчитали нецелесообразным. Министр здравоохранения Татарстана К.Ш. Зыятдинов, выслушав наши аргументы, одобрил лечение больных не строго по 109-му приказу Минздрава России, а с учетом нашей методики. Надо сказать, что с этим не во всем были согласны коллеги-фтизиатры Центрального НИИ туберкулеза и специалисты ВОЗ, требовавшие отмены такого решения.

– Что нового Вы тогда предложили?

– Мы более длительно проводили интенсивную фазу лечения: 6 месяцев четырьмя препаратами при отсутствии бактериовыделения или данных об устойчивости МБТ. При распространенных деструктивных формах туберкулеза интенсивная фаза также была более длительной, чем рекомендовалось (именно рекомендовалось, а не приказывалось приказом № 109). Предложенная методика лечения и опыт ее использования показали результативность: снизилось число неэффективно леченных больных, рецидивов, и, самое главное, не было зарегистрировано хронизации туберкулезного процесса и формирования МЛУ. На эту тему защищены диссертации, одна из которых – кандидатская М.С. Филатовой «Особенности течения и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких» под моим руководством. Мы показали, что

в 2004 году распространенность туберкулеза в Татарстане была на 15% ниже, чем в России, а в 2012 году разница составила уже 85% в нашу пользу.

В 2014 году профессор С.Н. Скорняков на основании определения устойчивости МБТ в операционном материале при небациллярных формах туберкулеза установил: не менее чем в половине случаев имеется не только МЛУ, но даже пре-ШЛУ МБТ. То есть полностью подтвердил наши данные. В настоящее время наши выводы подтвердились в очередной раз. Например, в Нижегородской области среди бактериовыделителей МЛУ МБТ составляет 72,9%, в Ульяновской области МЛУ МБТ среди вновь выявленных больных с бактериовыделением – 43,1%. При такой устойчивости бессмысленным становится фаза продолжения лечения двумя препаратами при III режиме химиотерапии, химиопрофилактика туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных детей... Тем не менее, согласно нормативным документам, она проводится. А в Татарстане даже при росте числа больных с МЛУ за последние 5 лет на 63% среди бактериовыделителей туберкулез с МЛУ МБТ сегодня – 37,5%, у вновь выявленных бациллярных больных – 20,5%. Выводы делайте сами.

– В СМИ прошла информация, что в 2012 году закрыты противотуберкулезные диспансеры (ПТД) в Елабуге и Чистополе. Почему это случилось и как теперь ведется противотуберкулезная работа в этих городах?

– В городах России ПТД нередко расположены в старых зданиях. А районные нередко находятся в зданиях, построенных в стиле «баракко» (прошу не путать этот стиль с барокко). Таким был Чистопольский ПТД, располагавшийся в бывшем купеческом особняке, где прачечная с кубовым чаном из железа на подпорках, отапливаемом дровами, была в подвале, а деревянный туалет находился на улице. И больной, к примеру, с казеозной пневмонией, с температурой под 40 °С, диареей вынужден был даже в 30-градусный мороз выходить на улицу в туалет. В XXI веке. В Чистополь (в 130 км от Казани) долгое время можно было доехать только на пароме. Новый мост сократил расстояние: сейчас можно добраться за 2 часа. Закрыв диспансер, мы решили проблемы пациентов. Стационарные больные переведены в Казань, для амбулаторных в структуре ЦРБ открыт туберкулезный кабинет.

В Елабуге, городе с 1000-летней историей и населением 70 тыс. человек, была иная ситуация. Главный врач ПТД Фаузия Шагисултановна Абдуллина так хорошо организовала работу в городе, что в нем на учете осталось всего 40 больных активным туберкулезом. В 20 км от Елабуги – в Набережных Челнах – построен новый ПТД, и пациенты теперь ездят на лечение и обследование туда.

Всего за последние годы в Татарстане мы закрыли более 1000 коек, так как уменьшилось количество больных. Сегодня койка работает 345 дней в году. За время моей работы директором Республиканского клинического ПТД в 1996–2012 гг. мы закрыли койки, где условия пребывания не соответствовали нормам. Сократив их, мы сэкономили 933 млн рублей. На приеме у министра финансов Татарстана я сказал: «Мы сэкономили республике 933 млн рублей. Повышение зарплаты фтизиатрам на 10 тыс. рублей в месяц, медсестрам – на 5, а санитаркам на 3 тыс. потребует 108 млн рублей в год, и мы сумеем привлечь в службу молодых врачей». То есть мы свои деньги отработали на 10 лет вперед. Министр оценил это и согласился с нашим предложением. С 2012 года в Татарстане выплачивают эти надбавки. И в других регионах ПФО при встречах с руководителями здравоохранения я предлагаю при сокращении коек деньги оставить во фтизиатрии на зарплаты, ремонт, оборудование. Сейчас они, к сожалению, остаются в здравоохранении в лучшем случае.

– Вернемся к кадровому вопросу. Из Вашего выступления я узнала, что диспансеры Татарстана укомплектованы кадрами всего на 50%.

– Это проблема не только Татарстана, но и ПФО, и даже всей России. Сегодня врачи не идут во фтизиатрию. А в 2017 году еще и ординатуру по фтизиатрии вдруг сделали платной: 92 тыс. рублей в год. То есть за два года выпускник должен отдать почти 200 тыс. рублей, чтобы иметь возможность лечить туберкулез у больного БОМЖа с наркоманией, ВИЧ-инфекцией, гепатитом и другими болезнями. На совещании в Москве в июне 2017 года я сказал об этом главному фтизиатру России И.А. Васильевой. Ее авторитет на уровне регионов и Минздрава России высок. Она подняла и решила эту проблему в Минздраве России. Сегодня есть запрос Минздрава о потребности во фтизиатрах на 2018–2020 годы, и мы надеемся, что вернемся к подготовке фтизиатров на бюджетной основе. Но насколько мне известно, многие территории дали заниженную потребность в кадрах, не учитывая, что в системе работает много пенсионеров. Они уйдут, и некоторые диспансеры придется закрыть. Это серьезный вопрос, требующий решения на уровне страны.

ПРИВОЛЖСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

– Татарстан – один из успешных регионов Приволжского федерального округа по туберкулезу. Сколько регионов в округе, где Вы – главный фтизиатр, и какова ситуация в них по заболеваемости и смертности от туберкулеза?

– В ПФО – 14 регионов: шесть республик, один край, семь областей. Заболеваемость взрослых (по ф. № 8) в Татарстане – 36,9 на 100 тыс. населения, Пермском крае – 77,2, в Оренбургской области – 74,8, в Самаре – 77,1, в Саратове – 47,4. Однако порой мы сравниваем территории, не сопоставимые по количеству населения, площади, климату, экономике. Небольшую

Российские фтизиатры – участники Первой глобальной министерской конференции ВОЗ по туберкулезу (слева направо): Рауль Ахнафович Шарипов, главный врач ГБУЗ «Республиканский клинический ПТД» Минздрава Республики Башкортостан; Баймурат Мусаевич Асанов, главный врач ГКУЗ «Областной клинический ПТД» (г. Ульяновск), доктор медицинских наук; Александр Михайлович Пантелеев, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, доктор медицинских наук; профессор Равиль Шамилович Валиев; профессор Сергей Евгеньевич Борисов, заместитель директора ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»; Гумэр Сыраевич Хасаншин, главный врач ГБУЗ «Пензенская областная туберкулезная больница» (г. Москва, ноябрь 2017 г.)

Чувашию с населением чуть больше миллиона и Марий Эл, где меньше миллиона, Кировскую область с большой территорией, малой плотностью населения, неразвитой структурой здравоохранения и огромный Пермский край. Башкортостан и Татарстан – экономически развитые территории, доноры в федеральный бюджет. Чувашия, Марий Эл, Кировская область – дотационные.

– Однако требования Минздрава России едины для всей страны. Как главный фтизиатр такого разнопланового округа решает вопросы борьбы с туберкулезом в нем?

– Решаю исходя из ситуации. В 2017 году я встречался с министрами здравоохранения Чувашии, Башкортостана, Марий Эл, Самарской, Кировской областей, Мордовии. Обо всех проблемах и принятых мерах информирую Минздрав России, И.А. Васильеву. Когда речь идет о стратегии борьбы с туберкулезом, важен анализ, в том числе учет географического положения территорий. Наиболее высокая заболеваемость коинфекцией ВИЧ/туберкулез в ПФО – в Оренбургской, Самарской, Ульяновской областях, на юго-востоке Татарстана, в Пермском крае. ВИЧ-инфекцией, как вы знаете, чаще болеют наркоманы. Одна из причин высокой заболеваемости на этих территориях – их близость к путям наркотрафика. В частности, к Казахстану, с которым в России сегодня действует безвизовый режим. Казахстан граничит с республиками Средней Азии. Граждане Таджикистана и Афганистана свободно перемещаются внутри региона: в горах нет реальной границы. Поэтому наркотрафик через Таджикистан и Казахстан к нам максимально упрощен. И пока не будут решены вопросы перехода границ, рассчитывать на снижение числа наркопотребителей, а значит, и на заболеваемость ВИЧ и туберкулезом в этих регионах России не приходится. Такая же ситуация в Свердловской, Омской, Новосибирской областях, которые также граничат с Казахстаном.

– Включается геополитический контекст проблемы?

– Да. Раз здесь пути наркотрафика, мы должны понимать: центру СПИД и противотуберкулезной службе, находящимся в составе Минздрава, не по силам решить вопрос. Преграду могут поставить ФСБ и МВД. То есть проблема ВИЧ и туберкулеза, профилактика этих инфекций – транснациональная и требует межведомственного взаимодействия разных стран. Это уровень Правительства России. И в этом плане большие надежды на Первую глобальную министерскую конференцию ВОЗ по туберкулезу[1].

[1] Отчет о Первой глобальной министерской конференции ВОЗ по туберкулезу опубликован в № 1 журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания» за 2018 год.

Профессор Р.Ш. Валиев с Ириной Анатольевной Васильевой, профессором, главным фтизиатром Минздрава России, директором Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава и Анастасией Геннадьевной Самойловой, заместителем директора по научной работе, доктором медицинских наук (Всероссийская научно-практическая конференция «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулеза», г. Москва, ноябрь 2017 г.)

– Есть ли отличия в организации противотуберкулезной службы в различных областях региона?

– Они отличаются методикой работы с бациллярными больными. Ведь если убрать бациллярное ядро, они перестанут заражать других людей, в первую очередь – детей. Приведу пример Пензенской областной туберкулезной больницы, главный врач которой Г.С. Хасаншин несколько лет назад пришел ко мне с вопросом: «Что делать?». Я посоветовал укрепить кадровый состав и постараться прооперировать всех туберкулезных больных-хроников в регионе. Вопрос с кадрами был решен благодаря губернатору, одобрившему обращение Г.С. Хасаншина о надбавке к зарплате фтизиатров: сначала на 10, потом на 20 тыс. рублей. Операции большинству пациентов-хроников выполнил профессор Д.Б. Гиллер, которого пригласили в регион. Итог таков: до 2012 года по низкому уровню заболеваемости и распространенности туберкулеза в ПФО лидировали Татарстан и Башкортостан, а сегодня Пенза выходит в лидеры.

Саратов предлагает свои методики раннего выявления туберкулеза. Башкортостан внедрил систему организации лечения проблемных больных, при которой в случае уклонения пациента от химиотерапии собирается сельский сход и убеждает больного лечиться. Идея очень хорошая, но надо обсуждать, в какой юридической форме это может стать правомочным. При таком подходе реализуется право граждан на защиту от туберкулеза.

– Вероятно, многое в регионе зависит от главного фтизиатра.

– Да. Как и от главного фтизиатра России. Меня радует, что Ирина Анатольевна Васильева, главный фтизиатр России, открыта для обсуждения проблем регионов. При необходимости она собирает рабочую группу по решению тех или иных вопросов оказания медицинской помощи больным туберкулезом. Далее они обсуждаются Российским обществом фтизиатров и внедряются в практику. Российские рекомендации по химиотерапии под ее общей редакцией уже трижды переиздавались с необходимыми изменениями.

– Фтизиатры страны ежегодно проводят региональные и общероссийские конференции. Насколько это важно?

– Думаю, что надо собираться, потому что в XXI веке многое быстро меняется. В частности, ситуация в регионах. Фтизиатрам есть что сказать друг другу. Важны обмен опытом и контроль ситуации.

– Как Вы, главный фтизиатр округа, помогаете коллегам в регионах?

– Во время встречи с Министром здравоохранения Кировской области был решен вопрос о выделении средств на закупку препаратов первого ряда. В Самаре недавно был с коллегами у министра по вопросу сноса ветхих строений, в которых находятся противотуберкулезные учреждения.

Учитывая проблему финансирования строительства новых зданий, мы предложили решать вопрос на условиях государственного и частного партнерства.

– Расскажите об этом подробнее.

– Могу привести пример Казани. В 2007 году премьер-министр республики Р.Г. Минниханов (теперь он президент Татарстана) нашел инвесторов, которые за место в центре, занимаемое тубдиспансером, отремонтировали и перестроили здание бывшей городской больницы. Выиграли все. Диспансер получил современные здания в сосновом лесу, оснащенные современным оборудованием, с 2–3-местными палатами, двумя современными операционными, реанимационным отделением, прекрасным детским отделением. А инвестор – концерн «Транснефть» на полученном месте построил в центре Казани большое красивое здание.

– Легко ли быть главным специалистом?

– Нелегко. Это всегда ответственность. Главный специалист округа требует исполнения документов, регламентирующих деятельность и врачей, и руководителей противотуберкулезной службы. Никакой закон не может заменить совесть врача, но и совесть врача не может заменить закон. Врач осознанно пришел в медицину, а тем более – во фтизиатрию. Его цель – помочь больным. Это необходимо сделать на основании документов, выработанных врачебным сообществом фтизиатров. Если врачи будут это понимать и делать свое дело, главному будет легче. Он будет заниматься не проверками, а продвижением новых технологий, добиваться лучших условий работы.

Я не всегда был главным врачом. Начинал фтизиатром в сельской ЦРБ, после ординатуры был старшим лаборантом, ассистентом, доцентом, заведующим кафедрой, 16 лет был главным врачом республиканского диспансера, главным фтизиатром Казани, сейчас – Татарстана и Приволжского федерального округа. В течение многих лет, как уже говорил, выезжаю в различные города, поэтому достаточно хорошо знаю все проблемы и сельского, и городского здравоохранения не только нашего округа, но и России.

– Как бы Вы назвали стиль своей жизни?

– Раз я пошел в медицину, тем более во фтизиатрию, считаю, что пришел в этот мир, чтобы помочь людям.

Редакционная коллегия желает Равилю Шамиловичу Валиеву здоровья и воплощения в жизнь всех его научных идей и разработанных диагностических и лечебных технологий!

Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров»

ПРОТОКОЛ № 1

перевыборной конференции МОО «Московское общество фтизиатров»

г. Москва **23 августа 2018 г.**

Президент МОО МОФ, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» Е.М. Богородская объявила об открытии перевыборной конференции и предложила состав президиума, поддержанный присутствующими членами МОФ:

– С.Е. Борисов, член Правления МОО МОФ, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»;

– П.П. Сельцовский, член Правления МОО МОФ, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО;

– Л.В. Мохирева, генеральный секретарь МОО МОФ, заведующая филиалом по ЮЗАО ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Секретарь: А.Г. Дудина, главный специалист отдела делопроизводства ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

124 члена МОО МОФ: сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ», ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», БУЗ ОО «Орловский противотуберкулезный диспансер», ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» (г. Белгород), ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова», ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», ООО «Первая Медицинская Клиника» (г. Липецк), ООО «Ин Тренд». Иногородние члены МОФ голосовали заочно посредством персонализированных сообщений на официальный телефон и сайт МОО МОФ.

Повестка дня конференции МОФ:

1. Избрание Президента МОО МОФ. Докладчик – С.Е. Борисов.
2. Избрание Правления МОО МОФ. Докладчик – Л.В. Мохирева.
3. Избрание членов Ревизионной комиссии. Докладчик – П.П. Сельцовский.

По пункту 1. Избрание Президента МОО МОФ.

ВЫСТУПИЛИ:

С.Е. Борисов, который доложил об истечении срока полномочий Президента МОО МОФ в соответствии с Уставом и внес предложение о переизбрании на новый срок действующего Президента МОО МОФ Е.М. Богородской. Докладчик кратко охарактеризовал деятельность Е.М. Богородской в качестве Президента, особенно подчеркнув ее роль в объединении московских фтизиатров в единый коллектив не только в административном, но и в идеологическом плане. Последнее обеспечено большой образовательной работой, заметную часть которой составляет издательская деятельность, в которой ведущую роль играет научно-практический журнал «Туберкулез и социально значимые заболевания», издаваемый под эгидой Общества.

Л.В. Мохирева поддержала кандидатуру Е.М. Богородской, отметив заметную роль, которую Общество стало играть в области борьбы с туберкулезом, доказательством чему служит рекомендация Первой глобальной министерской конференции ВОЗ «Ликвидировать туберкулез в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход», состоявшейся 16–17 ноября 2017 г. в г. Москве, об использовании опыта московских фтизиатров по выявлению латентной туберкулезной инфекции на всероссийском и международном уровне.

П.П. Сельцовский остановился на активном участии МОФ и лично его Президента в организации и проведении учебных мероприятий: научно-практических семинаров, Школы московского фтизиатра, ежегодных конференций московских фтизиатров.

Л.В. Мохирева предложила проголосовать по порядку выбора Президента МОФ путем открытого голосования. Участники конференции в выступлениях с мест поддержали данное предложение. Голосовали «ЗА» – единогласно.

Далее кандидатура Е.М. Богородской была поставлена на голосование. Голосовали «ЗА» – единогласно.

ПОСТАНОВИЛИ: Утвердить Е.М. Богородскую в качестве Президента МОО МОФ на очередной пятилетний срок.

По пункту 2. Избрание Правления МОО МОФ.

ВЫСТУПИЛА:

Л.В. Мохирева, внесшая предложение поставить на голосование вопрос об определении численного состава Правления, включающего 17 человек на 23.08.2018 г.

Голосовали «ЗА» – единогласно.

Далее был оглашен списочный состав Правления МОО МОФ, утвержденный на ежегодной конференции МОФ 21.12.2017 г.:

1. Богородская Е.М., д.м.н., директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

2. Литвинов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» – секция новых видов диагностики.

3. Борисов С.Е., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» – секция проблем лечения туберкулеза.

4. Сельцовский П.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России – образовательная секция.

5. Слогоцкая Л.В., д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

6. Аксенова В.А., д.м.н., профессор, академик РАЕН, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России, руководитель детско-подросткового отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России – детская секция.

7. Собкин А.Л., к.м.н., главный врач ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» – секция взаимодействия со стационарными учреждениями.

8. Оприщенко С.А., д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы».

9. Зубань О.Н., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» – внелегочная секция.

10. Севостьянова Т.А., д.м.н., заведующая детским консультационно-диагностическим отделением Клинико-диагностического центра ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», детский специалист фтизиатр ДЗМ – детская секция.

11. Малыхина Т.И., к.м.н., заместитель главного врача по организационно-методической работе ОГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» (г. Белгород) – секция межведомственного взаимодействия.

12. Гаврилюк С.В. (г. Брянск) – секция межведомственного взаимодействия.

13. Овчинникова О.А., главный врач ООО «Первая Медицинская Клиника» (г. Липецк) – секция межведомственного взаимодействия.

14. Антонова Н.В., к.м.н., главный врач ГБУЗ МО «Мытищинская противотуберкулезная больница» – секция межведомственного взаимодействия.

15. Синицын М.В., к.м.н., заместитель директора по научной и организационно-методической работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

16. Иванова Д.А., к.м.н., ученый секретарь и ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

17. Мохирев А.В., исполнительный директор ООО «Ин Тренд».

В ходе обсуждения другие кандидатуры в состав Правления не были предложены, самоотводов не последовало. Докладчик предложила проголосовать по порядку утверждения состава Правления списком. Голосовали «ЗА» – единогласно.

Далее на голосование было поставлено предложение о переизбрании данного состава Правления. Голосовали «ЗА» – единогласно.

ПОСТАНОВИЛИ: Утвердить состав Правления МОО МОФ.

По пункту 3. Избрание членов Ревизионной комиссии.

ВЫСТУПИЛ:

П.П. Сельцовский предложил поставить на голосование вопрос о сохранении количественного состава Ревизионной комиссии.

Голосовали «ЗА» – единогласно.

Докладчик огласил списочный состав Ревизионной комиссии, в которую входили:

1. Кривцова О.В., заместитель директора по экономическим вопросам ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

2. Туктарова Л.М., главный врач ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

3. Климов Г.В., к.м.н., заведующий филиалом Детское отделение ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

4. Долженко Е.Н., заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер».

5. Барышникова Л.А., д.м.н., главный фтизиопедиатр Приволжского федерального округа, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова».

Участники конференции в рабочем порядке предложили по данному пункту повестки дня голосование списком.

Голосовали «ЗА» – единогласно.

В ходе обсуждения предложения иных кандидатур и самоотводов не последовало. В связи с истечением пятилетнего срока полномочий Ревизионной комиссии в соответствии с Уставом МОО МОФ было предложено переизбрать на новый срок ее действующих членов.

Голосовали «ЗА» – единогласно.

ПОСТАНОВИЛИ: Утвердить состав Ревизионной комиссии МОО МОФ.

Председатели: ***С.Е. Борисов***
П.П. Сельцовский
Л.В. Мохирева

Секретарь ***А.Г. Дудина***