



Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ





Туберкулёз и социально значимые заболевания

Номер свидетельства
ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

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

Главный редактор
Богородская Е.М.

Ответственный секретарь
Слогодцкая Л.В.

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

Ответственный за выпуск
Борисов С.Е.

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

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

Журнал предназначен для специалистов
в области медицинской и фармацевтической
деятельности.

Языки: русский, английский

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

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

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

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

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Слогодцкая 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.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- 4** Эффективность применения наночастиц серебра в лечении экспериментального туберкулеза по бактериологическим критериям
А.В. Захаров, А.Э. Эргешов, А.Л. Хохлов, Б.С. Кибрик, О.Ю. Соснина

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

- 12** Доказательная диагностика туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ у детей с помощью молекулярно-генетических методов
Т.А. Севостьянова, С.Е. Борисов, В.А. Аксенова, Ю.Р. Зюзя, Е.М. Белиловский
- 18** Диагностика вентиляционных нарушений у больных туберкулезом методом импульсной осциллометрии: клиничко-функциональные параллели
О.С. Володич, Л.Д. Кирюхина, П.В. Гаврилов, В.Ю. Журавлев, Л.И. Арчакова

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

- 24** Гиперурикемия при лечении больных туберкулезом: клиническое значение, факторы риска, принципы мониторинга
Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов
- 32** Опыт эндоскопического пособия при легочных кровотечениях в условиях туберкулезного стационара
М.В. Матросов, А.С. Свистунова, Б.Д. Свистунов, Т.В. Удиванова

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

- 36** Выявление, диагностика и клиника туберкулеза
52 Медицинское образование во фтизиатрии

В ПОМОЩЬ ФТИЗИАТРУ

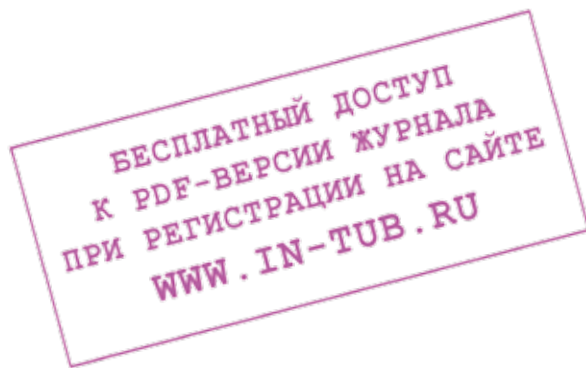
- 56** Психологический портрет детей младшего школьного возраста с различными проявлениями туберкулезной инфекции
Е.В. Мартусова

РАЗГОВОР С МЭТРОМ

- 61** Надо идти от сложного к простому! Разговор с О.В. Демиховой

ХРОНИКА • КОНФЕРЕНЦИИ

- 68** Научные достижения фтизиатрической молодежи России

**Редакционный совет:**

- Елькин А.В.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
- Кравченко А.Ф.** – д.м.н., профессор, директор ГБУ Научно-практический центр «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия)
- Малиев Б.М.** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, главный фтизиатр Минздрава Республики Северная Осетия-Алания
- Малыхина Т.И.** – к.м.н., зам. главного врача по организационно-методической работе ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород
- Морозова Т.И.** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Саратовский областной противотуберкулезный диспансер», зав. кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
- Скорняков С.Н.** – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России»
- Шилова М.В.** – д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Подписку на журнал на территории РФ осуществляет агентство Роспечать.

Подписной индекс по каталогу на второе полугодие 2017 года – 70979.

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

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

График выхода издания во II полугодии 2017 года: август, октябрь, декабрь.



Журнал
«Туберкулёз
и социально значимые
заболевания»

включен в перечень
рецензируемых научных журналов ВАК

Научно-практический журнал «Туберкулёз и социально-значимые заболевания» 6 июня 2017 года был включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК).

Актуальный перечень рецензируемых научных изданий опубликован на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии (ВАК).

На Вашем профессиональном портале для фтизиатров www.in-tub.ru Вы можете ознакомиться со всеми номерами журнала начиная с 2013 года, со списком редколлегии и редакционного совета, а также с требованиями для публикации статей в журнале.

Для полного доступа ко всем выпускам журнала на первом профессиональном интернет-портале www.in-tub.ru Вам необходимо зарегистрироваться в личном кабинете. Для этого пройдите по ссылке «Регистрация» на информационной панели портала и заполните актуальную информацию для Вашего личного кабинета.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПО БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ

А.В. Захаров¹, А.Э. Эргешов², А.Л. Хохлов³, Б.С. Кибрик³, О.Ю. Соснина¹

THE EFFICACY OF SILVER NANOPARTICLES IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS ACCORDING TO BACTERIOLOGICAL CRITERIA

A.V. Zakharov, A.E. Ergeshov, A.L. Khokhlov, B.S. Kibrik, O.Yu. Sosnina

В исследовании дана оценка наночастиц серебра как адъюванта химиотерапии экспериментального туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Модель туберкулеза создавали у белых мышей-самцов имбредной линии BALB/c. Эффективность лечения оценивали по индексам поражения, бактериоскопии и высеваемости возбудителя из органов-мишеней. В лечении использовали наночастицы серебра со средним размером 3–60 нм.

Полученные результаты индекса поражения свидетельствуют о более высокой эффективности применения нанокompозита, состоящего из наночастиц серебра и изониазида. Бактериоскопический индекс и показатели высеваемости из легочной ткани и экстраторакальных органов также имели более приоритетные статистически достоверные значения при использовании в лечении нанокompозита. При этом была установлена оптимальная доза наночастиц в составе композита, которая обеспечивала наиболее высокие показатели результативности лечения. Проведенные исследования показали, что наночастицы серебра способны потенцировать изониазид по преодолению устойчивости возбудителя.

Ключевые слова: наночастицы серебра, лекарственная устойчивость МБТ, изониазид, экспериментальный туберкулез

In the study, an assessment of the silver nanoparticles as adjuvant chemotherapy of experimental drug-resistant tuberculosis. A model of tuberculosis was created in white mice-males imbrogno line BALB/c. The effectiveness of treatment was assessed according to the index lesion, examination and visivamente of the pathogen from the target organs. In the treatment silver nanoparticles with an average size up 3 to 60 nm were used.

The obtained results of the index lesion indicate a higher efficacy of the nanocomposite consisting of silver nanoparticles and isoniazid. Direct microscopic index and indicators of visivamente of lung tissue and extraorally bodies also had a higher priority statistically significant value when used in the treatment of nanocomposite. Thus were established the optimal dose of the nanoparticles in the composition that provided the highest efficiency of treatment. Studies have shown that silver nanoparticles are able to potentiate isoniazid to overcome the resistance of the pathogen.

Keywords: silver nanoparticles, drug resistance of MBT, isoniazid, experimental tuberculosis

Введение

По данным статистических исследований [8], в России отмечается отчетливый рост числа бактериовыделителей с первичной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя туберкулеза. В 2015 г. этот показатель в гражданском секторе здравоохранения составил 26,8% случаев туберкулеза легких. Ежегодный прирост первичной МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) находится на уровне 3%. По материалам этого же источника, отмечается рост частоты МЛУ МБТ среди пациентов с рецидивами туберкулеза легких

в гражданском секторе здравоохранения с 38,7% в 2013 г. до 45,9% в 2015 г. На фоне роста туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ остаются низкими показатели результативности его лечения. За последние годы излечение больных с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя в России составляет не более 25%. На фоне внедрения в клиническую практику новых противотуберкулезных препаратов отмечено некоторое повышение эффективности лечения [1, 2], однако этот успех, как показывает история химиотерапии, имеет временный характер. В условиях недостаточной

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.

эффективности лечения туберкулеза и нарастающей лекарственной устойчивости возбудителя представляет большой научный и клинический интерес поиск средств, потенцирующих действие противотуберкулезных препаратов (адьювантов химиотерапии) [10].

В качестве адьюванта химиотерапии туберкулеза нами предложены наночастицы серебра. Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано выраженное антибактериальное и потенцирующее действие наночастиц серебра на широкий круг возбудителей [7, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Имеются отдельные работы и по антимикобактериальному действию наночастиц серебра [12]. Результаты проведенных нами исследований продемонстрировали высокую подавляющую активность наночастиц в сочетании с изониазидом на лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя туберкулеза при их безопасном применении в изучаемых дозах [3, 4, 5, 6]. При концентрации изониазида 1 мкг/мл и наночастиц серебра 5 мкг/мл полное и значительное подавление роста мультирезистентных штаммов МБТ *in vitro* наблюдалось в 91,2% случаев. Как показали наши исследования, потенцирующее действие наночастицы серебра оказывали на все известные противотуберкулезные химиопрепараты. Для эксперимента *in vivo* был выбран изониазид с учетом наличия его растворимой формы и высокой клинической актуальности. Полученные результаты по использованию в лечении экспериментального туберкулеза наночастиц серебра показали их потенцирующее действие на изониазид по преодолению лекарственной устойчивости МБТ и способствовали повышению индекса выживаемости инфицированных животных [3, 4]. Наиболее информативными показателями эффективности лечения экспериментального туберкулеза являются бактериологические критерии, в частности, индекс поражения органов-мишеней, бактериоскопический показатель и индекс высеваемости МБТ из пораженных органов (легкие, печень, почки, селезенка).

Цель исследования

Оценить эффективность применения наночастиц серебра в лечении экспериментального туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя по бактериологическим критериям.

Материалы и методы исследования

Наночастицы серебра получали электрохимическим методом, средний размер наночастиц составлял 3–60 нм. Протокол исследования соответствовал Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [9]. Модель экспериментального туберкулеза создавали у 68 белых мышей-самцов имбредной линии BALB/c, полученных из питомника вивария Центрального НИИ туберкулеза. Возраст мышей – 2–2,5 месяца, масса – 24–25 г.

Таблица 1. Группы экспериментальных животных

Группа животных	Количество животных	Условия эксперимента
Контрольные группы		
K _A	5	Неинфицированные
K _Б	10	Инфицированные, не получавшие лечения
K _В	10	Лечение изониазидом в дозе 50 мг/кг
Опытная группа 1 (лечение только наночастицами серебра)		
O _{1-12,5}	5	Доза наночастиц 12,5 мкг/кг
O ₁₋₂₅	5	Доза наночастиц 25 мкг/кг
O ₁₋₅₀	5	Доза наночастиц 50 мкг/кг
O ₁₋₁₂₅	5	Доза наночастиц 125 мкг/кг
Всего	20	
Опытная группа 2 (лечение изониазидом и наночастицами серебра)		
O _{2-12,5}	5	Изониазид 50 мг/кг+НЧ 12,5 мкг/кг
O ₂₋₂₅	5	Изониазид 50 мг/кг+НЧ 25 мкг/кг
O ₂₋₅₀	5	Изониазид 50 мг/кг+НЧ 50 мкг/кг
O ₂₋₁₂₅	5	Изониазид 50 мг/кг+НЧ 125 мкг/кг
Всего	20	

Инфицирующая доза для одной мыши составляла 5×10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ) двухнедельной вирулентной культуры штамма *M. tuberculosis*, выделенного от больного туберкулезом с МЛУ МБТ. Лекарственную устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам определяли методом абсолютных концентраций. Штамм микобактерий считали устойчивым при росте более 20 колоний на среде с препаратом в максимальной концентрации. Возбудитель был устойчив к противотуберкулезным препаратам основного ряда – изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину. Подопытных животных заражали указанной выше дозой возбудителя в 0,2 мл раствора в область ретроорбитального синуса. Группы наблюдения экспериментальных животных представлены в таблице 1.

Индекс поражения рассчитывали при макроскопической оценке пораженных органов для каждой группы по четырехбалльной системе, предложенной Г.Н. Першиным в модификации А.Н. Тогуновой:

- 1–3 мелких очага в легких +/- (0)
- 4–10 мелких полупрозрачных очагов в легких при отсутствии видимой патологии в печени и селезенке + (1)
- 10–20 хорошо выраженных очагов в легочной ткани и единичные – в печени и селезенке ++ (2)
- 20 и более крупных очагов в легких (0,5 см в диаметре), множественные очаги в печени и селезенке +++ (3)
- кавернозно-некротические поражения легких, кахексия, гибель животного ++++ (4)

Таблица 2. Индексы поражения внутренних органов мышей контрольных и экспериментальных групп (отдельных особей и в целом по группам)

№ мыши	Группы животных										
	Контрольные группы			Опытная группа 1 (лечение только наночастицами серебра)				Опытная группа 2 (лечение изониазидом и наночастицами серебра)			
	K _A	K _B (инфицированные, без лечения)	K _B (лечение изониазидом, 50 мг/кг)	O _{1-12,5}	O _{1-25,0}	O _{1-50,0}	O _{1-125,0}	O _{2-12,5}	O _{2-25,0}	O _{2-50,0}	O _{2-125,0}
1	Неинфицированные (5 шт.)	2	2	2	2	2	2	1	0	1	2
2		2	3	2	1	2	2	0	0	0	1
3		3	1	1	2	1	1	1	1	1	1
4		3	2	3	2	2	3	0	0	2	1
5		2	2	2	3	3	1	0	0	0	0
6		3	3								
7		2	1								
8		4	3								
9		3	1								
10		3	2								
M ± m		2,70 ± 0,22	2,00 ± 0,27	2,00 ± 0,36	2,00 ± 0,32	2,00 ± 0,36	2,00 ± 0,41	0,40 ± 0,28	0,20 ± 0,23	0,80 ± 0,42	1,00 ± 0,36
				1,95 ± 0,17				0,60 ± 0,15			

Бактериоскопический показатель рассчитывали как среднее значение общего количества микобактерий на группу. Из гомогенатов органов готовили мазки и определяли наличие кислотоустойчивых микобактерий методом люминесцентной микроскопии. Результаты бактериоскопии учитывали по четырехбалльной системе, предложенной Г.Н. Першиным:

- от 1 КУМ в 100 полях зрения (п/з) до 10 КУМ в 100 п/з +/- (0)
- от 1 КУМ в 10 п/з до 1 КУМ в 1 п/з + (1)
- 2–10 КУМ в 1 п/з ++ (2)
- 11–50 КУМ в 1 п/з +++ (3)
- свыше 50 КУМ в 1 п/з ++++ (4)

Индекс высеваемости микобактерий туберкулеза определяли как среднее из общего количества колониеобразующих единиц на каждую группу. Для определения высеваемости микобактерий туберкулеза равновеликие кусочки легкого, печени, селезенки и почки каждой мыши предварительно взвешивали; затем ткань органа растирали в фарфоровой ступке и заливали для деконтаминации неспецифической флоры 5 мл 6% раствора серной кислоты, гомогенизировали. Полученную массу быстро переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 10 минут при 3000 оборотов; затем серную кислоту сливали, осадок дважды отмывали 0,9% раствором NaCl, в осадок добавляли несколько капель физиологического раствора до достижения pH 5,5–7,0 и сеяли в две пробирки со средами Левенштейна-Йенсена и «Новая». Пробирки с посевами инкубировали в термостате при 37 °С в течение 10–12 недель. Интенсивность роста культуры определяли по четырехбалльной системе, предложенной Г.Н. Першиным:

- 1–3 колонии на 1 косяке с плотной средой +/- (0)
- 4–10 колоний на 1 косяке с плотной средой + (1)

- 11–30 колоний на 1 косяке с плотной средой ++ (2)
- 30–100 колоний на 1 косяке с плотной средой +++ (3)
- сплошной рост колоний на 1 косяке с плотной средой ++++ (4)

Лечение начинали через 14 дней после заражения. Препараты вводили ежедневно внутримышечно. После выведения животных из эксперимента в соответствии с нормами и документами, регламентирующими проведение научных исследований с использованием экспериментальных животных, производили забор кусочков заинтересованных внутренних органов (легкие, печень, почки, селезенка) для бактериологического исследования.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 10. Рассчитывали среднее значение показателя и величину средней ошибки. Достоверность показателей оценивали с помощью коэффициента Стьюдента, считая различия достоверными при вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Результаты расчета **индекса поражения** внутренних органов животных представлены в табл. 2. Наибольший индекс поражения, отражающий распространенность и тяжесть специфических изменений, наблюдали в группе зараженных и не получавших лечение мышей – $2,7 \pm 0,22$ усл. ед. В этой группе у животных макроскопически отмечали хорошо выраженные очаги в легочной ткани, у ряда особей очаги имели крупные размеры до 0,4–0,5 см в диаметре, наблюдали кавернозно-некротические поражения. В печени и селезенке у большинства животных имелись очаговые изменения различной протяженности.

Таблица 3. Бактериоскопические показатели исследования легочной ткани мышей контрольных и экспериментальных групп (отдельных особей и в целом по группам)

№ мыши	Группы животных										
	K _A	K _B (инфицированные, без лечения)	K _B (лечение изониазидом, 50 мг/кг)	O _{1-12,5}	O _{1-25,0}	O _{1-50,0}	O _{1-125,0}	O _{2-12,5}	O _{2-25,0}	O _{2-50,0}	O _{2-125,0}
1	Неинфицированные (5 шт.)	2	3	2	2	3	2	0	1	1	0
2		3	2	2	2	2	3	1	0	1	1
3		3	1	2	3	3	2	0	0	1	1
4		4	2	2	2	2	3	1	0	0	1
5		2	1	3	1	2	3	1	0	1	2
6		2	2								
7		4	1								
8		3	1								
9		3	2								
10		2	2								
M ± m		2,80 ± 0,26	1,70 ± 0,22	2,20 ± 0,23	2,00 ± 0,36	2,40 ± 0,28	2,60 ± 0,28	0,60 ± 0,28	0,20 ± 0,23	0,80 ± 0,23	1,00 ± 0,36
				2,35 ± 0,13				0,65 ± 0,13			

В контрольной группе животных K_B, где проводили лечение изониазидом в дозе 50 мг/кг, индекс поражения составил 2,0 ± 0,27 усл. ед. В легочной ткани этих животных отчетливо наблюдали очаговые изменения, имелись специфические поражения других паренхиматозных органов.

Суммарный индекс поражения внутренних органов у животных в первой опытной группе (O₁), получавших наночастицы серебра в изолированном варианте, составил 1,95 ± 0,17 усл. ед., что отражало наличие у большинства животных хорошо выраженных очагов в легочной ткани и чаще – единичных очагов в печени и селезенке.

Наименьшую пораженность наблюдали у животных второй опытной группы (O₂) при использовании в лечении наноконкомпозита (изониазид и наночастицы серебра). Общий индекс по

группе составил 0,60 ± 0,15 усл. ед., при этом доза наночастиц 25 мкг/кг явилась оптимальной и позволила снизить индекс поражения до 0,20 ± 0,23 усл. ед. Макроскопически при этом имелись единичные мелкие очаги в легких без видимой патологии в печени и селезенке. Разница показателей между группами животных O₂ и O₁, O₂ и K_B, O₂ и K_B статистически достоверна (p < 0,05). Разница показателей между O₁ и K_B, O₁ и K_B, K_B и K_B не была статистически достоверна (p > 0,05).

Результаты оценки бактериоскопического показателя из легочной ткани экспериментальных животных представлены в табл. 3. Наиболее приоритетными показателями по данным бактериоскопии оказались результаты второй экспериментальной группы, где у животных в лечении использовался наноконкомпозит. Следует отметить, что по результативности также

Таблица 4. Индексы высеваемости МБТ из легочной ткани мышей контрольных и экспериментальных групп (отдельных особей и в целом по группам)

№ мыши	Группы животных										
	K _A	K _B (инфицированные, без лечения)	K _B (лечение изониазидом, 50 мг/кг)	O _{1-12,5}	O _{1-25,0}	O _{1-50,0}	O _{1-125,0}	O _{2-12,5}	O _{2-25,0}	O _{2-50,0}	O _{2-125,0}
1	Неинфицированные (5 шт.)	3	2	3	3	3	3	1	1	1	1
2		4	3	2	3	3	3	1	0	2	2
3		3	2	3	2	3	3	0	1	1	2
4		4	2	3	2	2	3	1	1	1	2
5		3	2	3	2	3	3	2	0	2	1
6		4	3								
7		4	3								
8		3	1								
9		4	3								
10		4	2								
M ± m		3,60 ± 0,17	2,30 ± 0,22	2,80 ± 0,23	2,40 ± 0,28	2,80 ± 0,23	3,0 ± 0,0	1,00 ± 0,36	0,60 ± 0,28	1,40 ± 0,28	1,60 ± 0,28
				2,75 ± 0,10				1,15 ± 0,02			

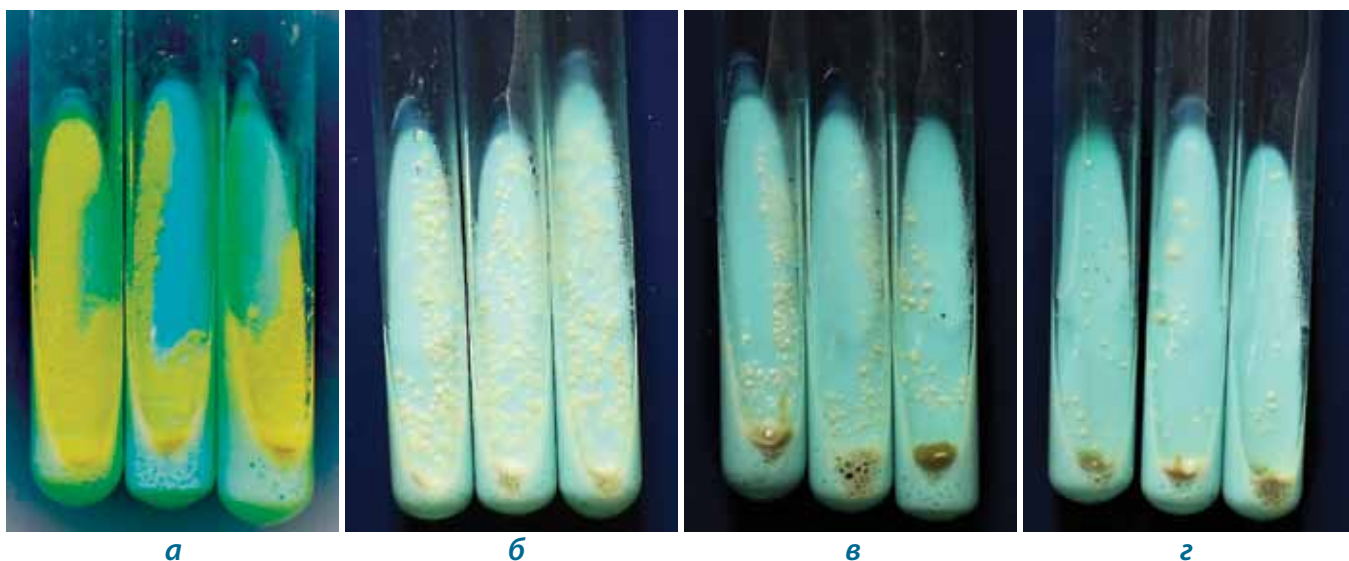


Рис. 1. Посевы из легочной ткани животных при разных режимах лечения: а – без лечения; б – изониазид; в – наночастицы серебра; г – наночастицы в сочетании с изониазидом

лидирует подгруппа экспериментальных животных, у которых в лечении использовались наночастицы в дозе 25 мкг/кг. Разница между показателями O_2 и O_1 , O_2 и K_6 , O_2 и K_8 статистически достоверна ($p < 0,05$). Между другими показателями статистически значимые различия не выявлены.

Показатели индекса высеваемости из легочной ткани животных разных экспериментальных групп представлены в табл. 4. В группе животных K_6 , не подвергавшихся лечению (рис. 1а), при индексе $3,60 \pm 0,17$ наблюдался сплошной рост МБТ.

При лечении изониазидом индекс высеваемости составил $2,30 \pm 0,22$ усл. ед., что соответствует по шкале Г.Н. Першина росту на 1 косяке плотной питательной среды от 31 до 100 колоний МБТ (рис. 1б). При использовании в лечении зараженных мышей изолированных наночастиц серебра индекс высеваемости МБТ из легочной ткани составил $2,75 \pm 0,1$ усл. ед., (рис. 1в), что несколько хуже показателя при лечении изониазидом ($2,30 \pm 0,22$ усл. ед.).

Наименьший индекс высеваемости МБТ наблюдали в группе животных при лечении наноконкомпозитом (изониазид +

наночастицы серебра). В целом по группе он составил $1,15 \pm 0,02$ усл. ед. Полученный показатель соответствовал росту на 1 косяке от единичных до 20–30 колоний *M. tuberculosis*. При этом наибольшая эффективность имела место при дозировке наночастиц 25 мкг/кг массы животного (рис. 1г), когда индекс высеваемости составил $0,6 \pm 0,28$ усл. ед.

Результаты высеваемости *M. tuberculosis* из легочной ткани экспериментальных животных при различных режимах лечения представлены на рис. 2. Разница показателей высеваемости при лечении наноконкомпозитом в сравнении с другими группами животных статистически достоверна ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследований по критерию высеваемости возбудителя из легочной ткани мышей, инфицированных лекарственно-устойчивым штаммом МБТ, статистически достоверно свидетельствуют о наибольшей эффективности применения в лечении экспериментального туберкулеза наночастиц серебра в сочетании с противотуберкулезным препаратом изониазидом. Эффективность применения наноконкомпозита по индексу высеваемости превосходила

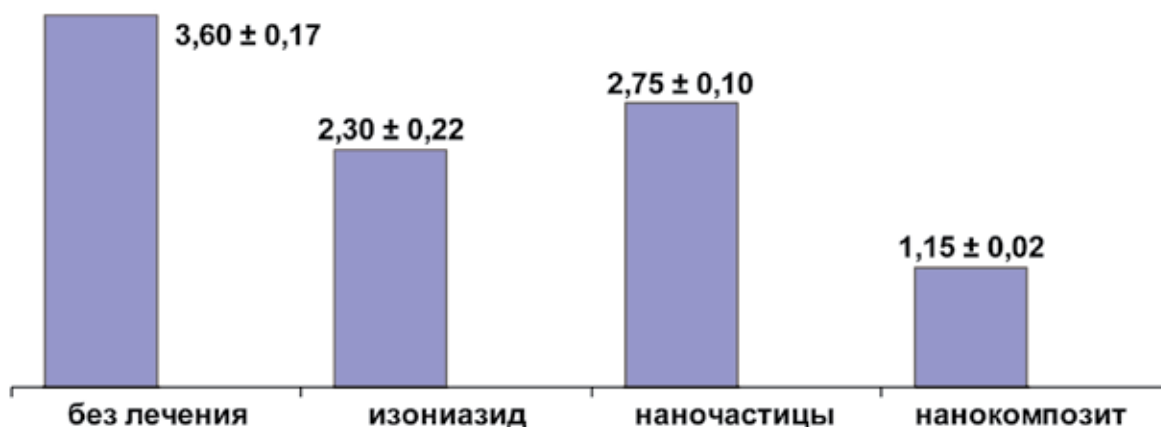


Рис. 2. Индексы высеваемости МБТ из легочной ткани при разных режимах лечения

Таблица 5. Индексы высеваемости МБТ из печени мышей контрольных и экспериментальных групп (отдельных особей и в целом по группам)

№ мыши	Группы животных										
	K _A	K _B (инфицированные, без лечения)	K _B (лечение изониазидом, 50 мг/кг)	O _{1-12,5}	O _{1-25,0}	O _{1-50,0}	O _{1-125,0}	O _{2-12,5}	O _{2-25,0}	O _{2-50,0}	O _{2-125,0}
1	Неинфицированные (5 шт.)	2	0	2	1	3	3	1	0	1	1
2		4	2	1	2	2	2	1	0	1	1
3		1	2	2	1	3	1	0	0	1	1
4		2	2	2	2	1	2	1	1	0	1
5		3	1	2	2	3	3	0	0	0	0
6		3	2								
7		2	2								
8		4	1								
9		2	2								
10		3	3								
M ± m		2,60 ± 0,32	1,70 ± 0,27	1,80 ± 0,23	1,60 ± 0,28	2,40 ± 0,45	2,20 ± 0,42	0,60 ± 0,28	0,20 ± 0,23	0,60 ± 0,28	0,80 ± 0,23
				2,00 ± 0,17				0,55 ± 0,12			

результаты лечения изолированным изониазидом в два раза, а изолированными наночастицами серебра – в 2,4 раза.

Результаты повторного определения лекарственной устойчивости МБТ, полученных из органов животных, свидетельствуют о том, что спектр резистентности возбудителя не отличался от спектра устойчивости тех микобактерий, которыми инфицировали животных. Таким образом, бактериологические свойства *M. tuberculosis* по параметру резистентности в ходе эксперимента не менялись. Полученные результаты позволяют предположить потенцирующее действие наночастиц серебра на изониазид по преодолению лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.

Поражение туберкулезом экстраторакальных органов отражает степень генерализации и тяжесть специфического процесса. Результаты высеваемости МБТ из печени экспериментальных

животных представлены в табл. 5. Максимальный индекс высеваемости – 2,60 ± 0,32 усл. ед. – наблюдали в группе мышей, не получавших лечения. Наименьшую высеваемость МБТ из печени экспериментальных животных также отметили при использовании наночастиц серебра в дозе 25 мг/кг в сочетании с изониазидом в дозе 50 мг/кг – 0,20 ± 0,23 усл. ед. Суммарный показатель в первой экспериментальной группе (O₁) составил 2,00 ± 0,17 усл. ед., во второй (O₂) – 0,55 ± 0,12 усл. ед. Разница между O₂ и O₁, O₂ и K_B, O₂ и K_B статистически достоверна (p < 0,05).

Показатели высеваемости МБТ из почек (табл. 6) оказались ниже аналогичных показателей, полученных при исследовании печени. Вместе с тем результаты, приведенные в табл. 6, подтверждают тенденцию более эффективного применения в лечении экспериментального туберкулеза противотуберкулезного нанокompозита.

Таблица 6. Индексы высеваемости МБТ из почек мышей контрольных и экспериментальных групп (отдельных особей и в целом по группам)

№ мыши	Группы животных										
	K _A	K _B (инфицированные, без лечения)	K _B (лечение изониазидом, 50 мг/кг)	O _{1-12,5}	O _{1-25,0}	O _{1-50,0}	O _{1-125,0}	O _{2-12,5}	O _{2-25,0}	O _{2-50,0}	O _{2-125,0}
1	Неинфицированные (5 шт.)	3	1	1	1	1	2	0	0	0	1
2		2	0	2	2	1	1	0	0	0	0
3		4	0	1	1	2	2	0	0	0	0
4		2	3	1	0	2	1	0	0	1	0
5		3	1	1	1	1	1	1	0	0	1
6		2	1								
7		3	1								
8		3	2								
9		3	1								
10		2	2								
M ± m		2,70 ± 0,22	1,20 ± 0,31	1,20 ± 0,23	1,00 ± 0,36	1,40 ± 0,28	1,40 ± 0,28	0,20 ± 0,23	0,0 ± 0,0	0,20 ± 0,23	0,40 ± 0,28
				1,25 ± 0,13				0,20 ± 0,09			

Таблица 7. Индексы высеваемости МБТ из селезенки мышей контрольных и экспериментальных групп (отдельных особей и в целом по группам)

№ мыши	Группы животных										
	K _A	K _B (инфицированные, без лечения)	K _B (лечение изониазидом, 50 мг/кг)	O _{1-12,5}	O _{1-25,0}	O _{1-50,0}	O _{1-125,0}	O _{2-12,5}	O _{2-25,0}	O _{2-50,0}	O _{2-125,0}
1	Неинфицированные (5 шт.)	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
2		0	0	1	0	1	1	1	0	1	0
3		1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
4		2	2	1	0	1	0	0	0	0	1
5		2	1	1	1	1	1	0	0	0	0
6		1	1								
7		1	0								
8		0	0								
9		0	1								
10		1	1								
M ± m		0,90 ± 0,25	0,60 ± 0,23	0,60 ± 0,28	0,40 ± 0,28	0,80 ± 0,23	0,80 ± 0,23	0,20 ± 0,23	0,0 ± 0,0	0,20 ± 0,23	0,20 ± 0,23
				0,65 ± 0,11				0,15 ± 0,03			

Суммарный индекс высеваемости во второй экспериментальной группе животных, где применялся нанокомпозит, составил $0,20 \pm 0,09$ усл. ед. Данный показатель статистически достоверно отличается от аналогичных результатов, полученных у животных других экспериментальных групп ($p < 0,01$). Причем в данном исследовании также наблюдается оптимальный дозозависимый противотуберкулезный эффект нанокомпозита с дозировкой наночастиц 25 мкг/кг массы тела животного. Нулевой индекс высеваемости, полученный при данной дозировке наночастиц в составе композита, отражает минимальную интенсивность роста МБТ, не превышающую 1–3 колоний на одном косяке с плотной средой.

В табл. 7 приведены результаты высеваемости МБТ из селезенки экспериментальных мышей. Полученные показатели подтверждают превосходящую противотуберкулезную активность нанокомпозита. При этом комбинация изониазида с наночастицами в дозе 25 мкг/кг массы животного обеспечила минимальный показатель высеваемости возбудителя из органа-мишени. Суммарный показатель во второй опытной группе составил $0,15 \pm 0,03$ усл. ед., который статистически достоверно отличается от показателей высеваемости из селезенки животных других экспериментальных групп.

Выводы

1. По индексу поражения внутренних органов наибольшая эффективность лечения экспериментального туберкулеза отмечена при использовании нанокомпозита. Дозировка нано-

частиц в составе композита, равная 25 мкг/кг массы животного, обеспечила лучшие результаты лечения при минимальном индексе поражения.

2. Проведенный анализ показателей бактериоскопии и индексов высеваемости возбудителя из легочной ткани животных при разных режимах химиотерапии свидетельствует о лечебных преимуществах нанокомпозита. При этом разница показателей между второй группой животных, где применялся нанокомпозит, и другими экспериментальными группами статистически достоверна ($p < 0,05$).

3. Бактериологические критерии, основанные на исследовании экстраторакальных органов (печень, почки, селезенка), также демонстрируют лидирующие позиции показателей, полученных при лечении животных нанокомпозитом. При этом разница показателей статистически достоверна ($p < 0,05$).

4. Установлен дозозависимый характер эффективности лечения от присутствия наночастиц серебра в составе композита. Наибольшую эффективность продемонстрировал нанокомпозит с содержанием наночастиц в дозе 25 мкг/кг.

5. Проведенные исследования по изучению эффективности применения наночастиц серебра в лечении экспериментального туберкулеза с МЛУ МБТ по критериям поражения внутренних органов и бактериологическим параметрам показали, что наночастицы серебра способны потенцировать химиотерапию туберкулеза изониазидом по преодолению устойчивости возбудителя.

Литература

1. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. и др. Решение задачи этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Тез. Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения», 1–2 июня 2016 г. – М., 2016. – С. 22-23.

2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. – № 11. – С. 9-14.
3. Захаров А.В., Кибрик Б.С., Павлов А.В. Эффективность лечения экспериментального туберкулеза с использованием наночастиц серебра // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 151-152.
4. Кибрик Б.С., Павлов А.В., Захаров А.В., Крейцберг Г.Н. Экспериментальное обоснование преодоления резистентности возбудителя туберкулеза наноконкомпозитом изониазида и наночастиц серебра // Экспер. и клинич. фармакология. – 2011. – Том 74. – № 4. – С. 24-26.
5. Кибрик Б.С., Павлов А.В., Захаров А.В., Соснина О.Ю. Новые подходы к лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц серебра // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 37-41.
6. Кибрик Б.С., Павлов А.В., Захаров А.В. и др. Токсикологическая оценка наноконкомпозита для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // Токсикологический вестник. – 2012. – № 3. – С. 28-33.
7. Малафеева Э.В., Хохлов А.А., Хохлов А.Л. и др. Антимикробная и токсикологическая характеристика антибактериальной мази с наночастицами серебра // Ремедиум. – 2011. – № 4. – С. 96-97.
8. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2014–2015 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. – 89 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. – Изд. 3-е. – М., 2015. [Электронный ресурс] URL: <http://roftb.ru>. (Дата обращения 07.05.2017).
11. Хохлов А.Л., Крейцберг Г.Н., Завойстый И.В. и др. Исследование антибактериальной эффективности коллоидных растворов наночастиц серебра // Новости здравоохранения. – 2007. – № 2. – С. 55-59.
12. Vanu A., Rathod V. Biosynthesis of monodispersed silver nanoparticles and their activity against *Mycobacterium tuberculosis* // J. Nanomed Biotherapeut. Disc. – 2013. – Vol. 3. – N. 1. [Электронный ресурс] URL: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-983X.1000110>. (Дата обращения 07.05.2017).
13. Niakan S., Niakan M., Hesarak S. et al. Comparison of the antibacterial effects of nanosilver with 18 antibiotics on multidrug resistance clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* // Jundishapur J. Microbiology. – 2013. – Vol. 6. – N. 5. – P. 1-5.
14. Radzig M.A., Nadochenko V.A., Koksharova O.A. et al. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacterial: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action // Colloids Surf. B: Biointerfaces. – 2013. – Vol. 102. – P. 300-306.
15. Savithramma N., Linga Rao M., Rukmini K. Et al. Antimicrobial activity of silver nanoparticles synthesized by using medicinal plants // Int. J. Chem. Tech. Research. – 2011. – Vol. 3. – N. 3. – P. 1394-1402.
16. Seth D., Sarkar A., Mitra D. Nanomedicine to counter syndemic tuberculosis and HIV infection: current knowledge and state of art // Nanoscience and Nanoengineering. – 2014. – Vol. 2. – N. 1. – P. 1-9.
17. Shegokar R., Al Shaal L., Mitri K. Present of nanoparticle research for treatment of tuberculosis // J. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 14. – N. 1. – P. 100-116.
18. Zhang Z., Lu J., Wang Y. et al. Prevalence and molecular characterization of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – N. 1. – P. 364-369.

Сведения об авторах

Захаров Андрей Владимирович – заведующий отделением ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница», кандидат медицинских наук

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Собинова, д. 43

Тел. + 7 (4852) 43-91-76, факс. + 7 (4852) 43-97-25

e-mail: Yrzahan@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – директор ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-19

e-mail: cnit@ctri.ru

Хохлов Александр Леонидович – заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Тел. + 7 (4852) 45-84-61

e-mail: al460935@yandex.ru

Кибрик Борис Семенович – профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Тел. + 7 (4852) 48-41-38

Соснина Ольга Юрьевна – заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница»

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Собинова, 43

Тел. + 7 (4852) 30-61-88

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА И ОСЛОЖНЕНИЙ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Т.А. Севостьянова¹, С.Е. Борисов¹, В.А. Аксенова², Ю.Р. Зюзя³, Е.М. Белоловский¹

EVIDENCE-BASED DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND COMPLICATIONS OF BCG-VACCINATION IN CHILDREN USING MOLECULAR GENETICS METHODS

T.A. Sevostyanova¹, S.E. Borisov¹, V.A. Aksenova², Yu.R. Zyuzya³, E.M. Belilovsky¹

Доказана возможность дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинного процесса с использованием молекулярно-генетических методов и иммунодиагностики. Метод ПЦР позволяет дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG (набор реагентов «АмплиСенс® MTC-diff-FL»), проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в 95,5% случаях верифицирует диагноз.

Ключевые слова: специфическая профилактика туберкулеза, осложнения вакцинации БЦЖ, туберкулез у детей, молекулярно-генетические методы

In the article the possibility of differential diagnosis of tuberculosis and complications of the vaccine process using molecular genetics techniques and immunodiagnosics is demonstrated. PCR method makes it possible to differentiate *M. tuberculosis*, *M. bovis* and *M. bovis* BCG (reagent kit «AmpliSens® MTC-diff-FL»); a test with recombinant allergen tuberculosis in 95.5% of cases verifies the diagnosis.

Keywords: specific prophylaxis of tuberculosis, complications of BCG-vaccination, tuberculosis in children, molecular-genetic tests

Введение

Туберкулез человека вызывают несколько микобактерий, объединяемых в группу *Mycobacterium tuberculosis complex*, из которых на территории Российской Федерации встречаются *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis* [1, 3, 6]. По мере снижения показателя заболеваемости туберкулезом становится все более актуальной дифференциальная диагностика туберкулеза и заболеваний, вызванных вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis* BCG.

Вакцина БЦЖ создана на основе *Mycobacterium bovis* и представляет собой препарат из живых аттенуированных бактерий. Поэтому осложнения вакцинации следует рассматривать как локальный специфический туберкулезный процесс с соответствующей кодировкой по МКБ-10 (A15–A19) и с уточняющим диагнозом Y58.0 (неблагоприятная реакция при терапевтическом применении вакцины БЦЖ). Единственным абсолютным доказательством наличия у ребенка осложненного течения вакцинного процесса, а не туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis* или *M. bovis*, является обнаружение в исследуемом клиническом материале *M. bovis* BCG [1, 3, 8, 9].

В настоящее время в России общепринятым методом дифференцирования видов *Mycobacterium tuberculosis complex* является культуральный. Его основными недостатками являются невозможность дифференцирования диких (*M. bovis*) и вакцинных (*M. bovis* BCG) штаммов микобактерий, длительность получения результатов, достигающая 2–3 месяцев, и невысокая диагностическая чувствительность. В связи с этим в дифференциальной диагностике осложнений вакцинации БЦЖ значительную роль приобретает метод ПЦР для быстрого определения видовой принадлежности микобактерий туберкулеза с возможностью дифференцирования штаммов *M. bovis* [2, 3, 4, 5].

Проба Манту с 2 ТЕ не позволяет дифференцировать сенсибилизацию организма вирулентными микобактериями туберкулеза и поствакцинальную аллергию. Положительная реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР – препарат Диаскинтест®) свидетельствует об активном или латентном туберкулезном процессе, тогда как при осложнениях вакцинного процесса результат внутрикожной пробы с АТР всегда отрицателен [3, 7].

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, НИИ фтизиопульмонологии, г. Москва.

³ ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы».

Метод морфологического исследования, в том числе при использовании окраски по Цилю-Нельсену или при проведении иммуногистохимических реакций, позволяет обнаружить кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), но не дифференцирует микобактерии туберкулеза от других кислотоустойчивых бактерий. Более доказательным является культуральный метод с проведением комплекса тестов для дифференцирования *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Основными его недостатками являются длительность получения результатов, составляющая 6–15 недель, а также невозможность дифференцирования между собой диких штаммов *M. bovis* и вакцинного штамма *M. bovis BCG* [2, 5].

Все вышеизложенное обуславливает актуальность изучения возможностей молекулярно-генетического метода для быстрого определения видовой принадлежности микобактерий туберкулеза и дифференцирования штаммов *M. bovis* при диагностике осложнений вакцинации БЦЖ.

Цель исследования

Оценить возможность применения метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ у детей.

Материалы и методы исследования

Обследованы 86 детей, направленных с целью диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ-М в Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом. В ходе комплексного обследования проводили сбор анамнеза, клинико-лабораторные, лучевые, иммунологические (пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с АТР) исследования, люминесцентную бактериоскопию и культуральное исследование доступного диагностического материала. В случае взятия биопсий образцы тканевого материала исследовали гистологически с окраской гематоксилином-эозином и по Цилю-Нельсену, а также проводили иммуногистохимическое исследование.

Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью наборов реагентов «АмплиСенс® МТС-FL» (ПУ № ФСР 2010/09556) и «АмплиСенс® МТС-diff-FL» (ПУ № ФСР 2012/13301) производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Таблица 1. Возраст включенных в исследование детей

Группы	Возраст (в годах), квартили		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулез	1,4	2,0	10,2
II – осложнения БЦЖ	0,8	1,4	3,5
III – латентная туберкулезная инфекция	0,9	2,5	14,3

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, используя программное обеспечение EpiInfo™ 7.1.4.0, находящееся в открытом доступе на сайте <http://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>.

Результаты исследования и обсуждение

По результатам комплексного обследования выделены три группы детей: I группа – больные активным туберкулезом (29 детей – 33,7%, 95%ДИ 23,8–44,7%), II группа – с заболеваниями, вызванными вакцинным штаммом БЦЖ-М (22 ребенка, 25,6%, 95%ДИ 16,7–36,1%), III группа – с латентной туберкулезной инфекцией (инфицированные *M. tuberculosis*) (35 детей, 40,7%, 95%ДИ 30,2–51,8%), в процессе обследования которых туберкулез любой активности был исключен.

Дети всех групп сопоставимы по возрасту, средний возраст и медиана составили: в I группе – 2,0 года при интерквартильном размахе (ИКР) 1,4–10,2 года, во II группе – 1,4 года (ИКР 0,7–3,5 года), в III группе – 2,5 года (ИКР 0,75–14,3 года), $p > 0,05$ (табл. 1).

Вакцинация БЦЖ-М проведена у 71 из 86 (82,6%, 95%ДИ 73,9–89,8%) детей. В родильном доме получили вакцинацию 67 новорожденных (94,4%, 95%ДИ 87,9–98,5%), и четверо детей (5,6%, 95%ДИ 1,5–12,1%) вакцинированы в поликлинике по месту жительства. Из 15 детей (21,1%, 95%ДИ 12,5–31,3%), не получивших вакцинацию, у семи (46,7%, 95%ДИ 22,9–71,3%) были медицинские отводы по ВИЧ-инфекции (положительный иммунный блот), шестеро (40,0%, 95%ДИ 17,5–65,0%) детей не привиты по медицинским отводам, связанным с перинатальной патологией, одного ребенка (6,7%, 95% ДИ 0,01–24,2%) не вакцинировали из-за отказа родителей, еще у одного ребенка сведений о вакцинации получить не удалось.

Местная реакция на вакцину БЦЖ-М у 67 из 71 (94,4%, 95%ДИ 87,7–98,5%) вакцинированного ребенка сопровождалась развитием поствакцинного рубца. Не имели вакцинных знаков четверо детей (5,6%, 95%ДИ 1,5–12,1%), размеры рубцов до 4 мм отмечены у 24 (33,8%, 95%ДИ 23,3–45,1%), 5–9 мм – у 38 (53,2%, 95%ДИ 41,9–64,9%) и у пяти (7,0%, 95%ДИ 2,3–14,1%) детей поствакцинный знак достигал 10 мм (рис. 1). Таким образом, большинство детей имели выраженные рубцы. Сопоставление размеров поствакцинальных рубцов в наблюдаемых группах (табл. 2) не выявило статистически значимых различий между группами пациентов. Можно сделать вывод, что размеры рубцов не влияют на эффективность вакцинации и не имеют значимых различий при заболевании туберкулезом, осложнениях вакцинного процесса и латентной туберкулезной инфекции у детей.

Формы туберкулеза у детей I группы были тяжелыми, что обусловлено развитием специфического процесса на фоне иммунодефицитных состояний. У двух детей (6,8%, 95%ДИ

Таблица 2. Размеры поствакцинальных рубцов у вакцинированных детей, включенных в исследование

Размер рубца (мм)	Группы							
	I (n = 20)		II (n = 22)		III (n = 29)		Всего (n = 71)	
	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ
0	3	15 3,2–33,4	–	–	1	3,5,0 0,0–12,9	4	5,6 1,5–12,1
1–4	9	45,0 24,4–66,6	5	22,7 8,1–42,1	10	34,5 18,6–52,4	24	33,8 23,3–45,1
5–9	8	40,0 20,2–61,7	13	59,1 38,4–78,3	17	58,6 40,5–75,6	38	53,2 41,9–64,9
10 мм и более	0	0	4	18,2 5,3–36,6	1	3,5 0,0–12,9	5	7,0 2,3–14,1
Всего	20	28,2 18,4–39,1	22	30,9 20,8–42,2	29	40,9 29,8–52,4	71	100 98,7–98,7

0,8–22,7%) имел место туберкулез множественных локализаций и у шести (20,7%, 95%ДИ 0,8–22,7%) – туберкулезный менингоэнцефалит (из них у одного ребенка диагностирован врожденный туберкулез), у трех (10,3%, 95%ДИ 0,8–22,7%) – туберкулез периферических лимфатических узлов, у одного (3,4%, 95%ДИ 0,1–17,7%) – туберкулезный плеврит. У остальных 17 детей (58,6%, 95%ДИ 38,9–76,9%) имел место туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный бронхолегочным компонентом.

Среди 22 детей с осложненным течением вакцинного процесса (II группа) у семи (31,8%, 95%ДИ 13,8–54,8%) детей имели место БЦЖ-оститы с абсцессом грудины и коленного сустава (по одному ребенку), у 12 (54,5%, 95%ДИ 32,2–76,6%) – БЦЖ-лимфадениты, холодные абсцессы с наличием свища, у трех (13,6%, 95%ДИ 2,9–31,9%) детей развилась генерализованная БЦЖ-инфекция.

Сопоставление результатов иммунологических проб позволило оценить значимость различных показателей для случаев дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений после введения вакцины БЦЖ. Однако ценность иммунологических методов значительно снижается при тяжелых формах туберкулеза, протекающих на фоне анергии или на фоне

исходно сниженного уровня иммунного ответа. Это обусловило существенное отличие показателей чувствительности, специфичности и диагностической эффективности проб с АТР в нашей работе от результатов многих скрининговых исследований [1, 3, 6].

С помощью иммунологических методов обследования были получены следующие результаты. В I группе (больные туберкулезом) проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л была положительной у 22 (75,8%, 95%ДИ 56,4–89,7%) детей, в то время как проба с АТР имела положительный результат у 19 (65,5%, 95%ДИ 45,6–82,0%) пациентов.

Во II группе (осложнения вакцинного процесса) у 21 (95,5%, 95%ДИ 77,1–99,8%) ребенка проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л была положительной, а положительная проба с АТР отмечена только у одного ребенка (4,5%, 95%ДИ 0,1–22,8%), у которого на фоне первичного инфицирования *M. tuberculosis* развилось осложнение вакцинации БЦЖ-М в виде подмышечного лимфаденита.

У детей III группы положительные результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л были получены в 100% случаев, тогда как проба с АТР оказалась положительной только у 22 (62,8%, 95%ДИ 44,9–78,5%) детей (рис. 2).

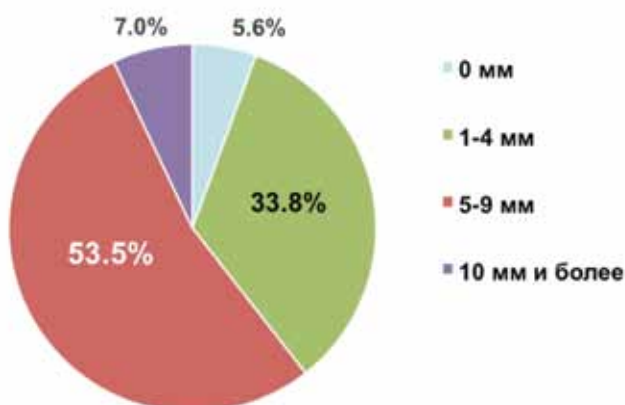


Рис. 1. Размеры поствакцинальных рубцов у включенных в исследование детей

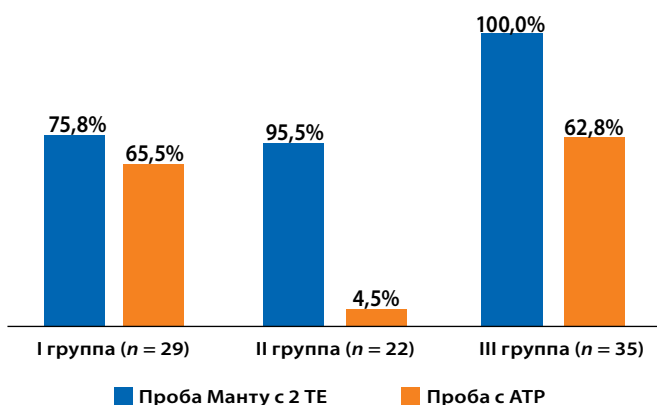


Рис. 2. Количество детей с положительным результатом иммунологических проб (абс. и %)

Таблица 3. Выраженность кожного теста с 2 ТЕ ППД-Л у включенных в исследование детей

Группы	Размер папулы (мм), квартили		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулез	7	12	13
II – осложнения БЦЖ	10	12	14
III – латентная туберкулезная инфекция	0	6	12

Для изучения выраженности кожных тестов (проба Манту, проба с АТР) у детей с различными вариантами проявлений инфекции *M. tuberculosis complex* провели квартильный анализ размеров папулы при пробах с 2 ТЕ ППД-Л и с АТР. Изучали статистическую значимость полученных различий с использованием теста Мана-Уитни (U) (табл. 3).

При сравнении размера пробы Манту с 2 ТЕ у детей с туберкулезом (I группа) и осложнениями после вакцинации БЦЖ (II группа) достоверных различий не выявлено ($U = 252,0, p = 0,2$), так же как и между группами детей с туберкулезом (I группа) и детьми, инфицированными *M. tuberculosis* (III группа) ($U = 374,0, p = 0,14$). Между группами с осложнениями вакцинационного процесса и инфицированными *M. tuberculosis* различия по тесту Манна-Уитни были статистически значимыми ($U = 194,0, p = 0,003$).

Таким образом, размеры папулы при пробе Манту с 2 ТЕ в группах I и II, I и III в исследовании данной мощности достоверно не различались (вероятность статистической ошибки первого рода – 20% и 15%, соответственно). Группы II и III различались по размерам папул (вероятность статистической ошибки первого рода – 0,3%). Следовательно, туберкулиновая проба не способствовала верификации диагноза туберкулеза и осложнений вакцинационного процесса.

При анализе выраженности пробы с АТР у наблюдаемых групп детей (табл. 4) были выявлены статистически достоверные различия ($p < 0,01$). При сравнении результатов пробы с АТР у пациентов различных групп просчитали отношение шансов (ОШ) на положительные реакции. Для больных туберкулезом (I группа) и пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (III группа) ОШ было равно 5,94 ($p < 0,01$). Для групп с осложнением вакцинации БЦЖ-М (II) и пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (III) ОШ равно 0,15 ($0,1 > p > 0,05$, т.е. вероятность статистической ошибки первого рода – от 5 до 10%).

Следовательно, проба с АТР имеет диагностическую ценность: отрицательный ответ на эти антигены свидетельствует о наличии осложнения вакцинационного процесса, а положительный ответ – о туберкулезном поражении с вероятностью более 99%.

В сложившейся ситуации особо ценными являются бактериологические методы исследования мокроты, мочи, плевральной жидкости, ликвора и промывных вод желудка.

Таблица 4. Выраженность кожного теста с АТР у включенных в исследование детей

Группы	Размер папулы (мм), квартили		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулез	2,0	5,0	14,0
II – осложнения БЦЖ	10	12	14
III – латентная туберкулезная инфекция	0	6	12

Методом люминесцентной бактериоскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) были обнаружены у 11 из 29 (37,9%, 95%ДИ 21,4–55,9%) детей I группы и у пяти из 22 (22,7%, 95%ДИ 8,1–42,1%) детей II группы, ОШ составило 2,1 (95%ДИ 0,6–7,2%). При обследовании детей III группы лабораторными методами *M. tuberculosis* обнаружены не были.

Пятерым из 29 детей I группы (5,8%, 95%ДИ 1,9–11,7%) проведены биопсии, при которых был выявлен эпителиоидно-клеточный гранулематоз, наиболее вероятно, туберкулезной этиологии и обнаружены КУМ, что не позволяло, тем не менее, однозначно подтвердить диагноз туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis*, поскольку люминесцентная микроскопия не позволяет провести видовую идентификацию микобактерий до *M. bovis BCG*.

При обследовании диагностического материала детей II группы в шести из 22 случаев (27,3%, 95%ДИ 11,2–47,3%; ОШ = 0,6, 95%ДИ 0,1–2,1%) было выявлено гранулематозное воспаление. Во всех случаях были исследованы пунктаты лимфоузлов или мазки из свищей. По нашим наблюдениям, гранулематозное воспаление при осложнениях вакцинации БЦЖ весьма вариабельно и не имеет отличительных черт от такового, вызванного *M. tuberculosis*, поэтому необходимо их рассматривать и оценивать в комплексе с результатами ПЦР. Примеры морфологических проявлений поствакцинных лимфаденитов представлены на рис. 3, во всех случаях при ПЦР выявлена ДНК *M. bovis BCG*.

Методом ПЦР удалось обнаружить ДНК *M. tuberculosis complex* у 11 из 29 больных туберкулезом (12,8%, 95%ДИ 6,6–20,6%), при проведении дальнейшего дифференцирования до вида была определена *M. tuberculosis*.

С использованием методики, позволяющей дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis BCG* (набор реагентов «АмплиСенс МТС-diff-FL»), удалось подтвердить осложнение вакцинации у 21 из 22 пациентов II группы (95,5%, 95%ДИ 83,1–100,0%). При этом чаще всего исследовали тканевую материал (86,4% случаев) или содержимое свищевых ходов, гной и синовиальную жидкость. В одном случае диагноз поствакцинного осложнения был поставлен на основании обнаружения КУМ в парафиновом блоке в сочетании с отрицательным результатом исследования на ДНК *M. tuberculosis* во фрагменте нативной ткани методом ПЦР.

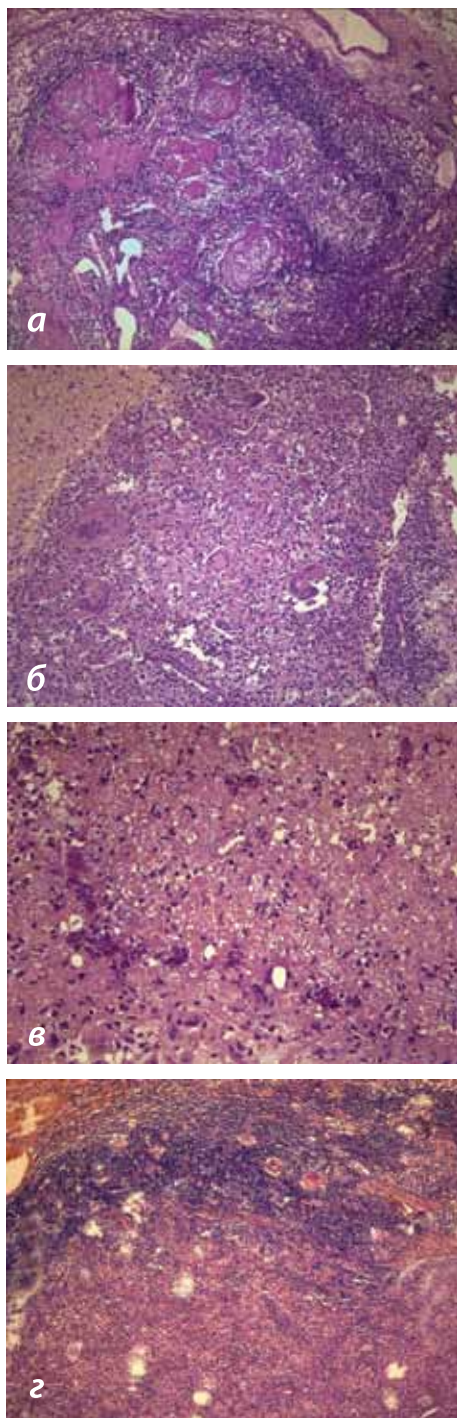


Рис. 3. Варианты гистологической картины поражения периферических лимфоузлов при осложнениях вакцинации БЦЖ (все – окраска гематоксилином и эозином):
 а – лимфатический узел со сформированными эпителиоидноклеточными гранулемами, очажками гиалиноза и фиброзом капсулы; $\times 200$
 б – гранулематозный лимфаденит, нечеткие макрофагально-эпителиоидные гранулемы с наличием гигантских клеток Пирогова-Лангханса и инородных тел; $\times 400$
 в – казеозно-некротический участок в лимфатическом узле со слабой эпителиоидно-макрофагальной реакцией по периферии; $\times 400$
 г – гранулематозное воспаление лимфатического узла с преобладанием макрофагальной реакции, единичные гигантские клетки; $\times 200$

Следует помнить, что одним из достоинств метода ПЦР является возможность его использования при анализе как нативных, так и парафинированных тканей. Из пяти образцов парафиновых блоков тканевого материала от больных туберкулезом детей (I группа) три были исследованы методом ПЦР, и в них были обнаружены МБТ, вид *M. tuberculosis*. В двух случаях исследование блоков не понадобилось, т.к. у обоих детей ДНК *M. tuberculosis* методом ПЦР ранее были обнаружены в нативном материале.

Необходимо отметить, что методом ПЦР, как и традиционными микробиологическими методами, чрезвычайно важно исследовать биоматериал из очага поражения. В случае исследования ликвора частота положительных находок составила 40%, тканевого материала – 60%, в то время как при исследовании крови и мочи – только по одному случаю (врожденный туберкулез и генерализованный процесс с поражением почек).

Полимеразная цепная реакция позволяет дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis BCG*. Кроме того, это высокочувствительный, специфичный и быстрый метод – его исполнение не превышает 1–2 дней.

Заключение

Применение метода ПЦР в реальном времени является наиболее эффективным для обнаружения микобактерий *M. tuberculosis complex* и дифференцирования их до вида, с целью подтверждения осложнений вакцинации БЦЖ или локального туберкулеза. В нашем случае в 95,5% применение молекулярно-генетического метода позволило определить этиологический фактор заболевания у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ-М. ПЦР – единственный метод, доступный для рутинной практики, позволяющий однозначно сделать заключение о природе возбудителя – *M. bovis BCG*.

Использование ПЦР позволяет проводить диагностику осложнений вакцинации БЦЖ-М в кратчайшие сроки. Следует активно использовать разрешенные к применению в клинической практике наборы реагентов для ПЦР в комплексной диагностике туберкулеза и осложнений вакцинного процесса с целью сокращения сроков обследования и назначения адекватной терапии, а также проведения соответствующих санитарно-эпидемиологических и организационных мероприятий.

Таким образом, для верификации диагноза осложнения вакцинации БЦЖ необходимо использовать молекулярно-генетические методы идентификации возбудителя (ПЦР) в выделенной культуре и иммунологические методы, включающие кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (комплексный антиген ESAT6-CFP10, специфичный для *M. tuberculosis*).

В случае невозможности верифицировать принадлежность возбудителя к *M. bovis BCG* диагноз поствакцинального осложнения устанавливается на основании комплексного клинического, рентгенологического и лабораторного обследования.

Обязательным при этом является обнаружение специфических стологических изменений в тканях, полученных из очага в результате диагностических (биопсия) или лечебных (операция) бактериоскопии и/или культуральным методом, а также гистологических изменений в тканях, полученных из очага в результате диагностических (биопсия) или лечебных (операция) манипуляций.

Литература

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т. Туберкулезные вакцины // *Вакцины и вакцинация. Национальное руководство*. – 2011. – Глава 18. – С. 371-412.
2. Альварес Фигероа М.В., Луданный Р.И., Долгова Е.А. и др. Совершенствование диагностики и санитарно-эпидемиологического надзора за туберкулезом с помощью молекулярно-генетических методов // *Перспективы сотрудничества государств-членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней: материалы международн. науч.-практ. конф.* / Под ред. А.Ю. Поповой. – 2015. – С. 102-105.
3. Леви Д.Т., Обухов Ю.И., Альварес Фигероа М.В. Вакцинопрофилактика и аллергодиагностика туберкулеза // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2014. – Vol. 75. – N. 2. – С. 79-88.
4. Луданный Р.И., Альварес Фигероа М.В., Леви Д.Т. и др. Молекулярно-генетические особенности вакцинного субштамма *M. bovis BCG-1 (Россия)* // *Молекулярная диагностика* – 2014: сб. тр. 8-й Всерос. науч.-практ. конф. с международн. участием. – 2014. – С. 295-296.
5. Севостьянова Т.А., Долгова Е.А., Прокопенко А.В. и др. Применение метода ПЦР для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза и осложненной вакцинации БЦЖ у детей // *Сб. науч. тр. к 50-летию Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора*. – М., 2013. – С. 3-6.
6. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Диагностика и лечение поствакцинальных осложнений // *Иммунопрофилактика*. – М., 2014. – С. 163-188.
7. Ababa F. Is interferon-gamma marker right bacillus Calmette-Guerin-induced immune defenses? // *Clin. Exp. Immunol.* – 2012. – Vol. 169. – N. 3. – P. 213-219. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04614.x.
8. Frick M. The TB vaccines pipeline: where are we going, where have we been? // *Treatment Action Group. 2013 pipeline report / Ed. by A. Benzacar.* – NY.: Treatment Action Group; 2013. – P. 263-283. [Электронный ресурс] URL: <http://www.pipeline-report.org/>. (Дата обращения 10.04.2014).
9. Lalvani A., Sridhar S., von Reyn F. Tuberculosis vaccine: time to reset the paradigm? // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68. – N. 12. – P. 1092-1094. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203456.

Сведения об авторах

Севостьянова Татьяна Александровна – заведующая детским консультационно-диагностическим отделением Городского консультационно-диагностического центра ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел. + 7 (499) 268-27-41

e-mail: sewata@yandex.ru

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

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

Тел. + 7 (499) 268-50-10, факс + 7 (495) 785-20-82

e-mail: sebarsik@gmail.com

Аксенова Валентина Александровна – заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Тел. + 7 (495) 681-92-36

e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

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

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15

Тел. + 7 (916) 550-28-95

e-mail: zuzaju@mail.ru

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 (916) 124-04-92

e-mail: belilo5@mail.ru

ДИАГНОСТИКА ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ МЕТОДОМ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

О.С. Володич¹, Л.Д. Кирюхина¹, П.В. Гаврилов¹, В.Ю. Журавлев¹, Л.И. Арчакова^{1,2}

DIAGNOSTICS OF VENTILATION DISORDERS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS BY IMPULSE OSCILLOMETRY: CLINICAL AND FUNCTIONAL PARALLELS

O.S. Volodich, L.D. Kiryukhina, P.V. Gavrillov, V.Y. Zhuravlev, L.I. Archakova

Проанализированы результаты обследования 253 больных туберкулезом легких (ТЛ), которым выполнены комплекс клинико-лабораторных методов исследования, компьютерная томография, классическое исследование функции внешнего дыхания (ФВД) при максимальных и форсированных дыхательных маневрах (спирометрия, бодиплетизмография) и при спокойном дыхании методом импульсной осциллометрии (ИО). Установлено, что при нормальных показателях вентиляционной способности легких при рутинных методах исследования ФВД либо изолированном повышении остаточного объема легких параметры ИО находились в пределах нормы. При наличии обструктивного и смешанного вариантов нарушений у больных ТЛ наблюдалось повышение общего дыхательного сопротивления Z , фрикционного сопротивления R при частоте 5 Гц, резонансной частоты, снижение реактанса при частоте 5 Гц. Выявлена взаимосвязь изменений параметров ИО с формой туберкулеза легких, длительностью заболевания и выраженностью одышки. ИО может быть использована у пациентов с ТЛ для выявления нарушений проходимости дыхательных путей.

Ключевые слова: туберкулез легких, функция внешнего дыхания, импульсная осциллометрия

To evaluate the possibilities of impulse oscillometry (IO) in the ventilation disorders diagnosis in pulmonary tuberculosis (PT) 253 patients with PT were observed using IO. Then IO parameters were compared with the clinical and laboratory data, computed tomography (CT), parameters of spirometry, bodyplethysmography. There were increasing of respiratory impedance Z , resistance at 5 Hz, resonance frequency and decreasing of respiratory reactance at 5 Hz in patients with obstructive and mixed ventilation disorders. The change in the characteristics of IO was correlated with duration of PT, the volume of PT lesions by CT. IO may be useful in diagnosis of obstructive disorders in patients with PT.

Keywords: pulmonary tuberculosis, lung functional testing, impulse oscillometry

Введение

Проблема туберкулеза легких, несмотря на предпринимаемые меры, остается актуальной во всем мире. Распространенность туберкулеза легких высока, и, хотя наблюдается тенденция к снижению общей заболеваемости, число больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий растет [3, 16]. Хронизация туберкулезной инфекции ведет к формированию легочно-сердечной недостаточности и инвалидизации пациентов. Большое значение в развитии данного процесса имеет обструктивный синдром,

встречающийся у большинства больных [4]. На формирование нарушений проходимости дыхательных путей влияют факторы, связанные как с туберкулезным процессом (длительность, характер заболевания, объем поражения, выраженность интоксикации, наличие специфических и неспецифических изменений бронхов), так и с наличием сопутствующих неспецифических заболеваний легких [7]. Большинство больных туберкулезом легких являются курильщиками, в связи с чем специфический процесс все чаще развивается на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [5, 6, 9]. Для

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет.

диагностики вентиляционных нарушений чаще всего применяется спирометрия, реже – комплексное использование спирометрии и бодиплетизмографии. Эти методы хорошо стандартизованы, но требуют проведения максимальных и форсированных дыхательных маневров, адекватное выполнение которых возможно лишь при высокой степени кооперации пациента с медицинским персоналом и отсутствии физиологических препятствий для активных экскурсий грудной клетки. При наличии болевого синдрома в грудной и брюшной полостях, дренажей, кровохарканья, легочных кровотечений проведение подобных маневров у больных туберкулезом легких противопоказано.

Возможность получения объективной характеристики вентиляционной способности при спокойном дыхании давно интересовала исследователей. В 1956 г. А.В. Dubois с коллегами разработали метод форсированных осцилляций, который основан на изучении частотных свойств аппарата вентиляции в ответ на осцилляторный поток, генерируемый внешним источником. В 1981 г. E. Muller и J. Vogel предложили технически усовершенствованную модификацию метода форсированных осцилляций – **импульсную осциллометрию** (ИО). С помощью ИО можно определить общее сопротивление потоку воздуха, которое оказывают весь аппарат вентиляции (дыхательный импеданс) и его компоненты (резистанс и реактанс), оценить уровень обструкции [15].

Общее дыхательное сопротивление включает фрикционное, эластическое и инерционное сопротивление аппарата вентиляции. **Резистанс** (R), измеряемый с помощью ИО, представляет собой фрикционное сопротивление (или сопротивление трения), которое обусловлено в основном трением молекул газа внутри самой воздушной струи и о стенки трахеобронхиального дерева (аэродинамический компонент), и в меньшей степени – трением и деформацией перемещающихся тканей легких и грудной клетки (тканевой компонент). **Реактанс** (X) представляет собой сумму двух составляющих: эластического сопротивления (легких и грудной клетки) и инерционного сопротивления (смещающихся при дыхании тканей легких, грудной клетки, дыхательных путей и воздуха). При обычном дыхании человека, даже учащенном до 1 Гц (60 дыхательных экскурсий в минуту), инерционное сопротивление не вносит значимого вклада в общее дыхательное сопротивление. Но при ИО на спокойное дыхание пациента навязываются осцилляции с частотой от 5 до 35 Гц, поэтому в зависимости от физического состояния всех составляющих аппарата вентиляции меняются характеристики осцилляторного потока. Определить реальные значения эластического и инерционного сопротивлений нельзя, но по их суммарной величине (компоненту X) можно судить о преобладании того или другого сопротивления при разных частотах.

Исследования, проведенные у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, продемонстрировали высокую информативность ИО для диагностики и контроля обструктивных заболеваний легких в процессе лечения [11, 13, 14]. Для выявления периферической обструкции дыхательных путей метод является более чувствительным, чем спирометрия [8, 10]. По данным Е.М. Жуковой и соавт., применение классического метода форсированных осцилляций повысило выявление обструктивных нарушений у больных туберкулезом легких, авторы предложили использовать динамику вязкостного (фрикционного) дыхательного сопротивления в качестве индикатора течения туберкулезного процесса [1]. Диагностические возможности ИО у больных туберкулезом легких ранее изучены не были.

Цель исследования

Определить возможности метода импульсной осциллометрии при диагностике вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Проведено когортное обсервационное исследование с набором материала в 2015–2016 гг. В исследование включены 253 пациента с различными формами туберкулеза легких, находившихся на лечении в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диагноз туберкулеза был верифицирован у 83,0% больных микробиологическими либо гистологическими методами: у 147 (58,1%) выделена культура микобактерий туберкулеза (МБТ) из мокроты или смывов из бронхов, у 63 (24,9%) – выявлена морфологическая картина туберкулезного воспаления в операционном материале. У 43 пациентов (17,0%) диагноз установлен на основании характерных клиничко-рентгенологических проявлений и их положительной динамики на фоне противотуберкулезной терапии.

Всем больным был выполнен комплекс клиничко-лабораторных методов исследования, включающий анализ жалоб (кашель, одышка, боли в грудной клетке, повышение температуры тела, снижение веса, кровохарканье), фибробронхоскопию, исследование мокроты и смывов из бронхов на МБТ (методами микроскопии и посева), компьютерную томографию высокого разрешения (ВРКТ) органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Оценку одышки проводили по шкале Medical Research Council (MRC). Вентиляционную способность легких оценивали классическими методами исследования механики дыхания (спирометрия, бодиплетизмография) на установке экспертной диагностики ФВД MasterScreen Body

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов (n = 253)

Параметры	Показатели	
Возраст, годы (M, 95%ДИ)	38,2, 36,7–39,7	
Индекс массы тела (M, 95%ДИ)	22,4, 21,9–22,8	
Пол	n	%
	мужской	164, 64,8
	женский	89, 35,2
Курение	209	82,6
Стаж курения (M, 95%ДИ)	14,8, 13,04–16,6	
Форма туберкулеза легких	n	%
	инfiltrативный	28, 11,1
	диссеминированный	9, 3,6
	туберкулемы	44, 17,4
	кавернозный	26, 10,3
	фиброзно-кавернозный	139, 54,9
цирротический	7, 2,8	
Длительность заболевания	до 1 года	77, 30,4
	от 1 до 5 лет	110, 43,5
	более 5 лет	66, 26,1
Бактериовыделение	МБТ-	106, 41,9
	МБТ+	147, 58,1
Лекарственная чувствительность (% исчислен от числа имевших данные о лекарственной чувствительности МБТ; n = 151)	МЛУ	68, 45,0
	ШЛУ	54, 35,8
	сохраненная лекарственная чувствительность и прочие варианты лекарственной устойчивости МБТ	29, 19,2

Diffusion (VIASYS Healthcare, Германия). Интерпретацию данных и определение вариантов нарушений механики дыхания проводили согласно рекомендациям совместной рабочей группы Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ЕРО) по стандартизации легочных функциональных тестов (2005). Лучевое исследование органов грудной клетки проводили на компьютерном томографе AQUILION PRIME (TOSHIBA, Япония) с толщиной среза 1 мм.

Импульсную осциллометрию выполняли с помощью прибора MasterScreen с модулем импульсной осциллометрии (VIASYS Healthcare, Германия) согласно рекомендациям рабочей группы ЕРО [12]. Для обеспечения надежности результатов проводили не менее трех повторных маневров. Для

дальнейшего анализа рассчитывали усредненные данные из трех маневров с коэффициентом вариации менее 10%. Анализируемые параметры: *дыхательный импеданс* при частоте осцилляций 5 Гц (Z5), *резистанс* на частоте 5 (R5) и 20 (R20) Гц, *реактанс* на частоте 5 Гц (X5), *резонансная частота* (RF). При интерпретации результатов опирались на критерии отклонения параметров ИО от нормы, изложенные ранее [2].

Исследование утверждено этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. У всех участников исследования получено информированное согласие.

Для анализа полученных данных использовали методы описательной статистики, непараметрический корреляционный анализ Спирмена с помощью статистического пакета STATISTICA (STATISTICA 10, StatSoft, Inc., USA). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Большинство пациентов с туберкулезом легких были мужчинами, преобладали люди молодого возраста (табл. 1). Наиболее частой формой заболевания был фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ), реже встречались туберкулез инfiltrативный (ИТЛ), диссеминированный (ДТЛ), кавернозный (КТЛ) и туберкулемы. Длительность специфического процесса была различной, но у большинства пациентов (70%) туберкулезный процесс протекал более года. Больше половины больных были бактериовыделителями, преобладали пациенты с множественной либо широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

При анализе одышки по шкале Medical Research Council (MRC) у 51% больных ее не было, легкая степень одышки наблюдалась у 35% пациентов, средней степени – у 10% и тяжелой – у 5% обследованных.

При проведении фибробронхоскопии у большинства (62%) больных выявлены различные изменения трахеобронхиального дерева: эндобронхиты (катаральный, гнойный, атрофический) – у 28% пациентов, рубцовые изменения – у 27%, сочетание эндобронхита и рубцовых изменений – у 17% и инfiltrативно-язвенные изменения – у 3%. Патология трахеобронхиального дерева встречалась при всех формах туберкулеза легких. Однако при ИТЛ преобладал катаральный эндобронхит, тогда как при ФКТ выявлено сочетание рубцовых изменений с эндобронхитом (катаральным или гнойным),

Таблица 2. Параметры импульсной осциллометрии при различных паттернах вентиляционной способности легких (M ± SD)

Паттерны вентиляционной способности	Количество больных		Параметры импульсной осциллометрии				
	абс.	%	Z5 (% должного значения)	R5 (% должного значения)	R20 (% должного значения)	X5 (кПа/л/с)	RF (Гц)
Норма	77	30,4	104,4 ± 22,3	101,1 ± 22,3	115,5 ± 22,1	-0,08 ± 0,03	9,6 ± 2,4
Изолированное повышение ООЛ	50	19,8	103,2 ± 34,0	99,8 ± 32,8	115,9 ± 33,4	-0,08 ± 0,03	8,9 ± 2,5
Обструктивный вариант	118	46,6	147,7 ± 60,7	136,11 ± 48,9	129,7 ± 30,9	-0,16 ± 0,13	15,7 ± 7,2
Смешанный вариант	8	3,2	161,3 ± 37,5	151,8 ± 35,7	150,8 ± 40,0	-0,19 ± 0,07	18,0 ± 5,2

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена параметров импульсной осциллометрии и клинических данных ($p < 0,05$)

Параметры импульсной осциллометрии	Клинические данные		
	Форма туберкулеза легких	Длительность заболевания (в годах)	Оценка одышки (в баллах MRC)
Z5 (% должного значения)	0,25	0,20	0,29
R5 (кПа/л/с)	0,24	0,22	0,31
R5 (% должного значения)	0,27	0,20	0,28
X5 (кПа/л/с)	-0,19	-0,25	-0,38
RF (Гц)	0,28	0,33	0,44

и только при этой форме туберкулеза легких встречались инфилтративно-язвенные изменения.

При анализе вентиляционной способности легких нормальные показатели механики дыхания имели место менее чем у трети пациентов (30,4%), но наблюдались при всех формах туберкулеза легких: у 13 больных с ИТЛ, двух – с ДТЛ, 22 – с туберкулемами, 11 – с КТЛ и 29 – с ФКТ. Изолированное повышение остаточного объема легких обнаружено у 50 пациентов (19,8%), из них у восьми с ИТЛ, 17 – с туберкулемами, 10 – с КТЛ, 15 – с ФКТ. Среди вариантов нарушений механики дыхания преобладал обструктивный, он был выявлен у 118 чел. (46,6%). Большинство этих пациентов (70%) страдали ФКТ. Наиболее тяжелые варианты нарушений механики дыхания (рестриктивные и смешанные) встречались редко (3,2%) и были выявлены только у больных с ФКТ и цирротическим туберкулезом легких.

Параметры импульсной осциллометрии сопоставили с данными классической ФВД (табл. 2). Установлено, что при нормальных показателях механики дыхания параметры ИО находились в пределах нормы. Изолированное повышение остаточного объема легких (ООЛ), определяемого с помощью бодиплетизмографии, считается признаком обструкции мелких дыхательных путей. Однако в группе пациентов с туберкулезом легких повышение ООЛ не вызвало значимого изменения параметров ИО. При обструктивном варианте нарушений было выявлено увеличение общего дыхательного сопротивления и снижение реактанса при частоте осцилляций 5 Гц. При смешанном варианте нарушений механики дыхания из-

менялись все изучаемые параметры ИО: общее дыхательное сопротивление, фрикционное сопротивление при частоте осцилляций 5 и 20 Гц, резонансная частота были повышены, реактивное сопротивление при частоте 5 Гц значимо снижено.

При сопоставлении клинических данных и показателей ИО достоверная взаимосвязь была выявлена только с формой туберкулеза легких, длительностью заболевания и степенью одышки (табл. 3). При формировании фиброзно-кавернозного процесса, увеличении длительности заболевания и выраженности степени одышки повышались дыхательный импеданс Z5, фрикционное сопротивление и резонансная частота, снижался реактанс при частоте 5 Гц. Выраженность клинической симптоматики, стаж курения, наличие бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя не оказали значимого влияния на осцилляторную механику.

Для установления взаимосвязи частотных параметров проходимости дыхательных путей со структурными изменениями в легких проведено сопоставление данных ИО и ВРКТ (табл. 4). При корреляционном анализе выявлена достоверная зависимость изменений параметров ИО от объема специфических изменений: с увеличением объема и размера фокусов, а также объема зоны распада ухудшалась проходимость дыхательных путей (повышение Z5, R5, RF), изменялось эластическое сопротивление (снижение X5).

Выводы

1. Патологические отклонения параметров импульсной осциллометрии у пациентов с туберкулезом легких наблюдаются при обструктивном и смешанном вариантах нарушений вентиляции дыхания.
2. Выявлена корреляционная связь между данными, полученными при импульсной осциллометрии, формой туберкулеза легких, длительностью заболевания, выраженностью одышки и объемом специфических изменений, определяемым по данным компьютерной томографии.
3. Импульсная осциллометрия может быть использована у пациентов с туберкулезом легких для выявления нарушений проходимости дыхательных путей.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена параметров импульсной осциллометрии и данных компьютерной томографии ($p < 0,05$)

Параметры импульсной осциллометрии	Данные компьютерной томографии			
	Размеры фокусов (мм ³)	Объем наиболее крупного фокуса (мм ³)	Суммарный объем фокусов (мм ³)	Объем зоны распада (мм ³)
Z5 (% должного значения)	0,24	0,32	0,33	0,30
R5 (кПа/л/с)	0,19	0,29	0,30	0,28
R5 (% должного значения)	0,23	0,33	0,33	0,30
X5 (кПа/л/с)	-0,29	-0,32	-0,37	-0,33
RF (Гц)	0,33	0,36	0,40	0,40

Литература

1. Жукова Е.М., Краснов В.А., Вохминова Л.Г. Сопряженность изменения показателей бронхиальной проходимости, вязкостного дыхательного сопротивления с темпами клинко-рентгенологической динамики туберкулезного процесса // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 74-75.
2. Кирюхина Л.Д., Лаврушин А.А., Аганезова Е.С. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров импульсной осциллометрии // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 41-44.
3. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 20-23.
4. Чушкин М.И. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с посттуберкулезными изменениями // Клиническая медицина. – 2013. – № 2. – С. 38-41.
5. Шпрыков А.С. Клинические особенности туберкулеза легких у курящих больных // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 9. – С. 24-28.
6. Яблонский П.К., Суховская О.А. Табакокурение и туберкулез (обзор литературы) // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 51-56.
7. Яушев М.Ф. Влияние выраженности деструктивного процесса в легких больных с впервые выявленным туберкулезом на показатели механики дыхания // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4. – № 3. – С. 60-63.
8. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system // Breathe. – 2015. – Vol. 11. – № 1. – С. 57-65.
9. Inghammar M., Ekblom A., Engstrom J. et al. COPD and the risk of tuberculosis - a population-based cohort study // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – N 4. – e10138. doi:10.1371/journal.pone.0010138.
10. Manoharan A., Morrison A., Lipworth B. Effects of adding tiotropium or aclidinium as triple therapy using impulse oscillometry in COPD // Lung. – 2016. – Vol. 194. – P. 259-266.
11. Nakagawa M., Hattori N., Haruta Y. et al. Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients // Respirology. – 2015. – Vol. 20. – P. 87-94.
12. Oostveen E., MacLeod D, Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 1026-1041.
13. Piorunek T., Kostrzevska M., Cofta S. et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease // Adv. Exp. Med. Biol. - Neuroscience and Respiration. – 2015. – Vol. 838. – P. 47-52.
14. Pisi R., Aiello M., Zanini A. et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 10. – P. 1191-1197.
15. Smith H.Y., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry / Lung Function testing // Eur. Resp. Mon. – 2005. – Vol. 10. – P. 72-105.
16. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDG. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/Annex_A/en/. (Дата обращения 16.05.2017).

Сведения об авторах

Володич Ольга Святославовна – научный сотрудник, врач отделения функциональной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

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

Тел. + 7 (812) 775-75-55, факс (812) 579-25-73

e-mail: ovolodich@mail.ru

Кирюхина Лариса Дмитриевна – ведущий научный сотрудник, координатор направления «Клиническая физиология», заведующая лабораторией функциональных методов исследования ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

Тел. + 7 (812) 775-75-55, факс (812) 579-25-73

e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru

Гаврилов Павел Владимирович – заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

Тел. + 7 (812) 775-75-55, факс (812) 579-25-73

e-mail: spbniifrentgen@mail.ru

Журавлев Вячеслав Юрьевич – ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, координатор направления «Лабораторная диагностика», кандидат медицинских наук

Адрес: 194064, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32

Тел. + 7 (812) 775-75-55, факс (812) 579-25-73

e-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Арчакова Людмила Ивановна – заведующая отделением терапии туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», доктор медицинских наук

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Тел.: + 7 (812) 775-75-55, + 7 (812) 328-20-00, факс (812) 579-25-73

e-mail: spbniif_a@mail.ru

www.in-tub.ru

ПЕРВЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС ПО ФТИЗИАТРИИ И ДРУГИМ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ



Полный спектр необходимых услуг фтизиатрам:

- Полный реестр нормативных и методических документов по проведению противотуберкулёзных мероприятий (1971-2016 гг.)
- Доступ к online-версии журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания»
- Возможности для самостоятельного непрерывного повышения уровня знаний (модули, тесты, видеоконференции)
- Полный архив семинаров, тренингов, заседаний, конференций МОО «МОФ» (презентации, видео, лекции, фотоотчеты)
- Информацию о ведущих специализированных мероприятиях и интернет-ресурсах в России и в мире
- Информацию о зарегистрированных противотуберкулёзных препаратах в России и в мире (статьи, исследования, рекомендации)

ЖДЕМ ВАС НА ВАШЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ САЙТЕ

ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПРИНЦИПЫ МОНИТОРИНГА

Д. А. Иванова, С. Е. Борисов, А. М. Рыжов

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

HYPERURICEMIA DURING ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY: CLINICAL SIGNIFICANCE, RISK FACTORS AND MONITORING STRATEGIES

D.A. Ivanova., S.E. Borisov, A.M. Ryzhov

При проведении интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии гиперурикемия выявлена у 268 из 435 впервые выявленных больных туберкулезом (60,6%, 95%ДИ 57,0–66,1%), сопровождаемая развитием артралгий в 26,1%, нефропатии – в 1,5% случаев. У 262 из 268 пациентов гиперурикемия была связана с приемом пиразинамида. Независимыми факторами риска гиперурикемии, по данным регрессионного анализа, служили уровень креатинина крови до лечения выше 80 мкмоль/л (ОШ 1,99, 95%ДИ 1,11–3,57), одновременный прием фторхинолонов (ОШ 1,97, 95%ДИ 1,12–3,49); факторами риска артралгий – женский пол, индекс массы тела выше 22 кг/м², текущий прием фторхинолонов. Медиана срока лечения до выявления гиперурикемии составила 36,5 дней (ИКР 21–72 дня); раннее повышение уровня мочевой кислоты отмечали у пациентов с креатинином сыворотки до лечения более 80 мкмоль/л. При отсутствии вмешательства отрицательную динамику чаще наблюдали у пациентов с ранним высоким повышением мочевой кислоты крови (более 600 мкмоль/л, ОШ 6,11, 95%ДИ 1,66–22,53, $p = 0,005$).

Ключевые слова: гиперурикемия, пиразинамид, факторы риска, артралгия, туберкулез

Введение

Этиотропное лечение туберкулеза предусматривает одновременное назначение четырех и более противотуберкулезных препаратов (ПТП) в течение многих месяцев [3, 9]. В целях коррекции сопутствующей патологии и патогенетической терапии дополнительно к ПТП часто назначают ряд других лекарственных средств. Объем лекарственной нагрузки при лечении туберкулеза может достигать 15 и более наименований препаратов, каждый из которых обладает собственным спектром нежелательных побочных реакций (НПР) и лекарственных взаимодействий. Не удивительно, что в ходе противотуберкулезной химиотерапии страдает ряд органов и систем, изменяется ряд метаболических процессов и показателей биохимического гомеостаза [2]. Одними из наиболее частых НПР при лечении ТБ являются гиперурикемия и ассоциированные с ней состояния [13].

During intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy, hyperuricemia was observed in 268 of 435 new pulmonary TB patients (60.6%, 95% CI 57.0–66.1%), complicated by arthralgia in 21.6% and signs of nephropathy in 1.5%. Pyrazinamide was associated with hyperuricemia in 262 of 268 cases. Independent risk factors of hyperuricemia by using logistic regression method were pre-treatment serum creatinine level > 80 mkmol/l (OR 1.99, 95%CI 1.11–3.57) and concomitant fluoroquinolone use (OR 1.97, 95%CI 1.12–3.49). Risk factors of arthralgia were female sex, body mass index > 22 kg/m² and fluoroquinolone use. Median time for developing hyperuricemia was 36.5 days (IQR 21–72 days); earlier elevation of serum uric acid was reported in patients with pre-treatment serum creatinine level > 80 mkmol/l ($p = 0,003$ by log-rank test). In the absence of intervention, progressive course of hyperuricemia was more frequently observed in patients with early high elevation of serum uric acid level (> 600 mkmol/l before 6 weeks, OR 6.11, 95%CI 1.66–22.53, $p = 0,005$).

Keywords: hyperuricemia, pyrazinamide, risk factors, arthralgia, tuberculosis

По определению, гиперурикемией считают повышение уровня мочевой кислоты крови более 7 мг/дл (416 мкмоль/л) [15]. Мочевая кислота (МК) – конечный продукт метаболизма пуринов. Выведение МК на 70% осуществляется почками, оставшиеся 30% выводятся через желудочно-кишечный тракт. После достижения указанного порога сывороточной концентрации резко возрастает риск кристаллизации солей МК – уратов натрия в плазме и их отложения в тканях [15], с развитием поражения суставов (подагрической артропатии) и почек (нефролитиаз, уратная нефропатия). К этому способны привести два основных механизма:

1) избыточное образование МК (при наследственных ферментных нарушениях, избытке пуринов и фруктозы в диете, алкоголизме, псориазе, ожирении, лизисе клеток при распаде тканей, химиотерапии опухолей, лейкемии);

2) ее нарушенное выведение (при почечной недостаточности, дегидратации, свинцовой интоксикации, приеме лекарств, влияющих на канальцевый транспорт МК – петлевых и тиазидных диуретиков, витамина А, циклоспорина, ацетилсалициловой кислоты и др.).

Основной причиной появления гиперурикемии у больных ТБ служит прием пиразинамида – эффективного ПТП, обязательного компонента основных режимов противотуберкулезной химиотерапии. Основной метаболит пиразинамида (пиразиноевая кислота) обратимо блокирует секрецию и реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек [14, 20, 21]. Известно, что прием пиразинамида в дозе 300 мг/сут приводит к снижению почечного клиренса МК на 80% [14]. Похожий эффект (только в гораздо меньшей степени) описан на фоне приема этамбутола; совместный прием этих ПТП потенцирует их влияние на уровень МК, однако основную роль отводят пиразинамиду [26]. Частота развития гиперурикемии на фоне противотуберкулезной химиотерапии, по данным разных авторов, составляет 43,0–100%, при этом уровень МК может достигать 12 мг/дл (714 мкмоль/л) и более [1, 16, 27, 29, 30].

У большинства больных с гиперурикемией симптомы отсутствуют; артралгии развиваются только у 4,4–21,7% пациентов независимо от степени повышения МК [16, 17, 27, 29, 30]. Случаи «классического» подагрического артрита описаны у 1,9–4,3%, чаще на фоне уже имеющейся подагры и/или пищевой перегрузки пуринами [17, 31]. Наиболее опасным осложнением гиперурикемии является уратная нефропатия; в когортном исследовании влияния гиперурикемии на функцию почек у больных туберкулезом не отмечено [5]; тем не менее, описаны единичные случаи, в том числе с летальным исходом [26]. Пороговым уровнем гиперурикемии, сигнализирующим о высоком риске повреждения почек, считают 15 мг/дл (893 мкмоль/л) и более [6].

Значимость данной НПР при туберкулезе остается дискуссионной. Ряд авторов считают гиперурикемию безобидным, чаще бессимптомным лабораторным нарушением, легко обратимым после отмены пиразинамида [1, 21, 30]. Другие указывают на артралгии, которые могут снизить приверженность больных к лечению [22, 28], риск поражения почек, развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, а также данные популяционных исследований, подтвердивших повышение летальности при гиперурикемии [8]. Следует учесть, что в последнее время, в связи с распространением туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, длительность приема пиразинамида в режимах противотуберкулезной химиотерапии у ряда пациентов может достигать года и более [4]. Соответственно, возрастает роль отсроченных побочных эффектов, более актуальными становятся последствия длительной гиперурикемии.

Согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC&P), показания к внеплановой отмене пиразинамида возникают при сохранении гиперурикемии, несмотря на адекватную гидратацию, диету и прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и/или при выраженных артралгиях [7]. В других руководствах по лечению туберкулеза снижение дозы и отмена пиразинамида рекомендуется только при выраженных артралгиях, не купируемых приемом НПВП [4, 9]. При строгом выполнении данных рекомендаций частота отмены препарата не превышает 0,6% [13].

Известно, что гиперурикемия чаще развивается у больных туберкулезом с хронической патологией почек [7]; роль возраста и пола, диетических предпочтений, ожирения, приема других лекарств не доказана [24]. В целом подход к оценке риска гиперурикемии при лечении больных туберкулезом не определен. Мнения о том, стоит ли вообще контролировать уровень МК на фоне противотуберкулезной химиотерапии, расходятся [1, 3, 4, 9, 28]. Необходимость мониторинга МК при назначении пиразинамида упоминается в Федеральных клинических рекомендациях 2014 г. по лечению туберкулеза [3] (без указания сроков контроля) и в рекомендациях по лечению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ежемесячный контроль МК) [4]. У большинства больных гиперурикемию выявляют через 2–4 недели от начала приема пиразинамида [22, 29, 30]. Оптимальные сроки контроля МК остаются неясными.

Цель исследования

Определение частоты, клинических особенностей, факторов риска и исходов гиперурикемии, разработка дифференцированной схемы мониторинга уровня мочевой кислоты при проведении противотуберкулезной химиотерапии.

Материал и методы исследования

Проспективное обсервационное исследование проведено на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. В исследование включено 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии с июля 2009 по июль 2015 г. Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше, впервые выявленный туберкулез органов дыхания. Критериями не включения – диссеминированный и генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

У 294 больных (67,6%) интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии была начата по I/III режиму. Этиотропное лечение по IIb режиму получали 112 больных (25,7%), по IV или

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование (n = 435)

Показатель	Значение			
	абс.	%	Медиана	ИКР
Мужской пол	215	49,4		
Возраст, лет			30,0	23,0–45,0
Лица европеоидной расы	396	91,0		
Инфильтративный туберкулез	299	68,7		
Наличие деструкции легочной ткани	189	43,4		
в т. ч. полость распада более 3 см в диаметре	71	16,3		
Поражение обоих легких	84	19,3		
Бактериовыделение (подтвержденное любыми методами)	242	55,6		
Лекарственная устойчивость микобактерий (любого спектра)	89	20,5		
в т. ч. множественная лекарственная устойчивость	37	8,5		
Наличие симптомов интоксикации	259	59,6		
Индекс массы тела, кг/м ²			21,3	19,4–23,7
Избыточное потребление алкоголя*	63	14,5		
Сопутствующие заболевания	362	83,2		
Заболевания печени	64	14,7		
Любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	40	9,2		
Хроническая болезнь почек**	7	1,6		
Любое повышение уровня креатинина и/или изменения в анализах мочи до начала лечения	85	19,5		
Креатинин крови до лечения			74	64,0–83,5
Гиперурикемия до начала лечения (≥416 мкмоль/л)	56	12,9		
Уровень мочевой кислоты крови до лечения			306	239,6–382,0
Заболевания суставов	17	3,9		
Прием диуретиков	36	8,6		

* Потребление этанола более 40 г в сутки для мужчин и 20 г – для женщин на протяжении последнего года.

** Признаки повреждения почек и/или снижение почечной функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение трех и более месяцев [18].

индивидуальному – 29 больных (6,7%). В дальнейшем коррекцию режима проводили у 348 больных (80,0%). Пиразинамид в дозе 1500–2000 мг ежедневно получали 409 больных (94,0%), 345 (79,3%) – в сочетании с этамбутолом; этамбутол без пиразинамида входил в состав режима противотуберкулезной химиотерапии у 16 чел. (3,7%).

Частоту, характер и сроки возникновения НПР оценивали с помощью стандартных клинико-лабораторных исследований, проводимых регулярно в ходе противотуберкулезной химиотерапии. Показатели клинического и биохимического анализов крови, включая МК, определяли с интервалом две недели в течение первых двух месяцев лечения, далее ежемесячно. Биохимические показатели определяли с помощью автоматического анализатора «Dimension XPand Plus» (Siemens, Германия – США). Уровень МК определяли энзиматическим (уриказным) методом. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производили по формуле СКD-EPI [18]. Тяжесть НПР оценивали с помощью критериев токсичности Национального института аллергических и инфекционных болезней США [10]. Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах¹ (ИКР) – 111–201 день.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 for Windows. Использовали дескриптивный анализ; значимость межгрупповых различий оценивали по критерию Манна-Уитни (для количественных переменных в независимых выборках), критерию Вилкоксона (при парных сравнениях количественных переменных), точному критерию Фишера или χ^2 (для качественных признаков). Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту гиперурикемии; рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ), далее применяли метод бинарной логистической регрессии. Для оценки межгрупповых различий по вероятности наступления события за определенный период времени использовали лог-ранговый критерий с предварительным построением кривых Каплана-Майера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Гиперурикемия (МК ≥ 416 мкмоль/л) в ходе лечения выявлена у 268 больных (61,6%, 95%ДИ 57,0–66,1%). Средний уровень максимального повышения МК составил 677,4 ± 392,5 мкмоль/л

¹ Интерквартильный размах – интервал значений признака, содержащий центральные 50% наблюдений выборки, т.е. интервал между 25-м и 75-м процентиллями. Используется вместе с медианой (вместо среднего значения и его ошибки) для описания данных, имеющих распределение, отличное от нормального.

(медиана 652,5 мкмоль/л, ИКР 547,5–745,7 мкмоль/л), значимо отличаясь от исходного уровня ($p < 0,0001$ по критерию Вилкоксона). Связь частоты и степени гиперурикемии с уровнем МК до лечения отсутствовала ($p > 0,05$). Только у 70 чел. (26,1% от всех больных с гиперурикемией) имели место артралгии (боли в крупных суставах конечностей без признаков воспалительных изменений). Наличие болевого синдрома не зависело от степени повышения МК.

У 92 пациентов (21,1%, или 34,3% всех больных с гиперурикемией) уровень МК превысил 714 мкмоль/л (12 мг/дл), что соответствовало III–IV степени тяжести НПП по DMID и только у 27 больных (29,3%) сопровождалось артралгиями.

У пациентов с гиперурикемией III–IV степени отмечена слабая взаимосвязь между уровнем МК крови и частотой нефротоксических реакций ($\rho = 0,27$, $p = 0,01$). Проанализированы все случаи сочетания нефротоксических реакций и гиперурикемии (14 чел.); у четырех (1,5% всех пациентов с гиперурикемией) хронология и характер лабораторных изменений позволяли предположить уратную нефропатию (у трех – в виде острого почечного повреждения I–II степени с повышением креатинина сыворотки до 126–160 мкмоль/л, снижением СКФ до 39 мл/мин). Максимальный уровень МК у этих пациентов превышал порог 15 мг/дл (893 мкмоль/л), составив 901, 906, 946 и 1103 мкмоль/л, соответственно; частота нефропатии среди всех случаев превышения данного порога составила 21,5% (95%ДИ 7,95–43,9%).

Основным «виновником» гиперурикемии у большинства больных являлся пиразинамид (262 из 268 случаев гиперурикемии, ОШ 7,57, 95% ДИ 2,79–20,49); у оставшихся шести пациентов умеренная гиперурикемия была отнесена к побочному

действию этамбутола и фоновым нарушениям обмена МК. Препарат отменяли у 61 чел. (22,8% всех случаев гиперурикемии), снижали дозу с переводом на интермиттирующий прием у 26 (9,7%); критериями отмены служили наличие и интенсивность болевого синдрома, степень лабораторных нарушений. Симптоматическую терапию (аллопуринол, НПВП) назначали в 61 случае (22,8%) гиперурикемии.

Анализ факторов риска гиперурикемии проводили в когорте пациентов, получавших пиразинамид (409 чел.). Методом одномерного анализа выделены следующие факторы риска: уровень креатинина сыворотки до лечения более 80 мкмоль/л; крупные полости распада в легочной ткани; прием любого препарата из группы фторхинолонов, витамина А, силимарина.

При регрессионном анализе из этих факторов выделены лишь два независимых предиктора гиперурикемии – креатинин сыворотки до лечения более 80 мкмоль/л и включение в схему лечения фторхинолона (табл. 2).

Проанализировано влияние каждого из факторов риска на степень повышения МК крови; только прием ретинола служил по результатам регрессионного анализа независимым предиктором тяжелой гиперурикемии (МК ≥ 720 мкмоль/л) (ОШ 1,83, 95%ДИ 1,13–2,98, $p = 0,014$). Назначение этого препарата пациентам из группы риска (с превышением исходного порога азотемии и/или получающих фторхинолоны) сопровождалось нарастанием риска развития тяжелой гиперурикемии в 1,6 раза (95%ДИ 1,05–2,32).

Факторы риска болевого синдрома среди пациентов с гиперурикемией представлены в таблице 3. К ним отнесены женский пол, ИМТ более 22 кг/м², прием фторхинолонов и заблевания суставов.

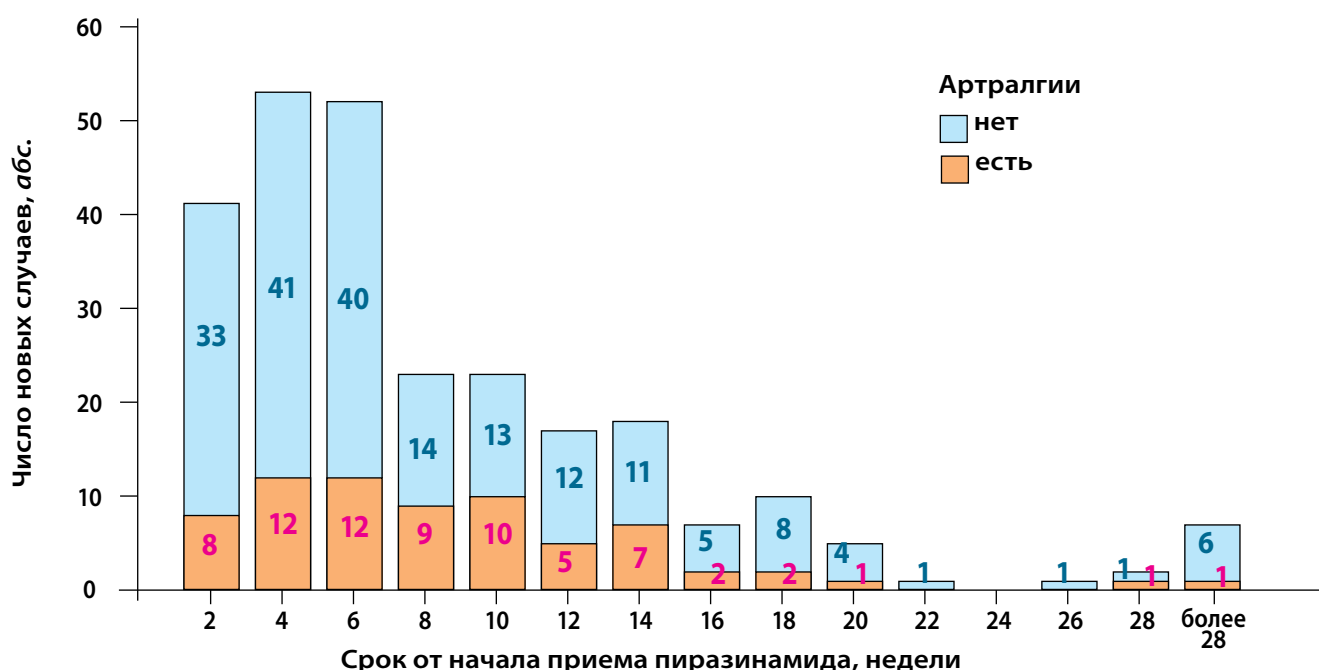


Рис. 1. Сроки развития гиперурикемии и артралгий у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию (n = 268)

Таблица 2. Факторы риска гиперурикемии у впервые выявленных больных туберкулезом (n = 435)

Фактор	Число больных		Одномерный анализ			Регрессионный анализ				
	всего	с гиперурикемией		ОШ	95%ДИ	p	B*	ОШ	95%ДИ	p
		абс.	%							
Полости распада 3 см и более	66	53	80,3	2,59	1,36–4,94	0,003	0,48	1,61	0,71–3,63	0,253
Креатинин более 80 мкмоль/л	113	87	77,0	1,93	1,15–3,23	0,013	0,69	1,99	1,11–3,57	0,020
Прием витамина А	124	91	73,4	1,68	1,05–2,69	0,030	0,17	1,19	0,66–2,13	0,559
Прием силимарина	206	142	68,9	1,58	1,02–2,44	0,045	0,47	1,60	0,94–2,72	0,083
Прием фторхинолона (любого)	276	192	69,6	2,05	1,34–3,15	0,001	0,68	1,97	1,12–3,49	0,019

* B – коэффициент уравнения регрессии

Три первых фактора являлись независимыми предикторами появления артралгий на фоне гиперурикемии. Каждый из этих трех факторов увеличивал шансы развития артралгий в равной степени. При сочетании факторов отмечено пропорциональное нарастание риска артралгий.

Медиана срока приема пиразинамида до выявления гиперурикемии составила 36,5 дня (ИКР 21–72 дня). У 35,1% пациентов данная НПР развивалась к концу первого месяца противотуберкулезной химиотерапии (рис. 1) с нарастанием числа новых случаев в первые две недели лечения – преимущественно бессимптомных, характеризующихся высоким подъемом МК: 23,9% всех случаев гиперурикемии III–IV степени тяжести выявлено через две недели от начала противотуберкулезной химиотерапии, 43,5% – в течение первого месяца. Медиана сроков развития тяжелой гиперурикемии составила 33 дня (ИКР 15,2–57,8 дня).

Среди пациентов с исходным уровнем креатинина более 80 мкмоль/л частота гиперурикемии нарастала быстрее (p = 0,003 по лог-ранговому тесту, рис. 2). Эти различия проявлялись уже через две недели от начала терапии: доля новых случаев в группах пациентов с креатинином сыворотки 80 мкмоль/л и менее составляла 8,8%, более 80 мкмоль/л –

16,7% (p = 0,047). Влияния других факторов риска на данный показатель не отмечено.

Дальнейшее течение НПР прослежено у 211 из 268 пациентов в зависимости от тактики ведения (рис. 3): наблюдения (без какого-либо вмешательства у 100 чел.), только симптоматической терапии (аллопуринол и/или НПВП, у 30 чел.), снижения дозы пиразинамида или его полной отмены (у 81 пациента).

Очевидно, что уменьшение дозы и отмена препарата-виноника чаще способствует снижению и нормализации уровня МК по сравнению с тактикой пассивного наблюдения (ОШ 2,41, 95%ДИ 1,66–2,78, p < 0,001 по критерию χ^2).

При отсутствии вмешательства шансы спонтанного улучшения зависели от степени и срока повышения МК: при выявлении гиперурикемии более 600 мкмоль/л на сроке до шести недель положительную динамику отмечали всего в 16,2% случаев, тогда как при менее 600 мкмоль/л и/или более позднем развитии гиперурикемии – у 52,4% пациентов (ОШ 3,23, 95%ДИ 1,50–6,97). Напротив, нарастание уровня МК и/или присоединение артралгий чаще наблюдали у больных с ранней высокой гиперурикемией (более 600 мкмоль/л до шести недель, ОШ 6,11, 95%ДИ 1,66–22,53, p = 0,005). Влияния других факторов (пола, возраста, исходных нарушений обмена МК, функции почек) не отмечено.

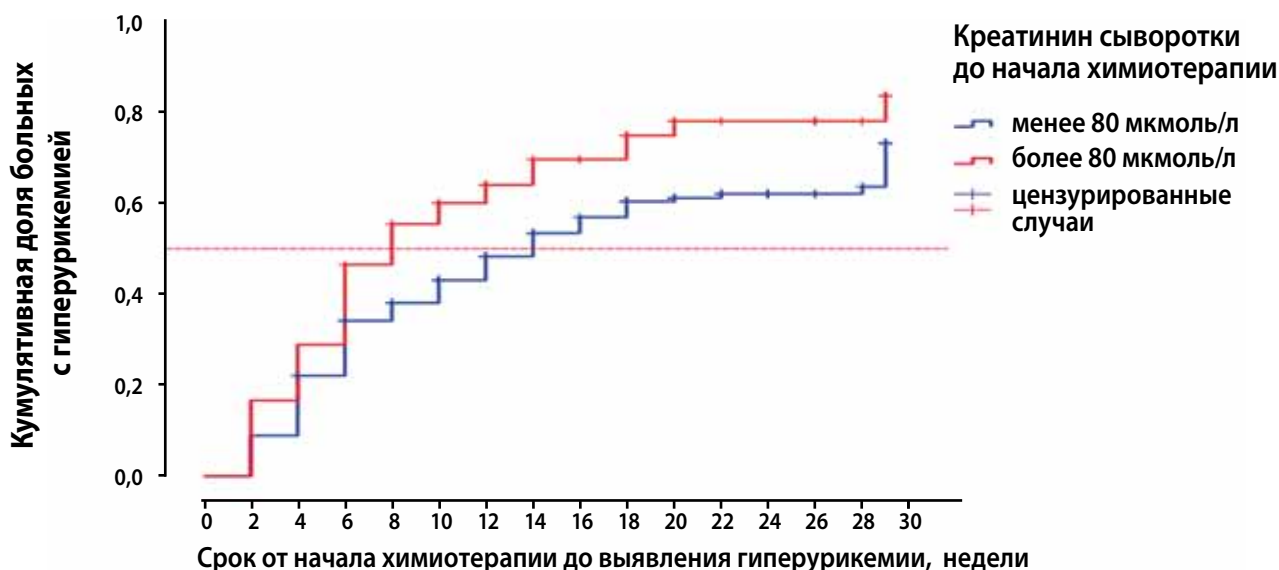


Рис. 2. Темпы развития гиперурикемии в зависимости от исходного уровня креатинина сыворотки. Горизонтальной красной линией показан порог, при котором кумулятивная доля больных с гиперурикемией достигает 50%



Рис. 3. Динамика гиперурикемии в зависимости от тактики ведения

Обсуждение

Данное исследование имеет ряд отличий от многочисленных предыдущих работ [16, 22, 27, 30]. Во-первых, объем выборки пациентов с гиперурикемией (268 чел.) был максимальным среди аналогичных исследований, самое мощное из которых включало данные 226 больных (Н. Таки с соавт., 2008). Во-вторых, критерии отбора пациентов были достаточно «мягкими», без исключения целого спектра сопутствующей патологии [1, 22, 27], что способствовало более эффективному поиску факторов риска и отвечало реальным условиям фтизиатрической практики. В-третьих, был применен подход с оценкой числа новых случаев НПР на разных сроках лечения (без анализа динамики усредненных значений МК), позволяющий оценить необходимость лабораторного контроля в разные промежутки времени.

Частота гиперурикемии и ассоциированных с ней артралгий при лечении впервые выявленных больных туберкулезом была сопоставимой с данными других исследователей [16, 17, 26, 27, 30]. Следует отметить, что у трети пациентов значения МК превышали порог 12 мг/дл; при дальнейшем нарастании повышался риск развития нефрологических осложнений. Диагностика последних была достаточно условной, не включавшей определения экскреции МК и морфологического подтверждения уратной нефропатии. Тем не менее взаимосвязь

почечного повреждения, гиперурикемии и приема пиразинамида не вызвала сомнений. Не исключено, что при отсутствии своевременного выявления и отмены препарата последствия могли быть более серьезными. В связи с этим полный отказ от мониторинга МК представляется неоправданным; даже бессимптомное повышение МК более 15 мг/дл должно рассматриваться как показание к отмене пиразинамида.

Анализ факторов риска подтвердил роль функции почек и лекарственных взаимодействий в генезе гиперурикемии. Следует учесть, что порог сывороточной концентрации креатинина 80 мкмоль/л играет ориентировочную роль; несмотря на убедительные данные регрессионного анализа, мы допускаем, что в условиях другой выборки возможно смещение этого порога. Тем не менее принцип остается прежним: чем больше креатинин и меньше скорость клубочковой фильтрации, тем выше риск гиперурикемии. Что касается лекарственного фактора, гиперурикемия указана в качестве побочного эффекта и фторхинолонов, и витамина А с не изученным до конца патогенезом [11, 19].

Как и ожидалось, риск развития артралгий и их выраженность не зависели от степени повышения МК. Впервые определены предикторы болевого синдрома – женский пол, индекс массы тела более 22 кг/м² и прием фторхинолонов. Роль гендерных особенностей не вполне ясна; остальные два

Таблица 3. Факторы риска артралгий у впервые выявленных больных туберкулезом с лекарственной гиперурикемией (n = 268)

Фактор	Число больных			Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
	всего	с гиперурикемией		ОШ	95%ДИ	p	B*	ОШ	95%ДИ	p
абс.	%									
Женский пол	133	45	33,8	2,36	1,34–4,18	0,003	0,91	2,48	1,36–4,52	0,003
ИМТ более 22 кг/м ²	107	36	33,6	1,97	1,13–3,42	0,022	0,82	2,26	1,25–4,10	0,007
Патология суставов	10	6	60,0	4,62	1,26–16,89	0,021	0,97	2,65	0,69–10,12	0,154
Прием фторхинолона	197	58	29,4	2,24	1,10–4,56	0,026	0,83	2,27	1,09–4,79	0,028

* B – коэффициент уравнения регрессии

фактора, по-видимому, увеличивают риск артралгий за счет нагрузки на суставы и дополнительного повреждения соединительной ткани.

Максимум случаев гиперурикемии зарегистрирован в течение первых 1–1,5 месяцев лечения, что согласуется с данными других работ [1, 13, 16, 27, 29]. Обращает на себя внимание значимая частота гиперурикемии через две недели противотуберкулезной химиотерапии; отсутствие лабораторного контроля в эти сроки может способствовать несвоевременной диагностике случаев высокой гиперурикемии, что особенно актуально для пациентов с нарушением функции почек.

Согласно полученным данным, отказ от любых мер коррекции будет способствовать дальнейшему нарастанию уровня МК у каждого пятого пациента с гиперурикемией (20 из 100 пациентов в данном исследовании). Показано, что консервативная тактика может быть оправдана при небольшом повышении МК (до 600 мкмоль/л) и при возможности лабораторного контроля; согласно общепринятому лечебному подходу при гиперурикемии, пациентам могут быть рекомендованы немедикаментозные методы коррекции (диета, обильное питье). Роль медикаментозных методов купирования может обсуждаться при исходно высоких показателях МК, артралгиях, прогрессировании гиперурикемии (наряду с коррекцией дозы пиразинамида) [28]; она требует дальнейшего изучения. Фактически основным методом медикаментозного снижения МК является назначение аллопуринола; несмотря на результаты рандомизированного исследования, подтвердившего эффективность и безопасность этого препарата [25], в ряде работ показана возможность его конкурентного взаимодей-

ствия с пиразинамидом, с повышением риска других НПР (в частности, гепатотоксичности), парадоксальным нарастанием уровня МК [12, 20].

Отмена пиразинамида представляется крайней мерой, оправданной при развитии выраженных артралгий и тяжелой гиперурикемии с риском поражения почек.

Заключение

Гиперурикемия является частой побочной реакцией при лечении впервые выявленных больных туберкулезом (61,6%, 95% ДИ 57,0–66,1%), у 21,7% пациентов сопровождается артралгиями, у 1,5% – признаками нефропатии. В группу риска гиперурикемии можно отнести пациентов с исходным уровнем креатинина крови выше 80 мкмоль/л, получающих одновременно пиразинамид и фторхинолоны. Во избежание тяжелой гиперурикемии таким пациентам нежелательно назначать препараты витамина А. Развития артралгий можно ожидать у пациентов с гиперурикемией, имеющих один и более факторов риска (женский пол, ИМТ более 22 кг/м², текущий прием фторхинолонов).

У пациентов, получающих пиразинамид, необходимо определять уровень МК крови до начала лечения и ежемесячно до отмены препарата; в группе риска (креатинин крови до начала лечения выше 80 мкмоль/л) необходим дополнительный контроль через две недели лечения. При бессимптомном повышении уровня МК крови до 600 мкмоль/л оправдана консервативная тактика (наблюдение, немедикаментозные меры коррекции).

Литература

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Одинец В.С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95. – № 4. – С. 31-36.
2. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Врублевская Н.И. и др. Негативные воздействия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2003. – № 4. – С. 12-15.
3. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания / приказ Минздрава России № 951 от 29 декабря 2014 г. [Электронный ресурс ГАРАНТ.РУ] URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Дата обращения 07.05.2017).
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. Изд. 3-е. – М., 2015. [Электронный ресурс] URL: <http://roftb.ru>. (Дата обращения 07.05.2017).
5. Adebisi S.A., Oluboyo P.O., Okesina A.B. Effect of drug-induced hyperuricaemia on renal function in Nigerians with pulmonary tuberculosis // *Afr. J. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 29. – N. 3-4. – P. 297-300.
6. Becker M.A. Asymptomatic hyperuricemia // *UpToDate*, 2013. [Электронный ресурс] URL: <http://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia> (Дата обращения 10.05.2017).
7. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis // *Morbidity Mortality Weekly Rep (MMWR)*. – 2003. – Vol. 52 (RR-11). – P. 1-77.
8. Cheong E., Ryu S., Lee J.Y. et al. Association between serum uric acid and cardiovascular mortality and all-cause mortality: a cohort study // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35. – Suppl 1. – S. 3-9.
9. Companion Handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: WHO, 2014. [Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf. (Дата обращения 07.05.2017).
10. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT // *Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007.* [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013).

11. Ford E.S., Choi H.K. Associations between concentrations of uric acid with concentrations of vitamin A and beta-carotene among adults in the United States // *Nutr. Res.* – 2013. – Vol. 33. – N. 12. – P. 995-1002.
12. Gerdan V., Akkoc N., Ucan E.S. et al. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricaemia // *Singapore Med. J.* – 2013. – Vol. 54. – P. 125-126.
13. Gulbay B.E., Gurkan O.U., Yildize O.A. et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1834-1842.
14. Gutman A.B., Yu T.F., Berger L. Renal function in gout. III. Estimation of tubular secretion and reabsorption of uric acid by use of pyrazinamide (pyrazinoic acid) // *Am. J. Med.* – 1969. – Vol. 47. – N. 4. – P. 575-592.
15. Harris A., Siegel L., Alloway J. Gout and hyperuricemia // *Am. Fam. Phys.* – 1999. – Vol. 59. – N. 4. – P. 925-934.
16. Inayat N., Shah R.H., Lakhair M.A., Sahito R. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide therapy in patients with pulmonary tuberculosis // *Pak. J. Chest Med.* – 2016. – Vol. 22. – N. 4. – P. 154-158.
17. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment // *Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi.* – 1999. – Vol. 37. – P. 115-118.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1-150.
19. Kumar A.K., Gurumurthy P. Disposition of uric acid upon administration of ofloxacin alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs // *Indian J. Exp. Biol.* – 2004. – Vol. 42. – N. 3. – P. 323-325.
20. Lacroix C., Guyonnaud M., Chaou C. et al. Interaction between allopurinol and pyrazinamide // *Eur. Respir. J.* – 1988. – N. 1. – P. 807-811.
21. Louthrenoo W., Hongsonkiet S., Kasitanon N. et al. Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion // *J. Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 21. – N. 7. – P. 346-348.
22. Mahantesh A., Hanumantharayappa B., Madhava R.P., Archana S.P. Effect of pyrazinamide induced hyperuricemia on patient compliance undergoing DOTS therapy for tuberculosis // *RRJPTS.* – 2014. – Vol. 2. – N. 2. – P. 12-18.
23. Pham A. Q., Doan A., Andersen M. Pyrazinamide-induced hyperuricemia // *P T.* – 2014. – Vol. 39. – N. 10. – P. 695-715.
24. Pichholiya M., Yadav A.K., Kothari N. et al. Effect of diet, body mass index, and proton pump inhibitors on antitubercular therapy-induced hyperuricemia in patients of tuberculosis // *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 6. – N. 2. – P. 158-161.
25. Pichholiya M., Yadav A.K., Luhadia S.K. et al. A comparative study of efficacy and safety of febuxostat and allopurinol in pyrazinamide-induced hyperuricemic tubercular patients // *Indian J. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 48. – N. 5. – P. 522-525.
26. Pillai A.P., Maldhure B.R., Zodpey S.P. Hyperuricemia during anti-tuberculous treatment // *Lung India.* – 1998. – N. 17. – P. 19-22.
27. Qureshi W., Hassan G., Kadri S.M. et al. Hyperuricemia and arthralgias during pyrazinamide therapy in patients with pulmonary tuberculosis // *Lab. Med.* – 2007. – Vol. 38. – N. 8. – P. 495-497.
28. Sismanlar T., Aslan A.T., Budakoglu I. Is hyperuricemia overlooked when treating pediatric tuberculosis patients with pyrazinamide? // *J. Tropical Pediatrics.* – 2015. – Vol. 61. – P. 351-356.
29. Solangi G.A., Zuberi B.F., Shaikh S., Shaikh W.M. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2004. – Vol. 14. – N. 3. – P. 136-138.
30. Taki H., Ogawa K., Murakami T., Nikai T. Epidemiological survey of hyperuricemia as an adverse reaction to antituberculous therapy with pyrazinamide // *Kekkaku.* – 2008. – Vol. 83. – N. 7. – P. 497-501.
31. Tosun A.K., Koca N.T., Karatas G.K. Acute gouty arthritis during pyrazinamide treatment: a case report // *Mod. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 14. – N. 4. – P. 306-308.

Сведения об авторах

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 269-14-10, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: d-ivanova@list.ru

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-50-10, факс + 7 (495) 785-20-82
e-mail: sebarsik@gmail.com

Рыжов Александр Михайлович – врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии и реанимации Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10,
Тел. + 7 (499) 268-00-05, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: ryzhov1941@mail.ru

ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ ЛЕГОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ В УСЛОВИЯХ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СТАЦИОНАРА

М.В. Матросов¹, А.С. Свистунова^{2,3}, Б.Д. Свистунов¹, Т.В. Удиванова¹

ENDOSCOPIC PROCEDURES IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH PULMONARY BLEEDING IN IN-PATIENT CLINIC

M.V. Matrosov, A.S. Svistunova, B.D. Svistunov, T.V. Udivanova

В статье рассмотрен опыт применения временной окклюзии бронхов поролоновым бронхообтуратором и клапанным бронхообтуратором при легочном кровотечении у 54 больных туберкулезом легких. Установлено, что использование эндоскопических методов позволяет улучшить прогноз, предотвратить развитие аспирационных пневмоний, подготовить пациента к хирургическому лечению. Показано, что при массивных кровотечениях целесообразнее использовать поролоновый бронхообтуратор, а при кровотечениях малой и средней интенсивности – клапанный бронхообтуратор.

Ключевые слова: временная окклюзия бронхов, поролоновый бронхообтуратор, клапанный бронхообтуратор, туберкулез легких, легочное кровотечение

The experience in temporary bronchoobstruction by foam rubber or valve bronchoobturator in 54 tuberculosis patients with pulmonary bleeding presented. The endoscopy methods could improve prognosis, to prevent the aspiration pneumonia and to prepare the patients for surgery. In case of massive bleeding the foam rubber bronchoobturator preferred and in mild or small cases – the valve bronchoobturator.

Keywords: temporary bronchoobstruction, foam rubber bronchoobturator, valve bronchoobturator, pulmonary tuberculosis, pulmonary bleeding

Введение

Среди осложнений, возникающих при туберкулезе, легочное кровотечение относится к числу наиболее тяжелых. Промедление с оказанием неотложной помощи при легочном кровотечении может привести к быстрой смерти больных. Летальность от этого осложнения достигает 59–80%. [1, 4]. Одним из самых тяжелых состояний является асфиксия кровью, сразу возникающая при массивных кровотечениях, если удается справиться с этим состоянием, то, как правило, развивается

гемоаспирационная пневмония. Чаще всего подобное осложнение возникает на вторые-пятые сутки после гемоаспирации и развивается в среднем в 40–45% случаев [3]. Во фтизиатрии легочное кровотечение наблюдают у больных туберкулезом легких при прогрессировании процесса. На фоне посттуберкулезных изменений могут развиваться грубые рубцовые процессы, перестройка и деформация мелких бронхиальных и легочных артерий, их разрыв ведет к легочному кровотечению. Очень редко легочное кровотечение возникает при

¹ ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва.

³ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

интрамуральных бронхолитах, соприкасающихся с кровеносным сосудом. Для временной остановки легочного кровотечения можно использовать окклюзию ветви легочной артерии специальным катетером, введенным через полости сердца. Но наличие активного туберкулеза исключает проведение окклюзии кровеносного сосуда. В прошлом бронхоскопию при легочном кровотечении считали противопоказанной. В настоящее время благодаря совершенствованию аппаратуры, техники исследования и анестезиологического пособия бронхоскопия стала важнейшим методом как диагностики, так и лечения легочных кровотечений. [2, 4, 5]. Это пока единственный способ, который позволяет осмотреть дыхательные пути и непосредственно увидеть источник кровотечения, точно установить бронх, из которого выделяется кровь.

Цель исследования

Оценить возможности эндоскопического пособия больным туберкулезом при развитии легочного кровотечения.

Материалы и методы исследования

Проанализировано 54 случая легочного кровотечения у больных туберкулезом, которые не удалось ликвидировать консервативными методами. Наблюдения проводились четыре года – с 2014 по 2017 г. Эндоскопическая помощь при кровотечениях заключалась в воздействии на источник кровотечения, если тот находится в зоне досягаемости эндоскопа, или окклюзии дренирующего бронха для прекращения поступления крови в интактные отделы бронхиального дерева.

Наиболее надежным методом защиты вентилируемого легкого от гемоаспирации является временная окклюзия бронха зоны кровотечения поролоновым бронхообтуратором или клапанным бронхоблокатором (КББ). Поролоновый обтуратор доставляется к месту локации через бронхоскоп Фриделя, клапанный бронхоблокатор устанавливают с помощью фибробронхоскопа. Временная окклюзия бронхов является как методом эндоскопической остановки легочного кровотечения, так и частью комплексного лечения; она необходима также для профилактики аспирации крови перед оперативным лечением.

Для окклюзии бронха поролоновым бронхообтуратором использовали стерильный поролон, размер которого должен быть в 2–2,5 раза больше просвета обтурируемого бронха. Чаще всего выполняли окклюзию долевого бронха, реже – сегментарного, иногда – главного бронха. Окклюзер сохраняли в бронхе 2–3 суток; за этот период больного стремились прооперировать. Однако при распространенном двустороннем процессе в легких оперативное лечение в момент кровотечения практически всегда противопоказано. В этих случаях сроки нахождения поролоновой губки в бронхе продлевали

до 4–5 суток. Кровотечение не возобновлялось более чем в 50% случаев.

Для экстренной остановки профузного легочного кровотечения мы использовали двойную блокаду бронхов, последовательно вводя поролоновый блокатор и КББ, работая при этом и жестким бронхоскопом, и фибробронхоскопом. При поднаркозной бронхоскопии, выполняемой жестким бронхоскопом, в главный бронх со стороны кровотечения устанавливали поролоновый обтуратор. Для улучшения вентиляции сначала проводили санацию интактного легкого. Далее жесткими щипцами поролоновый обтуратор смещали в промежуточный бронх. Если кровотечение происходило из верхнедолевого или среднедолевого бронха, то фибробронхоскопом в заинтересованный бронх устанавливали клапанный обтуратор нужного размера. Далее поролоновый обтуратор удаляли и проводили санацию бронхов со стороны кровотечения. Если же источник кровотечения был в нижнедолевом бронхе, то после удаления поролонового обтуратора через фибробронхоскоп в этот бронх быстро устанавливали клапанный бронхообтуратор, который мог находиться в нем 1–2 месяца. Кровотечение во всех случаях было остановлено.

Группа сравнения не была сформирована, поскольку разработанная методика является реанимационным мероприятием, которое позволяет сохранить жизнь пациента и предотвратить асфиксию.

Результаты исследования и обсуждение

Всего произведено 8 бронхоблокаций поролоновым бронхообтуратором и 46 – клапанным бронхоблокатором.

Во всех случаях поролоновые бронхоблокаторы устанавливали по поводу кровотечений при неудачных попытках консервативного лечения. В трех случаях после установки бронхоблокатора пациенты были оперированы в отсроченном порядке, у двух пациентов установка бронхообтуратора позволила избежать оперативного вмешательства, а трое были оперированы в плановом порядке.

При установке только КББ в 42 случаях (91,3%) удалось полностью остановить кровотечение, у двух больных – произвести операцию в отсроченном порядке, а еще у двух кровотечения удалось лишь приостановить, что потребовало установки поролонового бронхоблокатора.

Следует отметить, что при малой и средней интенсивности кровотечения мы сначала устанавливали КББ (рис. 1) и лишь при его неэффективности дополнительно производили бронхоблокацию поролоновым бронхообтуратором. Это связано с тем, что поролоновый бронхоблокатор устанавливается с помощью ригидного бронхоскопа и манипуляция требует наркоза, а при вводимом наркозе риск возобновления или усиления кровотечения достаточно велик.



Рис. 1. Клапанный бронхоблокатор, установленный в левом верхнедолевом бронхе (эндофото)

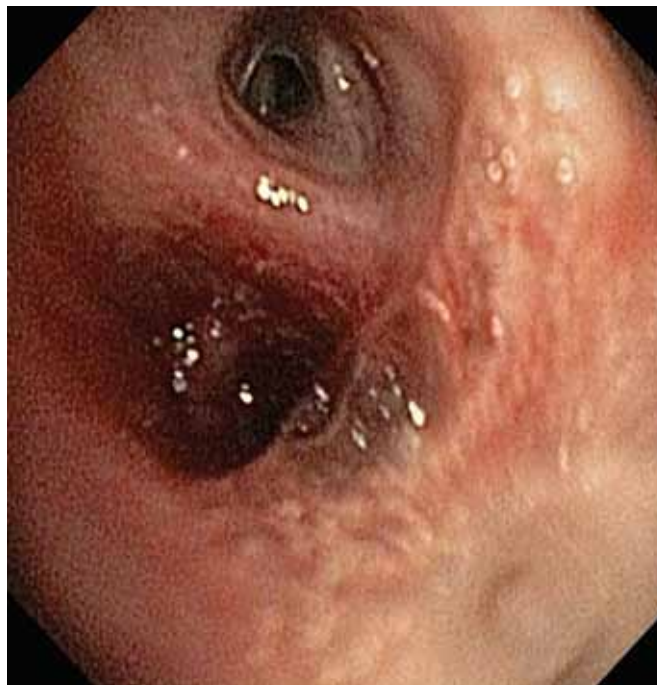


Рис. 2. Сгусток крови в левом верхнедолевом бронхе (эндофото)

По результатам наших наблюдений, процент развития гемоаспирационной пневмонии после легочного кровотечения при временной окклюзии бронха сводится к минимуму и в нашем исследовании не наблюдалось ни одного подобного случая.

К сожалению, временная окклюзия бронхов поролоновым бронхообтуратором в комплексном лечении легочного кровотечения имеет и свои недостатки. Так, длительность окклюзии бронха ограничена 14 днями. Нередкими осложнениями при этом являются разрастание грануляций в месте локализации, развитие гнойного бронхита, пневмонии. Большим достоинством другого высокотехнологичного метода – клапанной бронхоблокации – является то, что обтуратор изготовлен из резиновой смеси, индифферентной для организма человека [1]. Это позволяет увеличить длительность окклюзии до 500 и более дней и более надежно остановить легочное кровотечение. Однако при больших кровотечениях у двух больных нам не удалось добиться стойкого гемостаза. Критерием для удаления КББ чаще всего являлись стабильная остановка кровотечения либо развитие осложнений, связанных с окклюзией бронха.

Показаниями к бронхоблокации мы считаем наличие кровотечения большой интенсивности или средней интенсивности, не купирующееся консервативно в течение 1–2 суток, или малое кровотечение, не купирующееся консервативно в течение 5–7 дней (рис. 2).

По данным нашей клиники, наиболее рациональной терапией при легочном кровотечении, в случае его эффективной остановки консервативными методами, являются отсроченные оперативные вмешательства, при которых резко снижается количество послеоперационных гемоаспирационных осложнений. При массивных рецидивирующих кровотечениях эта терапия малоэффективна и может использоваться только как вспомогательный метод лечения. Это согласуется и с результатами других исследователей [1]. В целом наш клинический опыт показал, что больные с легочными кровотечениями должны госпитализироваться только в лечебные учреждения с торакальным хирургическим и реанимационным отделением при наличии эндоскопической службы.

Выводы

1. Включение эндоскопических методов в комплекс мер по остановке легочных кровотечений позволяет улучшить прогноз заболевания.
2. Использование КББ как метода остановки кровотечений является эффективным при кровотечениях малой и средней интенсивности. При массивных кровотечениях целесообразнее использовать поролоновый бронхоблокатор.

Литература

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

2. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Туровцева Ю.В. и др. Возможности нехирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 4. – С. 12-18.
3. Свистунова А.С. Внебольничная аспирационная пневмония в практике фтизиатрии // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 1. – С. 56-61.
4. Свистунов Б.Д. Перибронхиальное введение лекарственных препаратов и временная окклюзия бронхов в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 25 с.
5. Свистунов Б.Д., Свистунова А.С. Эндоскопические технологии во фтизиатрии // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 25-28.

Сведения об авторах

Матросов Максим Владимирович – заведующий отделением ГБУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», врач высшей категории

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

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

e-mail: Matrosovdok@rambler.ru

Свистунов Борис Дмитриевич – врач-эндоскопист ГБУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук, врач высшей категории

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

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

Свистунова Анна Семеновна – профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный научный сотрудник 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./факс + 7 (499) 748-03-26

e-mail swistunova.nyura@yandex.ru

Удиванова Татьяна Васильевна – врач-эндоскопист ГБУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», врач первой категории

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

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



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



ГОСУДАРСТВО, МЕДИЦИНА И ОБЩЕСТВО В БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СТОЛИЦЕ

Материалы IV Ежегодной конференции московских фтизиатров

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

В этом номере журнала мы начинаем публикацию поступивших в адрес Оргкомитета конференции тезисов, представляя вниманию читателей материалы по вопросам выявления, диагностики и клиники туберкулеза, а также медицинского образования во фтизиатрии.

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

Редакционная коллегия

ВЫЯВЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ СЛЕДСТВЕННОГО ИЗОЛЯТОРА

К.И. Аксенова^{1,2}, В.Ю. Мишин¹, А.С. Кононец¹, А.С. Кузнецова¹

Актуальность исследования

Многообразные клинические проявления туберкулеза органов дыхания требуют проведения при дифференциальной диагностике, кроме клинического обследования больного, микробиологических, лучевых, а при необходимости инструментальных, молекулярно-биологических и иммунологических методик обследования. Однако наличие самых современных методов обследования иногда не может помочь клиницисту в постановке правильного диагноза.

Цель исследования

Изучение роли микробиологических методов в дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания у лиц, содержащихся в следственных изоляторах.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе следственного изолятора (СИЗО) № 1 УФСИН России по г. Москве, на территории которого развернута многопрофильная больница, в которой имеются возможности для комплексного обследования пациентов, и бактериологическая лаборатория. В данную больницу госпитализируют пациентов из всех СИЗО г. Москвы. Материалом исследования были данные годовых отчетов отделений больницы и 133 истории болезни больных заключенных, у которых туберкулез органов дыхания был диагностирован в условиях терапевтического, хирургического и инфекционного отделений в течение 2009–2014 гг. За время наблюдения в эти стационары было госпитализировано 5504 больных в возрасте от 19 до 68 лет, мужчин было 87%. Средняя длительность пребывания больного в терапевтическом и инфекционном отделениях составила 30 дней, в хирургическом – 14 дней.

Больным, у которых на флюорограммах или рентгенограммах имелись любые изменения в легких, с целью дифференциальной диагностики туберкулеза и патологии другой этиологии выполняли обязательное исследование трех образцов мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ). Мокроту у больных собирали в соответствии с инструкциями приказа Минздрава России № 109 от 21.03.2003. Три пробы утренней

мокроты собирали в течение трех последовательных дней. Исследование мокроты проводили методами люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды.

Результаты исследования

Наиболее частыми причинами госпитализации в терапевтическое отделение были заболевания сердечно-сосудистой системы (25%), органов дыхания (13%) и желудочно-кишечного тракта (12%); в хирургическое отделение – абдоминальная патология (60%), гнойные поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки (15%) и травмы (15%); патология органов дыхания была выявлена у 3% больных. У больных инфекционного отделения основной причиной госпитализации были ВИЧ-инфекция (35,9%), вирусные гепатиты (30%) и респираторные заболевания (15%).

Туберкулез органов дыхания был выявлен у 96 (4,7%) из 2030 больных терапевтического отделения, у 24 (2,4%) из 1007 больных инфекционного и у 13 (0,5%) из 2467 больных хирургического отделения. Таким образом, у 133 (2,4%) из 5504 больных имелись трудности в установлении диагноза туберкулеза органов дыхания на начальных этапах обследования в условиях медико-санитарных частей других СИЗО.

Ведущим методом в постановке диагноза туберкулеза органов дыхания и другой патологии явился микробиологический метод. У 52 (39,1%) из 133 больных туберкулез легких был диагностирован в первую неделю госпитализации на основании обнаружения в мокроте МБТ методом бактериоскопии, что позволило быстро перевести этих больных в туберкулезное отделение. Из них у 16 больных МБТ были обнаружены в двух и более образцах мокроты, у 36 больных – в одном образце мокроты. У 36 из этих больных в последующем МБТ были обнаружены методом посева на питательных средах.

У остальных больных диагноз туберкулеза легких был установлен в более поздние сроки. У 49 (36,8%) из 133 больных МБТ в мокроте были обнаружены методом посева при отрицательных результатах бактериоскопии. У этих больных клинический диагноз туберкулеза органов дыхания удалось установить

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

² Филиал «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России, г. Москва.

через 1,5–2,5 месяца. У 32 (24,1%) из 133 больных МБТ не были обнаружены ни методом бактериоскопии, ни методом посева. Диагноз туберкулеза у этих больных был поставлен на основании отсутствия эффекта от неспецифической терапии и положительной клинической и рентгенологической динамики от пробного лечения противотуберкулезными препаратами или гистологического исследования патологического материала. Наиболее часто туберкулез органов дыхания, не подтвержденный микробиологическими методами, имел место у

пациентов инфекционного отделения. За последние два года все выявленные в инфекционном отделении случаи туберкулеза органов дыхания были у заключенных с ВИЧ-инфекцией.

Заключение

Ведущим методом в дифференциальной и ранней диагностике туберкулеза органов дыхания у заключенных является микробиологический метод исследования мокроты на наличие микобактерий туберкулеза.

Аксенова Ксения Ивановна, тел. + 7 (915) 276-63-16, e-mail: aksenova_k@mail.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА В ХОДЕ МЕДИЦИНСКОГО ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ ГРАЖДАН УКРАИНЫ, ПРИБЫВШИХ В ПОИСКАХ ВРЕМЕННОГО УБЕЖИЩА, И ИНОСТРАННЫХ ГРАЖДАН ИЗ ДРУГИХ ГОСУДАРСТВ, ПРИБЫВШИХ В РОССИЙСКУЮ ФЕДЕРАЦИЮ ПЛАНОВО С ЦЕЛЬЮ ТРУДОУСТРОЙСТВА И ПОСТОЯННОГО ПРОЖИВАНИЯ В 2014–2015 ГОДАХ

Л.Л. Балуева¹, А.И. Цветков¹, И.А. Черняев^{1,2}

Актуальность

В Свердловской области, одной из первых в стране, разработана и эффективно действует система выявления инфекционных заболеваний у иностранных граждан в ходе медицинского освидетельствования в уполномоченных лечебно-профилактических учреждениях. В 2014 г. Свердловская область была включена в число регионов Российской Федерации, которые предоставляли временное убежище гражданам Украины, вынужденно покинувшим ее юго-восточные области. Всего за 2014–2015 гг. на территорию Свердловской области в поисках убежища прибыло более 10 000 граждан Украины. Для их размещения были открыты 24 пункта временного пребывания в городах области, организовано медицинское обслуживание данной категории лиц, в том числе и специализированная противотуберкулезная помощь.

Цель исследования

Сравнить выявляемость туберкулеза среди двух различных категорий иностранных граждан, направленных на дообследование в противотуберкулезные учреждения – у граждан Украины, прибывших на территорию Свердловской области в поисках убежища или претендующих на статус беженца, и иностранных граждан, прибывших в Российскую Федерацию планово с целью трудоустройства и постоянного проживания.

Материалы и методы исследования

В исследование включены результаты обследования 2108 иностранных граждан и лиц без гражданства старше 18 лет с подозрением на туберкулез, направленных на дообследование в противотуберкулезные учреждения в 2014–2015 гг. из уполномоченных учреждений здравоохранения Свердловской области. Когорта пациентов была разделена на две группы: I группа – 152 гражданина Украины старше 18 лет, прибывших на территорию Свердловской области в поисках временного убежища и размещенных в пунктах временного пребывания, направленных на дообследование в противотуберкулезные учреждения с подозрением на туберкулез или обратившихся самостоятельно (2014 г. – 38 чел., 2015 г. – 114 чел.). Во II группу включены иностранные граждане, прибывшие в Россию из других государств, кроме Украины (1956 чел.), у которых подозрение на туберкулез было высказано в процессе медицинского освидетельствования с целью получения разрешения или патента на работу, разрешения на временное проживание, вида на жительство в Российской Федерации или российского гражданства (2014 г. – 895 чел., 2015 г. – 1061 чел.). Сравнивали частоту случаев заболевания туберкулезом, подтвержденных в противотуберкулезном учреждении на 1000 обратившихся. Полученные данные были обработаны

¹ ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург.

² ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург.

статистически с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Результаты исследования

Выявляемость туберкулеза у граждан Украины, прибывших в поисках временного убежища (I группа), в среднем за два года составила $197,4 \pm 36,8$ на 1000 дообследованных (2014 г. – $421,1 \pm 266,61$, 2015 г. – $122,8 \pm 31,91$). Показатель выявляемости туберкулеза у иностранных граждан, прибывших для трудоустройства и постоянного проживания (II группа) в среднем за два года составил $96,1 \pm 1,48$ на 1000 дообследованных (2014 г. – $87,2 \pm 2,9$, 2015 г. – $103,7 \pm 2,93$). Установлены статисти-

чески значимые различия показателей выявляемости туберкулеза между анализируемыми группами обследованных: как по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$), так и по критерию χ^2 ($p < 0,01$).

Выводы

При медицинском освидетельствовании выявляемость туберкулеза среди граждан Украины, прибывших на территорию Российской Федерации в поисках временного убежища в 2014–2015 гг., в 2,1 раза ($p < 0,05$) превышала аналогичный показатель у иностранных граждан, прибывших из других государств с целью трудоустройства и постоянного проживания за аналогичный период наблюдения.

Балуева Людмила Леонидовна, тел. + 7 (343) 257-20-14, e-mail: balueva@ptdso.ru

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ С ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

М.Х. Джурабаева, Х.У. Бабамадова, Ы.Ш. Сейтбаев

Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Актуальность исследования

Несмотря на снижение заболеваемости, и в мире, и в Республике Узбекистан эпидемиологическая обстановка по туберкулезу продолжает оставаться напряженной. Отмечается изменение структуры впервые выявленного туберкулеза легких в сторону повышения удельного веса деструктивных и бациллярных форм.

Цель исследования

Изучить медико-социальные характеристики впервые выявленных больных с деструктивными формами туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования

Проанализирован 61 больной с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, находившийся на стационарном лечении в терапевтическом отделении Городской клинической туберкулезной больницы № 1 г. Ташкента в 2015–2016 гг.

Результаты исследования

Среди обследованных мужчин было 39 (63,9%), женщин – 22 (36,1%). В возрастной структуре заболевших наибольшая доля приходилась на молодой возраст (от 20 до 39 лет – 26 чел., 42,6%), далее следовал средний возраст (от 40 до 59 лет – 23 чел., 37,7%) и старший (60 лет и более – 12 чел., 19,7%) больных. При анализе структуры деструктивного туберкулеза выявлено, что у 42 (44,3%) больных диагностирован инфильтративный туберкулез с распадом, у 10 (10,5%) – диссеминированный туберкулез в фазе распада, у 9 (9,4%) – кавернозный туберку-

лез легких. Микобактерии туберкулеза выявлены у 58 (95,1%) больных.

Общее состояние при поступлении у 12 (19,7%) больных было относительно удовлетворительным, средней тяжести – у 47 (77%), у двух больных (3,3%) – тяжелым. Сопутствующие заболевания были выявлены у 43 (70,5%) больных.

Рентгенологически в 38 (62,3%) случаях процесс был односторонним и у 23 (37,7%) – двухсторонним. Следует отметить, что в 39 (63,9%) случаях патологический процесс в легких выявлен несвоевременно из-за позднего обращения больных к врачам общей лечебной сети, причиной которого явилось преобладание социального фактора. Именно у этих пациентов туберкулезный процесс протекал с более яркой симптоматикой. Из них проявлениями выраженной степени социальной дезадаптации можно считать: злоупотребление алкоголем – у 22 (56,4%) пациентов, освобождение из мест лишения свободы – у 4 (10,2%), отсутствие постоянного места жительства – у 3 (7,7%), употребление инъекционных наркотиков – у 1 (2,6%). Наличие ВИЧ-инфекции выявлено у 6 (15,9%) пациентов. Все больные злоупотребляли курением. Отсутствие постоянного источника дохода отмечали 24 (61,5%) человека. Образовательный уровень был низок. Так, без образования было 2 (5,1%) больных, неполное среднее образование имели 6 чел. (15,3%), среднее – 11 (28,2%), среднее специальное – 17 (43,6%) и высшее – 3 (7,6%). Среди 22 больных, не имевших признаков социальной дезадаптации, туберкулезный процесс протекал с менее выраженными симптомами заболевания.

Выводы

Причинами позднего выявления в общей лечебной сети более чем у половины больных (63,9%) с деструктивными процессами явились наличие отягощенного социального анамнеза и иные проявления социальной дезадаптации. Учитывая

бациллярность этих больных, сложность прослеживания контакта с окружающими и относительная стигматизация со стороны медицинского персонала могут создать проблему в достижении цели национальной программы по борьбе с туберкулезом.

Джурабеева Мухаббат Хусановна, тел. +9 (9890) 907-75-30, e-mail: m.djurabayeva@tma.uz

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОДРОСТКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО

Е.Н. Долженко, Е.Г. Шейкис, И.В. Серегина

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

Цель исследования

Определить возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста.

Материалы и методы исследования

В 2014–2015 гг. в Рязанской области скрининг-диагностика туберкулеза у подростков проводилась с использованием АТР, обследовано 42 961 человек. Подросткам с положительными и сомнительными пробами с АТР проведено комплексное обследование, включавшее общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое обследование с преимущественным применением компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек, для девочек – органов малого таза, консультация окулиста и других узких специалистов по показаниям (невролога, гинеколога, нефролога). Всем подросткам с интервалом 6 месяцев до или после внутрикожной пробы с АТР проводили профилактическое рентгенофлюорографическое обследование. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Microsoft Office World Excel 2007.

Результаты исследования

С положительными результатами пробы с АТР выявлено 464 чел., или 1,1%, с сомнительными результатами – 66 чел., или 0,15%, и 42 431 чел. (98,75%) имели отрицательный результат.

Из всех подростков с положительными и сомнительными пробами активный туберкулез органов дыхания выявлен у троих (0,57%), а впервые выявленные посттуберкулезные изменения (мелкие кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани) обнаружены у 35 чел. (6,6%), из них на учет в IIIA группу были взяты только 14 чел., остальные имели единичные мелкие кальцинаты (до 2 мм) в легочной ткани или внутригрудных лимфоузлах.

При ретроспективном анализе первичной заболеваемости туберкулезом установлено, что двое подростков были инфици-

рованы микобактериями туберкулеза с прошлых лет и имели слабopоложительные монотонные туберкулиновые пробы, показаний для направления к фтизиатру не было. Проба с АТР у обоих проведена впервые, в связи с положительным результатом дообследованы с применением КТ, и выявлен активный туберкулез органов дыхания, на цифровых рентгенограммах органов грудной клетки изменений ранее не было. У одного подростка проба с АТР в 2014 г. была отрицательной, а в 2015 г. стала положительной. При ретроспективном просмотре цифровых рентгенограмм за 2014 и 2015 гг. патологии в легких не выявлено, изменения туберкулезного характера удалось обнаружить только на КТ.

Проведенный анализ анамнеза и результатов предшествующего обследования подростков, взятых на учет в IIIA группу диспансерного наблюдения, показал, что трое прибыли из стран ближнего зарубежья и не имели сведений о туберкулиновых пробах за последние три года, обследовались с применением АТР впервые. 11 детей были инфицированы микобактериями туберкулеза с прошлых лет, у троих из них ранее регистрировали слабopоложительные реакции Манту, к фтизиатру не направлялись. У четырех подростков в 2014 г. был положительный результат с АТР, на линейных томограммах органов грудной полости патологии не выявлено, получили в амбулаторных условиях 6-месячные профилактические курсы лечения двумя противотуберкулезными препаратами, от санаторного лечения родители отказались. В 2015 г. у них сохранился положительный результат АТР, проведено обследование с использованием КТ и выявлены посттуберкулезные изменения. Четверем подросткам по различным причинам в 2014 г. туберкулинодиагностика не проводилась, в 2015 г. на КТ органов грудной клетки, выполненной в связи с положительным результатом пробы с АТР, выявлены посттуберкулезные изменения в виде единичных кальцинатов в легочной ткани и/или внутригрудных лимфатических узлах.

Все остальные дети с положительной и сомнительной реакцией на АТР состояли под наблюдением в VI группе диспансерного учета и получали в течение 6 месяцев превентивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами.

Ретроспективный анализ подростков, взятых на учет в VI группу, показал, что 250 из них обследовали с применением АТР впервые, до этого они имели нормергические результаты пробы Манту и к фтизиатру не направлялись. У семи подростков произошла инверсия отрицательного результата пробы с АТР в положительный, остальные подростки уже ранее состояли на учете у фтизиатра по поводу положительных или сомнительных реакций на АТР, обследовались как линейными томограммами органов грудной клетки (частично 2014 г.), так и КТ (2015 г. – 100%).

Выводы

1. Положительный и/или сомнительный результат пробы с АТР требует углубленного медицинского обследования с применением КТ для выявления заболевших туберкулезом и лиц с высоким риском развития заболевания с целью проведения превентивной противотуберкулезной терапии.

2. Выявление посттуберкулезных изменений у детей подросткового возраста свидетельствует о недостаточном выявлении малых форм туберкулеза с использованием стандартной туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ) и аналоговых рентгенологических методов обследования.

3. Дети подросткового возраста с положительными результатами пробы с АТР требуют проведения контролируемой химиотерапии для предупреждения развития вторичных форм туберкулеза.

Долженко Елена Николаевна, тел. + 7 (910) 502-07-85, e-mail: Dolgenko@rokptd.ryazan.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЦР-АНАЛИЗАТОРА GENEXPERT® В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

О.А. Землянский¹, Е.Б. Тюрина²

Актуальность исследования

Несмотря на то что в Белгородской области в течение последних пяти лет сохраняется благополучная эпидемическая ситуация по туберкулезу, остается высокой доля больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. В этих условиях возрастает роль ускоренной молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, которая позволяет верифицировать диагноз и назначить больному адекватную схему лечения с учетом лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*, не дожидаясь результатов длительно проводимых рутинных бактериологических исследований.

Цель исследования

Оценить эффективность и скорость молекулярно-генетического метода обнаружения возбудителя туберкулеза с помощью автоматического ПЦР-анализатора GeneXpert® по сравнению с бактериологическим методом.

Материалы и методы исследования

В 2015 г. проводили исследования диагностического материала от больных, проходивших диагностическое обследование и/или лечение по поводу заболеваний легких в Белгородском областном ПТД. Материал исследовали молекулярно-генетическим методом с помощью автоматического ПЦР-анализатора GeneXpert®. Метод позволяет обнаружить ДНК *M. tuberculosis*

и одновременно выявить генетические маркеры устойчивости к рифампицину, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Параллельно больным проводили стандартный комплекс бактериологической диагностики туберкулеза легких: трехкратный посев мокроты на жидкие (в BACTEC™ MGIT™ 960) и плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-II с обязательной люминесцентной микроскопией мазков, тестирование на лекарственную чувствительность *M. tuberculosis* методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена.

Результаты исследования

Из 906 обследованных пациентов диагноз туберкулеза легких был установлен у 283 человек (31,2%). Бактериологическим методом удалось обнаружить *M. tuberculosis* в диагностическом материале у 194 больных из 283 (68,7%). С помощью молекулярно-генетических исследований ДНК возбудителя туберкулеза была обнаружена у 213 больных (75,3%).

МЛУ возбудителя выявлена у 53 больных (18,7%) при бактериологическом исследовании и у 11 больных (3,9%) с помощью молекулярно-генетических исследований диагностического материала.

Сроки выявления возбудителя туберкулеза и его устойчивости к рифампицину (генетический маркер МЛУ) в GeneXpert

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)» Минобрнауки России.

² ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород.

варьировали от 1 до 4 дней с момента начала обследования больного в зависимости от срока направления материала на исследование. В среднем этот показатель составил 2,3 дня.

Выводы

Молекулярно-генетический метод исследования диагностического материала с помощью автоматического ПЦР-анализатора GeneXpert® показал более высокую эффектив-

ность и скорость обнаружения возбудителя туберкулеза и его МЛУ по сравнению с бактериологическим методом. Применение данного метода, особенно в сложных диагностических случаях, позволяет обеспечить быструю этиологическую диагностику и адекватную терапию туберкулеза легких, что в свою очередь ведет к значительному сокращению сроков лечения.

Тюрина Елена Борисовна, тел. + 7(910) 220-47-02, e-mail: irida29@mail.ru

РЕАКЦИЯ КОЖИ НА ТУБЕРКУЛИН И АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ У ГОРНОРАБОЧИХ С РАЗНЫМ ПЫЛЕВЫМ СТАЖЕМ

Ю.И. Лебедев

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность исследования

Известно фиброгенное воздействие производственной пыли на организм рабочих пылеопасных профессий, которое повышает риск силикотуберкулеза по мере увеличения «пылевого» стажа. Малоизученным остается влияние силикатной пыли на показатели dormantной туберкулезной инфекции у этой категории лиц.

Цель исследования

Оценить показатели чувствительности кожи к туберкулину и аллергену туберкулезному рекомбинантному (АТР) у рабочих горнорудных карьеров в зависимости от длительности пылевого стажа.

Материалы и методы исследования

После получения информированного согласия обследовано 120 горнорабочих мужского пола в возрасте от 45 до 60 лет, инфицированных *M. tuberculosis* и имеющих разный стаж работы в условиях повышенной запыленности. Обследованные составили три группы по 40 чел., идентичных по возрасту. В I группу включены имевшие стаж работы в условиях запыленности 5 лет, во II группу – 10 лет, в III группу – 15 лет. Активного туберкулеза легких и других заболеваний в ходе обследования не обнаружено. В контрольную группу вошли 64 здоровых человека, работающих на производствах горнорудной промышленности, но не имеющих контакта с производственной пылью. Обследование выполнено в объеме клинического минимума на туберкулез, включая пробу Манту с 2 ТЕ и пробу с АТР (препарат Диаскин-тест®). Оценивали также устойчивость лейкоцитов к туберкулину, включая его протективный эффект (а.с. № RU 1673061), и определяли напряжение кислорода в области туберкулиновой папулы (а.с. № RU 1215657). Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных программ STATISTICA.

Результаты исследования

Средние показатели пробы Манту с 2 ТЕ в группах наблюдения существенно не различались. Установлено достоверное снижение средних сравнительных показателей напряжения кислорода в области туберкулиновой папулы по мере увеличения пылевого стажа (соответственно, $21,0 \pm 1,6\%$ и $39,0 \pm 1,3\%$ в I и III группах ($p < 0,05$). По результатам пробы с АТР обнаружено повышение чувствительности кожи к белкам CFP10-ESAT6 во II и особенно в III группе наблюдения. Средние размеры папулы составили, соответственно, $9,0 \pm 1,2$ мм и $15,0 \pm 1,3$ мм, что выше среднего аналогичного показателя в группе контроля ($6,0 \pm 0,2$ мм, $p < 0,05$).

Количество больных с протективным эффектом туберкулина (ПЭТ) увеличилось по сравнению с группой контроля в I и II группах, но снизилось в III группе (соответственно, $15,0 \pm 1,3\%$, $21,0 \pm 1,5\%$ и $10,0 \pm 1,6\%$, $p \leq 0,05$).

Полученные результаты показывают, что вдыхание силикатной пыли в условиях горнорудного производства приводит к изменениям совокупного результата показателей реакции кожи на туберкулин и на АТР. По нашему мнению, силикатная пыль, попадая во внутригрудные лимфоузлы, довольно рано активизирует dormantную туберкулезную инфекцию. Это соответствует экспериментальным данным о более выраженном гранулематозном влиянии совместного применения диоксида кремния и микобактерий БЦЖ по сравнению с их изолированным введением в организм. При этом отмечается повышение, а затем снижение ПЭТ на лейкоциты периферической крови. Возможно, ПЭТ в течение первых 5–10 лет пылевого стажа является свидетельством сдерживания деструктивного воздействия пыли на кониофаги, что препятствует распространению силикотуберкулеза на другие органы. Известно, что на первых этапах силикотуберкулез локализуется преимущественно в легких и редко

сопровождается генерализацией. По мере возрастания пылевого стажа снижается напряжение кислорода в области туберкулиновой папулы, что является одним из свидетельств усиления механизмов антиоксидантной защиты в ответ на деструкцию клеток и прогрессирование dormantной туберкулезной инфекции.

Выводы

1. Вдыхание силикатной пыли сначала усиливает показатели протективного эффекта туберкулина на лейкоциты периферической крови, а затем снижает их по принципу обратной корреляции ($r = -0,45$).

2. Между показателями напряжения кислорода в области туберкулиновой папулы ($r = +0,34$) и результатами пробы с АТР ($r = +0,40$) установлена слабая положительная связь.

3. Показатели напряжения кислорода в области туберкулиновой папулы, результаты пробы с АТР и протективный эффект туберкулина могут служить дополнительными критериями состояния dormantной туберкулезной инфекции у здоровых рабочих пылеопасных профессий.

Лебедев Юрий Иванович, тел. + 7 (910) 213-53-25, e-mail: as.prof.lebedev@gmail.com

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ФЛЮОРОГРАФИЧЕСКИХ ОСМОТРАХ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В 2014–2015 ГОДАХ

*Т.И. Малыхина, Д.С. Стародубов, А.А. Амельченко
ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород*

Цель исследования

Провести сравнительный анализ эффективности выявления туберкулеза при флюорографических осмотрах различных групп среди взрослого населения.

Материалы и методы исследования

В соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.2.3114-13) «Профилактика туберкулеза», в Белгородской области организована региональная система мониторинга и управления объемами и качеством профилактических осмотров населения на туберкулез на основе персонализированного учета. Для ее реализации были разработаны и внедрены авторские унифицированные формы планирования, учета, отчетности и оценки эффективности флюорографических осмотров взрослого населения (старше 17 лет) в ежемесячном, квартальном и годовом вариантах в медицинских организациях области всех уровней. В соответствии с эпидемиологическим риском по туберкулезу были выделены четыре группы населения: I группа – подлежащие флюорографическим осмотрам 1 раз в 2 года, II группа – подлежащие флюорографическим осмотрам 2 раза в год, III группа – подлежащие флюорографическим осмотрам 1 раз в год, IV группа – подлежащие осмотрам во внеочередном порядке. Внедрение унифицированных форм мониторинга выявления туберкулеза позволило проводить углубленный анализ эффективности проведения флюорографических осмотров в вышеуказанных группах населения с разной кратностью обследования во всех медицинских организациях и области в целом.

Результаты исследования

В 2015 г. показатель выявляемости туберкулеза на 1000 осмотренных среди всех четырех групп населения составил 0,25 (2014 г. – 0,25). Тенденция снижения показателя выявляемости на 1000 осмотренных ежегодно сохраняется, что ставит под сомнение целесообразность (как медицинскую, так и экономическую) проведения такого массового обследования среди взрослого населения. Анализируя показатель выявляемости в каждой из вышеуказанных групп взрослого населения, можно констатировать следующее. Показатель выявляемости туберкулеза в I группе (подлежащие флюорографическим осмотрам 1 раз в 2 года) в 2015 г. составил 0,82 (2014 г. – 1,3). Во II группе (подлежащие флюорографическим осмотрам 2 раза в год) показатель выявляемости составил 0,5 (2014 г. – 0,1). В III группе (подлежащие флюорографическим осмотрам 1 раз в год) показатель выявляемости составил 0,1 (2014 г. – 0,03). В IV группе среди населения, подлежащего осмотрам во внеочередном порядке, показатель выявляемости составил 0,5 на 1000 осмотренных лиц (2014 г. – 0). Из общего числа больных туберкулезом, выявленных в 2015 г. (227 чел.), более половины (118 чел., или 52,0%) выявлены среди групп взрослого населения, подлежащих осмотрам 1 раз в 2 года.

Выводы

1. Унифицированные многофункциональные формы планирования, учета, отчетности и эффективности профилактических осмотров населения на туберкулез обеспечивают устойчивое функционирование территориальной программы

мониторинга и управления объемами и качеством профилактических осмотров взрослого населения на туберкулез в лобной медицинской организации и области в целом.

2. Оперативный ежемесячный мониторинг выявления туберкулеза позволяет влиять на качество проводимых флюорографических осмотров различных групп среди взрослого населения в медицинских организациях области.

3. Ежеквартальный анализ планирования и учета осмотров различных групп населения по эпидемиологическим показателям с учетом их социально-профессионального состава позволяет проводить градацию по их объемам и эффективности, своевременно принимать соответствующие управленческие решения.

4. Несмотря на то что в СП 3.1.2.3114-13 приоритет отдается осмотру групп населения по эпидемиологическим показателям (2 раза в год, 1 раз в год, внеочередному), среди групп населения, подлежащих осмотру 1 раз в 2 года, при их незна-

чительной доле (15–20%) среди всего подлежащего осмотрам населения, выявляемость туберкулеза более чем в три раза превышает среднюю выявляемость по региону (0,8 и 0,25 на 1000 осмотренных, соответственно), что необходимо учитывать в организации эффективной работы медицинских организаций области (экономическая целесообразность, медицинская необходимость).

5. Планирование, организация, учет, отчетность и контроль эффективности осмотров взрослого населения должны проводиться в обязательном порядке медицинскими организациями всех уровней после ежегодного уточнения фактической численности населения (работающего, неработающего), его возрастного и профессионального состава, групп по эпидемиологическим показателям, анализа данных индивидуальных учетных форм и других медицинских документов, содержащих сведения о проведенных обследованиях.

Малыхина Тамара Ивановна, тел. +7 (910) 223-20-96, e-mail: omo-optd@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Л.И. Мордовская, С.Д. Алексеева, Н.Р. Парникова

ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», г. Якутск

Актуальность исследования

Эффективное применение современных схем лечения туберкулеза затруднено селекцией и циркуляцией гипервирулентных мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis* (МБТ), устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам, рифампицину и изониазиду. Исследования показали, что большинство таких штаммов принадлежит к генетическому семейству *Beijing*. Следовательно, выявление штаммов этого генотипа является важной составляющей диагностики туберкулеза и имеет существенное значение для выбора адекватного лечения.

Материалы и методы исследования

Проведено определение генотипов *Beijing* и *non-Beijing* МБТ у 473 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с установленным бактериовыделением, в т.ч. у 428 (90,5%) больных активным туберкулезом легких и у 45 (9,5%) пациентов с туберкулезом внелегочной локализации, находившихся на стационарном лечении в ГБУ Республики Саха (Якутия) НПЦ «Фтизиатрия». Мужчины составили 62,0% (293 чел.), женщины – 38,0% (180 чел.), жителей г. Якутска было 61,5% (291 чел.), 38,5% (182 чел.) проживали в улусах Республики Саха (Якутия). Впервые выявленных больных было 36,8% (174 чел.)

Клинические формы туберкулеза органов дыхания были представлены преимущественно инфильтративным (260 чел.,

55,0%) и диссеминированным туберкулезом (76 чел., 16,0%). Другие формы туберкулеза диагностированы у значительно меньшего числа больных: очаговый туберкулез – у 36 (8,0%), казеозная пневмония – у 11 (2,3%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких – у 12 (2,5%), экссудативный плеврит туберкулезной этиологии – у 11 (2,3%), туберкулема – у 19 (4,0%), милиарный туберкулез – у 2 (0,4%). Выделение, обнаружение и количественное определение ДНК *M. tuberculosis complex* в образцах мокроты и операционном материале проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» (ЗАО «Синтол», Россия). У всех пациентов определяли лекарственную устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду методом ПЦР-РВ с помощью набора реагентов «Амплитуб-МЛУ-РВ». Для определения генотипа *Beijing* МБТ методом ПЦР-РВ использовали набор «Амплитуб-*Beijing*» (ЗАО «Синтол», Россия).

Результаты исследования

Генотип *Beijing* МБТ методом ПЦР-РВ обнаружен у 296 (62,6%) больных: у 272 (92,0%) человек из числа пациентов с туберкулезом органов дыхания и у 24 (8,0%) – из числа больных с туберкулезом внелегочной локализации. У 56 (20,6%) больных туберкулезом органов дыхания установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ, у 48 (17,6%) больных –

лекарственная устойчивость (ЛУ) иного спектра, у 119 (43,8%) больных с генотипом *Beijing* чувствительность к рифампицину и изониазиду была сохранена, а у 49 (18,0%) пациентов чувствительность к антибиотикам не определена, т.к. количество ДНК МБТ было недостаточным для постановки теста на лекарственную чувствительность. МЛУ МБТ выявлена у 8 (33,3%) пациентов с туберкулезом внелегочной локализации, ЛУ иного спектра – у 7 (29,2%), и у 9 (37,5%) больных чувствительность к рифампицину и изониазиду была сохранена.

Среди 187 пациентов из г. Якутска с генотипом *Beijing* МБТ МЛУ выявлена у 37 (19,8%), ЛУ иного спектра – у 33 (17,6%), а сохраненная лекарственная чувствительность (ЛЧ) – у 83 (44,4%) больных. Из 109 сельских больных туберкулезом МЛУ обнаружена у 27 (24,8%), ЛУ – у 24 (22,0%), ЛЧ – у 45 (41,8%).

Генотип *non-Beijing* МБТ был определен у 177 (39,1%) чел.: у 159 (89,8%) больных с туберкулезом органов дыхания и 18 (10,2%) пациентов с туберкулезом внелегочной локализации. ЛУ МБТ выявлена у 31 (17,6%) больного, в т.ч. у 3 (16,7%) пациентов с внелегочным туберкулезом. МЛУ установлена

у 27 (15,2%) пациентов, в т.ч. у одного больного с внелегочным туберкулезом. ЛЧ сохранена у 110 (62,1%) пациентов с туберкулезом органов дыхания и внелегочной локализации.

Генотип *non-Beijing* был обнаружен у 35,7% (104 из 291 чел.) больных из числа жителей г. Якутска и у 40,1% (73 из 182 чел.) из числа сельских жителей. Среди городских жителей МЛУ была выявлена у 12,5% (13 чел.), ЛУ – у 25,0% (26 чел.), ЛЧ – у 58,7% (61 чел.); среди сельских жителей, соответственно, в 19,2% (14 чел.), в 6,8% (5 чел.) и в 67,1,2% (49 чел.) случаев. У 9 пациентов было единичное число МБТ, поэтому невозможно было определить ЛЧ к противотуберкулезным препаратам.

Выводы

Среди штаммов МБТ, выделенных от обследованных больных туберкулезом, преобладали штаммы генетического семейства *Beijing* (62,6%). Установлен достоверно высокий уровень МЛУ (20,6%) у МБТ с генотипом *Beijing* по сравнению с генотипами *non-Beijing* (15,2%). Доля больных из сельской местности с МЛУМБТ больше, чем больных из г. Якутска.

Мордовская Лариса Ивановна, тел. + 7 (914) 272-42-69, e-mail: limordovskaya@mail.ru

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НОВОГО БИОЧИПОВОГО ТЕСТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Е.Ю. Носова, А.А. Хахалина, М.А. Краснова, К.Ю. Галкина, С.Г. Сафонова

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

Актуальность исследования

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации, главной проблемой становится нарастание лекарственной устойчивости (ЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (ПТП). Исследования последних лет в области изучения механизмов формирования ЛУ показали, что это длительный адаптивный процесс с вовлечением все новых мутаций в известных генах-мишенях, или новых бактериальных генов, или межгенных регионов. Так, устойчивость к фторхинолонам (Fq) у 7% штаммов МБТ связана с мутациями в гене *gyrB*, а низкий уровень устойчивости возбудителя к канамицину (К) коррелирует с мутациями в промоторной области гена *eis*.

В рамках научно-исследовательской работы для определения мутаций в генах *gyrB* и *eis* МБТ в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) разработаны две модификации метода конформационного полиморфизма длин одноцепочечных фрагментов («М-SSCP»). Полученные данные анализа мутаций в исследуемых генах с

помощью «М-SSCP», а также секвенирования были использованы в разработке тест-системы «ТБ-ТЕСТ», основанной на технологии гидрогелевых биочипов в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН.

Материалы и методы исследования

С помощью нового «ТБ-ТЕСТ» было исследовано 259 образцов ДНК МБТ, выделенных из клинических изолятов МБТ и ранее охарактеризованных с помощью «ТБ-БИОЧИП» на наличие генетических детерминант устойчивости к рифампицину (R) и/или изониазиду (H). Изоляты были выделены в жидкой среде *Middlebrook 7H9* с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD) из диагностического материала 93 впервые выявленных больных, 23 пациентов с рецидивом заболевания и 143 – из контингентов, находившихся на лечении в МНПЦБТ.

Результаты исследования

В 24 образцах ДНК МБТ мутации, связанные с ЛУ к H, R, Fq, E и аминогликозидам, не обнаружены, что полностью совпало с результатами микробиологического исследования в BACTEC™ MGIT™ 960. В остальных 235 образцах были выявлены те или

иные мутации. Генетические детерминанты множественной ЛУ (МЛУ) определены в 115 из 235 образцов (48,9%), широкой ЛУ – в 108 (46,0%), монорезистентности к R – в одном (0,4%), только к H – в восьми (3,4%) и полирезистентности – в трех (1,3%). Наибольшие расхождения между результатами «ТБ-ТЕСТ» и ВАСТЕС™MGIT™ 960 отмечены для монорезистентных к H и полирезистентных изолятов, что связано с выявлением в девяти (3,8%) образцах ДНК с маркерами ЛУ к H в гене *groV* мутаций D516Y, L511P, L533P, H526L и H526N. Данные замены приводят к низкому уровню устойчивости и определяются как чувствительные к R в ВАСТЕС™ MGIT™ 960, но устойчивые на плотной среде Левенштейна-Йенсена. Среди всех мутаций, связанных с устойчивостью МБТ к R, наиболее часто встречаемой была замена S531L, выявленная в 81% изолятов и связанная с высоким уровнем резистентности. Среди устойчивых к H – S315T, выявленная в 72% МБТ с высоким уровнем устойчивости к препарату. Генетические детерминанты устойчивости к Fq определены в 140 из 235 (59,6%) образцов, в то время как к АГ – в 157 (66,8%). Высокий уровень устойчивости МБТ к Fq (57,2%) связан с мутациями в 94 кодоне (D94G, N, Y, H и G88C), а также с двойными в *gyrA* или в двух генах, а низкий и/или пограничный (20,7%) – с заменами в *gyrA* D94A, V, H70A и *gyrB* D500H, N538K, E540D. В 47,8% изолятов выявлена замена в *rrs* a1401g, приводящая к перекрестной устойчивости с высоким уровнем к обоим аминогликозидам. Мутации в гене *eis*

(50,9%) связаны с низким и/или пограничным уровнем устойчивости только к K.

Также «ТБ-ТЕСТ» позволяет проводить генотипирование штаммов МБТ, которое имеет большое значение для эпидемиологического мониторинга. Согласно полученным данным, среди изолятов преобладали МБТ с генотипом *Beijing* – 212 из 259 (81,9%), из которых 76 (35,8%) относились к генотипу VO/W148. МБТ с генотипом *LAM* принадлежали 20 (7,7%), к *Ural* – 10 (3,9%), 12 (4,6%) – к европейско-американской линии и 5 (1,9%) относились к *Haarlem*. Изоляты с генотипом *Beijing* преобладали среди МБТ с МЛУ и ШЛУ.

Выводы

Результаты молекулярно-генетического исследования, основным преимуществом которых является скорость их получения, являются достоверной и важной информацией для быстрого выбора режима химиотерапии. Применение нового молекулярно-генетического теста «ТБ-ТЕСТ», по сравнению с предыдущими версиями тест-систем гибридного анализа, позволяет дополнительно проводить анализ генов *gyrB* (устойчивость к Fq), *eis* (устойчивость к K), значительно повышая корреляцию с фенотипическим определением ЛУ МБТ к этим препаратам. Одновременное генотипирование устойчивых штаммов позволяет осуществлять динамическое наблюдение путей их распространения.

Носова Елена Юрьевна, + 7 (495) 603-30-33, e-mail: rna68@rambler.ru

НАБЛЮДЕНИЕ СЕМЕЙНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

С.В. Пантелеева

ГБУ Рязанской области «Сапожковская ЦРБ», Рязанская область, Сапожковский район, г. Сапожок

Цель исследования

Подтверждение значимости наследования восприимчивости к туберкулезу при наличии в семье родственников с различными формами заболевания.

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе архивных статистических данных туберкулезного кабинета ГБУ РО «Сапожковская ЦРБ» за период с 1980 по 2014 годы.

Результаты исследования

На протяжении 35 лет на учете у фтизиатра ГБУ РО «Сапожковская ЦРБ» состоят члены четырех поколений одной семьи, постоянно проживающей на территории района.

Отец семейства – АВХ, 1937 года рождения, наблюдался более 10 лет по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза с бактериовыделением, умер от туберкулеза в 1984 г. Его супруга – ААХ, 1940 года рождения, состояла под наблюдением как контактировавшая с больным туберкулезом мужем, обследовалась в соответствии с действующими нормативными

документами. У супружеской пары родилось девять детей (второе поколение), из них пять (56%) заболели туберкулезом. Все лица второго поколения курили, треть из них злоупотребляли спиртными напитками, у четверых имелись указания на пребывание в местах заключения. Все девять человек имели низкий образовательный уровень (4–9 классов средней общеобразовательной школы) и неудовлетворительное материальное положение.

Третье поколение семьи представлено 30 внуками, из них 22 (73%) курили, семеро (23%) злоупотребляли алкоголем, 83% имели полное или неполное среднее образование, один (3%) – пребывал в местах заключения. Три человека – 10% из третьего поколения – заболели туберкулезом. Все заболевшие имели контакт с больными туберкулезом родственниками, проходили обследование по контакту с больными, но от проводимых профилактических мероприятий уклонялись. Шесть человек (20%) из числа третьего поколения семьи проходили оздоровление на базе санатория памяти В.И. Ленина в

пос. Солотча (Рязанская обл.). Из заболевших туберкулезом у двух был диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и у одного – фиброзно-кавернозный туберкулез легких с бактериовыделением и выявлена множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

Четвертое поколение представлено 39 правнуками, из них заболели туберкулезом 10,3% – четыре человека, все дети одной матери из третьего поколения семьи. Один ее ребенок в возрасте до трех лет умер от туберкулезного менингита, у трех детей выявлен туберкулез внутригрудных лимфоузлов.

Выводы

Проведенные архивные изыскания выявили, что из потомков пациента во втором поколении заболели 56%, в третьем и четвертом поколениях – по 10% от общей численности каждого поколения, что подтверждает актуальность наследования восприимчивости к заболеванию туберкулезом в семьях с большим количеством заболевших.

Пантелеева Светлана Викторовна, тел. + 7 (910) 903-43-68, e-mail: pant.svetlana2013@yandex.ru

ВИДЕОТОРАКОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*В.К. Полянский, О.В. Кузьмин, А.В. Лятошинский, А.Е. Левченко, М.В. Фролова
Филиал № 2 ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России,
Московская область, г. Пушкино*

Актуальность исследования

В последние годы в торакальной хирургии наметилась тенденция применения мини-инвазивных методов хирургического лечения с использованием видеоторакоскопии.

Цель исследования

Определить возможности видеоторакоскопии и видеоассистированных торакаскопических операций в диагностике и лечении больных туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы исследования

При операциях применяли видеоторакоскопические стойки с прямой и боковой оптикой диаметром 8,10 и 9,12 мм. Достаточно высокая стоимость эндостеплеров и расходных материалов к ним заставила искать менее дорогой способ видеоторакоскопических оперативных вмешательств. Был применен мини-доступ с видеоподдержкой, позволяющий использовать отечественные сшивающие аппараты.

Из 380 торакальных операций по поводу различных клинических форм туберкулеза легких у 125 (32,9%) больных выполнены видеоассистированные торакаскопические (ВАТС) операции: у 113 чел. (90,4%) – сегментарные резекции, в т.ч. по поводу туберкулем – у 94 (75,2%), кавернозного туберкулеза – у 11 (8,8%), доброкачественных новообразований – у 8 (6,4%), одна лобэктомия по поводу рака легкого (0,8%), а также биопсии плевры (у 8 чел., 6,4%) и биопсии легкого с видеоторакокаустикой (у 3 чел., 2,4%). Биопсии легкого выполняли для диагностики диссеминированных процессов неясной этиологии, биопсии плевры – для диагностики и дифференциальной диагностики характера плевральных выпотов. Возраст больных был в пределах от 18 до 54 лет. Сроки проявлений заболевания составляли от двух до 10 месяцев. Все ВАТС-операции произво-

дили под общим обезболиванием с отдельной искусственной вентиляцией легких. До операции искусственный пневмоторакс не накладывали.

Диагностическую видеоторакоскопию проводили как под наркозом, так и при сочетании местной инфильтрационной анестезии и проводниковой межреберной, причем анестезировали не только межреберья, где устанавливали торакопорт, но и межреберья, в проекции которых предполагали биопсию плевры. Место введения торакопорта помечали заранее по результатам рентгенологического и ультразвукового исследований. Вхождение в плевральную полость проводили под визуальным и пальпаторным контролем. После установки первого торакопорта максимально аспирировали плевральную жидкость, визуально проводили ревизию плевральной полости, затем устанавливали второй торакопорт. Применение двух торакопортов обеспечивало лучший визуальный контроль плевральной полости и выбор информативного для биопсии участка плевры с одномоментной электрокоагуляцией.

При сегментарных ВАТС-резекциях легких боковую торакотомию выполняли в V межреберье по среднеподмышечной линии на протяжении 4–5 см. В рану вводили видеоторакоскоп, проводили осмотр плевральной полости и выбирали место для введения торакопорта, через который вводили видеоторакоскоп, а торакотомную рану разводили ранорасширителем. Под контролем видеоторакоскопа выделяли легкое из сращений. Через эту же рану вводили электронож для пересечения сращений. После выделения легкого, подводя окончатый зажимом различные отделы легкого к ране, проводили тщательное пальпаторное обследование легочной ткани и структур корня пораженной части легкого двумя

введенными в рану пальцами. Пораженный сегмент легкого брали окончатый зажимом, подтягивали к ране и накладывали отечественный швизающий аппарат по границе с непораженными сегментами, отсекали скальпелем и удаляли через торакальную рану. Плевральную полость дренировали двумя хлорвиниловыми дренажами диаметром 6 мм, верхний из которых проводили через торакопорт и фиксировали в куполешвом за плевру. Второй вводили в плевральную полость в VI межреберье по заднеподмышечной линии и направляли кзади. Послеоперационную рану после VATC-резекции ушивали послойно. Осложнений после VATC-операций не было.

Выводы

Наш опыт проведения видеоторакоскопии и VATC-операций у больных туберкулезом органов дыхания позволяет утверждать, что операции по поводу ограниченных туберкулезных процессов целесообразно проводить с видеоподдержкой в виде VATC-резекций, при плевритах неясной этиологии – в виде видеоторакоскопии с биопсией плевры. Возможности современной видеоторакоскопической хирургии позволяют эффективно диагностировать и лечить больных с различной туберкулезной патологией, которую не удается или невозможно ликвидировать методами консервативной терапии.

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

ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова

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

Минздрава России, г. Саратов

Актуальность исследования

На территории России в настоящее время отмечается рост уровня заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Эпидемиологическая ситуация в каждом конкретном регионе может зависеть от инфицирования пациентов различными генотипами *M. tuberculosis* (МБТ), обладающими разной вирулентностью и трансмиссивностью. В этой связи большое значение имеет изучение географических особенностей распространения различных штаммов МБТ, имеющих природную лекарственную устойчивость (ЛУ) к основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину (МЛУ), в том числе и в сочетании с другими препаратами (аминогликозидами или капреомицином и фторхинолонами – ШЛУ).

Цель исследования

Идентификация и генотипирование изолятов МБТ, полученных от больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ, с использованием молекулярно-генетического метода (сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе).

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 больных активным, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких (91,7%), постоянных жителей Саратовской области. Среди них выявлено 34 (28,3%) пациента (мужчин – 27, 79,4%, женщин – 7, 20,6%), у которых методом посева на твердые и жидкие (ВАСТЕС™ MGIT™ 960)

питательные среды выделены МБТ с МЛУ и ШЛУ. У всех пациентов проводили сполиготипирование МБТ в образцах мокроты методом гибридизации на биологическом микрочипе с использованием набора реагентов СПОЛИГО-БИОЧИП (ООО «Биочип-ИМБ», г. Москва). Результаты реакции учитывали с помощью аппаратно-программного комплекса «Чип-детектор-01» и специальной программы ImaGeWare®, позволяющей проводить сравнение сполиготипа с профилем сполиготипирования базы данных SpolDB4 (http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_myco.html). Анализ генетического разнообразия штаммов *M. tuberculosis* проводили у данной категории пациентов с МЛУ.

Результаты исследования

При типировании ДНК *M. tuberculosis*, выделенной из клинических образцов мокроты больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ, было выявлено восемь генетических семейств МБТ (*Beijing*, *Beijing-like*, *Haarlem 3*, *Haarlem 4*, *Ural*, *T1*, *T2*, *Microti*).

Преобладающим по частоте кластером были МБТ семейства *Beijing*, которые составили в данной выборке 41,2% (14 образцов). Аллельный профиль штаммов этого семейства был представлен следующим образом: тип штамма 1 – семь (50%), типы штаммов 269, 190, 621, 924, 265 – по одному и 255 – два (5,9%) образца. Известно, что МБТ семейства *Beijing* отличаются высокой вирулентностью, трансмиссивностью, быстротой размножения в макрофагах и способностью обходить иммунные

механизмы защиты при вакцинации БЦЖ. Обращает на себя внимание значительная однородность и преобладание в данном кластере МБТ семейства *Beijing* типа 1, что свидетельствует об их недавней трансмиссии на территории Саратовской области.

Вторыми по частоте встречаемости были МБТ семейства *Haarlem* – 9 (26,5%), включая *Haarlem* 4 у шести (16,7%) человек. Распределение штаммов внутри генетического семейства *Haarlem* отличалось большой гетерогенностью (по одному образцу – тип штамма 398, 1462, 1134, 1458, и два образца типа 1172), что может указывать на то, что данные изоляты распространились и циркулируют на этой территории достаточно давно. У четырех (11,8%) пациентов был выявлен неполный профиль *Beijing* в виде усеченного генотипа, в котором отсутствовали отдельные спейсеры, эти профили были определены

как *Beijing-like* (подобные). В единичных случаях встречались МБТ семейства *T1, T2* – у четырех больных (11,8%) и *Microti* – у трех (8,8%).

Выводы

1. У пациентов с МЛУ и ШЛУ-туберкулезом, проживающих на территории Саратовской области, встречаются МБТ разных генетических семейств, но доминирующим штаммом являются микобактерии семейства *Beijing* – 41,2%.

2. Микобактерии семейства *Beijing* в указанной выборке отличались большой гомогенностью и превалированием типа штамма 1 (50%), что предположительно может свидетельствовать об их недавней трансмиссии на территории Саратовской области. Полученные данные указывают на необходимость улучшения инфекционного контроля для ограничения передачи высокорезистентных штаммов МБТ.

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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

М.И. Сахелашвили, О.И. Сахелашвили-Биль

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Республика Украина, г. Львов

Цель исследования

Изучение особенностей течения и лечения туберкулеза у беременных женщин, выделяющих лекарственно-чувствительные и лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза (МБТ).

Материалы и методы исследования

Обследована 61 беременная женщина с активным туберкулезом легких. Больным проводили исследование мокроты на наличие МБТ путем прямой бактериоскопии и посева материала на среду Левенштейна-Йенсена и в системе BACTEC™ MGIT™ 960, а также определение лекарственной чувствительности МБТ молекулярно-генетическим методом и методом абсолютных концентраций. В зависимости от лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ больные были разделены на группы: контрольная – 41 женщина с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких и 20 пациенток с лекарственно-устойчивым – основная группа.

Результаты исследования

Большинство женщин контрольной группы составили возрастную группу от 19 до 30 лет (87,8%). В основной группе в 2,9 раза чаще преобладали лица старше 30 лет. У всех женщин контрольной группы туберкулез легких диагностирован во время беременности, в основной группе – у 35,0% во время беременности, а у 65,0% – до ее начала.

Среди лиц основной группы первичную лекарственную устойчивость МБТ выявили у 40,0% (8 чел.), вторичную – у 60,0% (12 чел.). Монорезистентность штаммов МБТ к рифампицину установлена у 5,0% больных, полирезистентность – у 15,0%, множественная лекарственная устойчивость – у 60,0% и широкая лекарственная устойчивость – у 20,0%. Таким образом, в IV категорию были переведены 85,0% (7 чел.) беременных женщин с лекарственной устойчивостью МБТ к рифампицину, 15,0% (3 чел.) женщин с прочими вариантами лекарственной устойчивости оставались в предыдущей категории. Всем больным осуществлялась коррекция схем лечения в соответствии с приказом Минздрава Украины № 620 от 04.09.2014.

В контрольной группе преобладали больные (82,9%) с впервые диагностированным туберкулезом легких. В основной группе распределение лиц по типу специфического процесса до выявления лекарственной устойчивости МБТ было следующим: 45,0% больных были впервые выявленными, у 30,0% имел место рецидив, у 25,0% – хроническое течение туберкулеза. Деструкция визуализировалась у 21,9% (9 чел.) женщин контрольной и у 90,0% (18 чел.) – основной группы ($p < 0,001$).

При лекарственно-чувствительном туберкулезе (контрольная группа) у 36,6% пациентов диагностировали инфильтративную форму специфического процесса. Очаговую, диссеминированную форму и экссудативный плеврит туберкулезной

этиологии констатировали у 19,6%, 14,6% и 26,8%, соответственно ($p < 0,05$). Количество больных с экссудативным плевритом как самостоятельной клинической формой (26,8%) существенно превышает долю плеврита в структуре общего заболевания туберкулезом органов дыхания (2,0–6,0%). В основной группе почти с одинаковой частотой диагностировали инфильтративную и диссеминированную формы – 45,0% и 40,0%, $p > 0,05$, в то же время у 15,0% (3 чел.) женщин выявили фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Самые тяжелые формы туберкулеза имели место у лиц с лекарственно-устойчивым туберкулезом, заболевших еще до беременности. У них процесс протекал хронически и чаще всего в виде диссеминированного или фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

У 95,1% (39 чел.) женщин с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких родоразрешение было физиологическим, а у 4,9% (2 чел.) – посредством кесарева сечения, при лекарственно-устойчивом туберкулезе – у 75,0% (15 чел.) и 15,0% (3 чел.), соответственно. У двух больных (10,0%) беременность была прервана в связи с прогрессированием специфического процесса.

При лекарственно-чувствительном туберкулезе на этапе интенсивной терапии (2 месяца) женщинам назначали препараты первого ряда – изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол. В контрольной группе полное выздоровление (с прекращением бактериовыделения и закрытием полостей распада) констатировано у 63,3% (26 чел.) женщин, положительная динамика специфического процесса у 29,2% (10 чел.)

была оценена как «лечение закончено», у 9,6% (4 чел.) туберкулез приобрел хроническое течение, одна больная умерла через год после родов.

Учитывая то, что во время беременности женщинам с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ противопоказаны препараты второго ряда, их временно переводили на паллиативную терапию до родоразрешения. Всем другим коррекцию лечения осуществляли на основе результатов исследований чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Полное выздоровление наступило у 20,0%, положительная динамика процесса у 35,0% женщин была оценена как исход «лечение закончено», сохранялось бактериовыделение у 30,0%, умерло через 2–3 года диспансерного наблюдения 15,0% (3 чел.).

Выводы

У беременных женщин с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких чаще диагностировали распространенные деструктивные процессы с поражением обоих легких и массивным бактериовыделением. При лекарственно-чувствительном туберкулезе умерла лишь одна женщина через 2 года наблюдения, а при лекарственно-устойчивом – трое больных. При резистентном туберкулезе легких у женщин родоразрешение проводили в 3,1 раза чаще кесаревым сечением, чем при лекарственно-чувствительном. Эффективность лечения беременных женщин, больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, в 1,6 раза меньше, чем при сохраненной лекарственной чувствительности.

Сахелашвили Манана Ивановна, e-mail: mananasakh@mail.ru

БОЛЬНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА, ПОЛУЧАЮЩИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНУЮ БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ, КАК ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

К.С. Фролова, С.Е. Борисов

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

Актуальность исследования

Современные методы терапии тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) основаны на применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди которых наиболее эффективны ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Однако на фоне их приема значительно повышается риск развития туберкулеза. Это обусловлено тем, что цитокин ФНО- α , который блокируется в результате применения этих ГИБП, является ключевым медиатором гранулематозного воспаления, обеспечивающего контроль

туберкулезной инфекции в организме человека. Повышение риска развития туберкулеза на фоне лечения ГИБП определило необходимость разработки комплекса мероприятий, направленных на профилактику, выявление и лечение туберкулезной инфекции у данной категории больных, содержание и объем которых зависят от эпидемической ситуации по туберкулезу в конкретной стране.

Цель исследования

Разработка комплекса мероприятий, позволяющих снизить риск развития активного туберкулеза и латентной

туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов с иммуносупрессивным действием.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом находилось 454 пациента с ВЗК, имевших показания к лечению ГИБП. Мониторинг туберкулезной инфекции включал обследование пациентов перед назначением ГИБП, а также в ходе лечения не реже одного раза в 12 месяцев, в большинстве случаев один – раз в 6 месяцев. При появлении интоксикационной и/или респираторной симптоматики назначали внеочередное обследование. Обследование с целью скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции включало: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия, посевы на жидких средах в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960, посевы на плотных средах), рентгенологическое обследование (с компьютерной томографией (КТ) – по показаниям), пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР – препарат Диаскинест®).

Результаты исследования

Среди 454 наблюдавшихся пациентов с ВЗК были 55,3% мужчин (251 чел.) и 44,7% женщин (203 чел.) в возрасте от 14 до 74 лет. У 54,6% (248 чел.) диагностирована болезнь Крона, у 45,6% (206 чел.) – язвенный колит. Продолжительность воспалительного заболевания кишечника составляла от одного до 32 лет, у 7,9% (36 чел.) ранее были проведены разного рода оперативные вмешательства, кишечные осложнения основного заболевания отмечены у 9,6% (44 чел.), системные – у 10,4% (47 чел.). В качестве базисной терапии 80,2% (364 чел.) получали глюкокортикостероиды системно, 59,5% (269 чел.) – цитостатики.

Сведения о перенесенном туберкулезе в анамнезе имелись у 3,5% (16 чел.). При рентгенологическом обследовании у 6,2% (28 чел.) выявлены изменения в легких, из них у 13 (2,8%) чел. расценены как остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких, у 15 (3,3%) чел. изменения расценены как последствия неспецифических воспалительных процессов.

Положительная проба Манту была зафиксирована у 72 из 241 обследованного (28,9%), в т.ч. выраженная и гиперергическая – у 24 чел. (5,2%). Положительная проба с АТР отмечена у 22 из 406 обследованных пациентов (5,4%), в т.ч. выраженная положительная и гиперергическая – у 4 чел. (0,98%). При сопоставлении результатов пробы Манту и пробы с АТР по факту положительного либо отрицательного результата (при любом размере папулы) отмечено совпадение результатов проб у 169 (81,6%) из 207 обследованных: обе пробы были положительными у 24 (11,7%) и обе отрицательными – у 145 чел. (70%). Дискордантные результаты, отмеченные у 36 чел. (17,4%), в

подавляющем большинстве случаев (35 чел, 97,2%) связаны с отрицательной пробой с АТР у пациентов с положительной пробой Манту. Положительный результат пробы с АТР у пациентов с отрицательной пробой Манту имел место только в одном случае (3,6%) расхождения результатов проб.

Превентивная противотуберкулезная терапия (ППТ) была проведена 23 пациентам (5,0%), показаниями к ней служило сочетание двух-трех факторов: положительные результаты пробы с АТР, выраженная или гиперергическая проба Манту с 2 ТЕ, туберкулез в анамнезе или наличие следов спонтанно излеченного туберкулеза. Схему и длительность ППТ фтизиатр определял в зависимости от наличия дополнительных факторов риска развития туберкулеза (соматическая патология, эпидемиологический анамнез). В подавляющем большинстве случаев проводили монотерапию изониазидом, однако назначали также сочетание из двух и более препаратов основного ряда. У трех пациентов (13%) ППТ пришлось отменить в связи с развившимися побочными эффектами.

В ходе лечения обследовано 167 пациентов, получивших от одного до четырех курсов ГИБП (инфликсимаб – 109 курсов, адалимумаб – 53 курса, цертолизумаб-пэгол – 23 курса, голимумаб – 2 курса). На фоне лечения ГИБП туберкулез развился у 10 пациентов (6,0%) – 5 женщин и 5 мужчин в возрасте от 21 до 48 лет. Среди заболевших туберкулезом восемь пациентов получали курс лечения инфликсимабом, один пациент получал адалимумаб и один – цертолизумаб. Помимо ГИБП в качестве базисной терапии ВЗК все больные получали глюкокортикостероиды, аминосалицилаты, иммуносупрессоры (азатиоприн, циклофосфан) по стандартным схемам лечения. Число человеко-лет, приходившихся на один случай заболеваний туберкулезом, составило для инфликсимаба 33,0, для адалимумаба – 79,7 и для цертолизумаба – 24,2. Длительность приема ГИБП до развития туберкулеза составила при лечении адалимумабом 208 дней, цертолизумабом – 93 дня, инфликсимабом – от 28 до 860 дней (в среднем – 266 дней).

Обследование на туберкулез до назначения ГИБП выполнено всем больным, у всех пациентов активный туберкулез не выявлен, равно как и остаточные изменения после спонтанно излеченного туберкулеза. Показаний к ППТ ни в одном случае установлено не было, иммунологические тесты были отрицательными.

У заболевших выявлены: инфильтративный туберкулез легких – в шести случаях (в т.ч. в сочетании с поражением бронхов, плевритом и с полисерозитом – по одному случаю), диссеминированный туберкулез легких – в трех случаях (у одного пациента в сочетании с поражением ВГЛУ), а также в одном случае генерализованный туберкулез с поражением ВГЛУ, легких (казеозная пневмония), печени, селезенки почек. Бактериовыделение зафиксировано у 8 из 10 больных, лекарственная

устойчивость микобактерий выявлена у пяти больных, в т.ч. множественная – у четырех.

Заключение

Больные воспалительными заболеваниями кишечника при назначении ГИБП формируют группу чрезвычайно высокого риска заболевания туберкулезом в силу сочетания исходных факторов риска (базисная иммуносупрессия, частое наличие

посттуберкулезных изменений и иммунологических маркеров латентной туберкулезной инфекции) и дополнительного угнетающего воздействия ГИБП на гранулемообразование. В связи с этим необходим не только скрининг на туберкулез перед началом лечения, но и во фтизиатрическом наблюдении во время лечения ГИБП.

Фролова Ксения Сергеевна, e-mail: KS.FROLOVA@icloud.com

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВО ФТИЗИАТРИИ

ПРОБЛЕМЫ ПЕРЕХОДНОГО ПЕРИОДА В НОВОЙ СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВО ФТИЗИАТРИИ

В.М. Коломиец

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ, в 2016 г. введение аккредитации медицинских работников (вместо сертификации), по результатам которой они могут быть допущены к медицинской и фармацевтической деятельности, стало реальностью. Процедура включает три этапа: тестирование, оценку компетенций на симуляционном оборудовании и решение клинических задач. Всего будет предлагаться решить 60 заданий с четырьмя вариантами ответов в течение 90 минут.

Однако при внедрении новой модели непрерывного медицинского образования (НМО) изменятся формы и дополнительного образования (ДПО). При аккредитации будут учитываться результаты различных форм ДПО в часах (баллах, кредитах) в течение пяти лет, всего 250 – по 50 в год. Обучение на таких формах ДПО (конференции, симуляционные тренинги, мастер-классы или привычные циклы повышения квалификации, включая дистанционные электронные образовательные модули и т.д.) необходимо будет подтвердить отчетом, большую часть всех баллов (от 70%) надо получить именно по своей специальности, а не по смежным. Каждый, кто вступает в систему НМО, должен зарегистрироваться на сайте Координационного совета Минздрава России по НМО: edu.rosminzdrav.ru, составить собственный план обучения, выбирать электронные материалы и мероприятия, отчитываться (формировать портфолио) и следить за накопленными баллами.

Для обучения врачей на территории Российской Федерации были переведены на русский язык и отредактированы

электронные обучающие модули от компании BMJ Publishing Group Limited – издательства Британского общества врачей, представляющего доступный информационный ресурс для врачей-терапевтов и врачей общей практики. Данные модули уже активно используются врачами первичного звена в Великобритании, а также в Австрии, Испании, США, Австралии, Новой Зеландии, ОАЭ и др., всего более чем в 50 странах. Для России все модули отредактированы по различным специальностям руководителями вузов, научно-исследовательских учреждений, академиком РАН. Каждый модуль рассчитан на 1 час образовательной активности врача и равен одному кредиту (единицы измерения образовательной активности). Модули снабжены тестовыми вопросами для контроля знаний и визуальными материалами и рекомендованы для использования в системе НМО Координационным советом по развитию НМО. Они представляют собой особый формат электронного издания для НМО, содержащий текстовую информацию, иллюстрации, видео- и аудиоряд и механизмы для контроля полученных знаний, размещенные на образовательных интернет-сайтах вузов или НИИ, получивших право на проведение аккредитации. После выполнении плана специальной комиссией и проверки отчета специалист допускается к аккредитации. Модули по фтизиатрии предстоит разрабатывать.

На территории каждого субъекта Российской Федерации будет сформирована аккредитационная комиссия (или Центр) (АК), которая будет состоять из представителей профессионального медицинского сообщества, сотрудников медицинского

вуза и представителей органов власти. Состав аккредитационных «органов» будет утверждать Минздрав России.

Из проблем переходного периода НМО во фтизиатрии можно выделить несколько, обусловленных спецификой специальности и патоморфозом заболевания:

1. До настоящего времени не разработан и не описан порядок формирования АК, что для фтизиатров имеет принципиальное значение, так как даже не во всех вузах имеются соответствующие специалисты.

2. Отсутствуют единые рекомендованные программы НМО, так как не разработаны квалификационные требования по специальности фтизиатрия.

3. В условиях практического здравоохранения выполнение плана по кредитам представляет значительные трудности для врача-фтизиатра в связи с ограниченным количеством форм ДПО.

4. Широкое использование дистанционных форм ДПО возможно при высокой компьютерной грамотности и достаточном материально-техническом оснащении службы.

Представляется необходимым координация по разработке учебных модулей дистанционного обучения и расширения диапазона кредитов.

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

ФОРМИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО КЛАСТЕРА «ФТИЗИАТРИЯ» ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ПЛАТФОРМЕ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИОННО-ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЙ СИСТЕМЫ «ФТИЗИАТРИЯ»

Д.М. Саломатов, С.Н. Скорняков, Т.Е. Тюлькова, Е.Д. Филина

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург

В декабре 2012 г. вышел Федеральный закон Российской Федерации № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», где введено понятие «непрерывного образования». Оно обеспечивает возможность реализации права врача на образование в течение всей жизни. Это требует не только пересмотра образовательных стандартов, но и технологической платформы, на которой (и при помощи которой) осуществляется образовательная деятельность учреждений.

С 2010 г. Уральский НИИ фтизиопульмонологии (УНИИФ) совместно со специалистами противотуберкулезных служб территории курации (Кировская, Курганская, Оренбургская, Свердловская, Тюменская, Челябинская области, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа, Пермский край, Республика Башкортостан, Удмуртская Республика) ведет разработку и использование информационной системы нового поколения – Комплексной интеллектуальной информационно-телемедицинской системы «Фтизиатрия» (КИИТС-Ф). Данная система направлена на всестороннюю активную информационно-методическую поддержку врача-фтизиатра на основных этапах не только лечебного процесса, но и образовательного.

Базовыми компонентами комплексной системы являются:

1. Информационные ресурсы КИИТС-Ф, функционирующие в формате облачных технологий: онлайн-системы эпидеми-

ческого мониторинга и управления лечебным процессом, система «Консультаций и консилиумов», система дистанционного последипломного обучения, в формате КА-технологии (компьютеризированная технология адекватного современным научно-практическим требованиям непрерывного последипломного образования врачей и среднего медицинского персонала).

2. Аппаратно-программная платформа КИИТС-Ф включает научно-образовательную информационно-телемедицинскую сеть «Фтизиатрия», АРМы УТМ (автоматизированное рабочее место универсальное телемедицинское) врачей-фтизиатров, сервера систем видео-конференц-связи и документооборота.

3. «Ситуационный онлайн-центр «Фтизиатрия» – многофункциональный организационно-технический комплекс коллективного пользования на единой аппаратно-программной методической основе, позволяющий на новом технологическом уровне обеспечить оперативную координацию и организацию работ по всему циклу научно-практической деятельности во фтизиатрии – «От фундаментальной науки до клинической практики».

На платформе КИИТС-Ф в формате КА-технологии организована Единая система дистанционного последипломного обучения врачей-фтизиатров противотуберкулезных служб территории курации УНИИФ, включающая проведение

дистанционных тематических краткосрочных курсов повышения квалификации в рамках развития системы непрерывного профессионального образования врачей-фтизиатров, и постоянно действующий научно-практический онлайн-семинар «Актуальные проблемы борьбы с туберкулезом», который обеспечивает получение новых знаний специалистами между пятилетними циклами переекспертизы.

Платформа КИИТС-Ф посредством АРМ УТМ врача-фтизиатра, подключенного к научно-образовательной информационно-телемедицинской сети «Фтизиатрия», дает возможность врачу-фтизиатру принимать активное участие в научной деятельности, таким образом, инструментарий КИИТС-Ф позволяет на единой аппаратно-программной методической платформе реализовать важный тезис «Каждый врач должен постоянно учиться и принимать активное участие в научной работе».

С учетом положительного опыта и инновационных возможностей инструментария КИИТС-Ф, в переходный период на новую модель непрерывного медицинского образования в Российской Федерации (портал www.edu.rosminzdav.ru) УНИИФ приступил к опережающей разработке и формированию на платформе КИИТС-Ф «Образовательного кластера «Фтизиатрия» с реализацией нового формата обучения: «Каждый врач-фтизиатр должен постоянно осваивать новые знания и умения и принимать активное участие в аналитической и научно-исследовательской работе по профилю своей деятельности».

Образовательный кластер «Фтизиатрия» – группа близких образовательных технологических, организационно-техниче-

ских компонентов, обеспечивающих качественное, адекватное современному уровню обучение врачей-фтизиатров с обратной связью (системная оценка качества обучения врачей в их практической деятельности):

- базовый формат КА-технологии (тематические курсы + постоянно-действующие семинары + мастер-классы + программно-методические комплексы по оценке текущих знаний врача-фтизиатра);
- система тематических образовательных мероприятий на единой платформе, включая школы, проводимые в ходе конгрессов, съездов, конференций;
- сквозной консультационно-диагностический процесс («обучение – наставничество»);
- система исследования летальных случаев от туберкулеза и формирования управленческих решений по их предотвращению («работа над ошибками»);
- формирование и активное использование профессиональной электронной базы знаний «Фтизиатрия»;
- индивидуальные комплексные планы по обучению и НИР для каждого врача-фтизиатра;
- полнофункциональный АРМ УТМ врача-фтизиатра с функцией «Обучение и НИР».

Работы по формированию и внедрению образовательного кластера «Фтизиатрия» противотуберкулезной службы территорий курации УНИИФ ведутся общественным координационно-методическим советом по развитию непрерывного последипломного образования врачей и среднего медицинского персонала с использованием ситуационного онлайн-центра «Фтизиатрия».

Саломатов Дмитрий Михайлович, тел. +7 (912) 612-33-47, e-mail: uralcek@mail.ru

О КОНЦЕПЦИИ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ И ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКЕ ФТИЗИАТРОВ

П.П. Сельцовский, С.А. Скрябин

*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, г. Москва*

Непрерывное медицинское образование (НМО) – система образования, обеспечивающая непрерывное совершенствование профессиональных знаний и навыков в течение всей жизни, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение профессиональных компетенций.

Основа НМО была заложена в нашей стране в 70-е годы XX столетия, в нее входят различные виды подготовки врачей на основе квалификационных требований – интернатура и ординатура, очно-заочное обучение на циклах усовершенствования, самостоятельная подготовка.

В 2013 г. Минздравом России начата работа по подготовке и реализации новой модели НМО. В соответствии с ней устанавливается новая периодичность – 250 учебных часов (кредитов) в течение пяти лет, кредиты начисляются за участие в различных образовательных мероприятиях, учет знаний – постоянно в электронном виде *on-line*, контроль знаний – ежегодно и раз в 5 лет, преподавание – аудиторно и дистанционно на рабочем месте. При этом предусматривается помимо учебных заведений участие в системе обучения профессиональных союзов по специальности и главных внештатных специалистов. Учет и

Основные характеристики образовательного процесса	Сегодня	Планируется
Объем и периодичность	144 ч, один раз в 5 лет	250 ч за 5 лет или 50 ч ежегодно
Учет знаний	один раз в 5 лет	+ постоянно в режиме on-line
Контроль	один раз в 5 лет	+ один раз в год
Преподавание	аудиторно	+ дистанционно на рабочем месте
Участие	ГОУ ДПО и ФУВы	+ профессиональные общества и главные внештатные специалисты

отчет об участии врача в НМО осуществляется в электронном виде на едином портале Интернета www.sovetnmo.ru по специальным формам (портфолио и отчет врача в образовательной среде). Сертификат специалиста будет выдаваться в государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования (ГОУ ДПО).

Основные изменения, в соответствии с приказами Минздрава России № 837 от 11.11.2013, № 328 от 09.06.2015 и Методическими указаниями Координационного совета Минздрава России по НМО от декабря 2013 г., заключаются в следующем (таблица).

Врачам необходимо набрать в течение пяти лет не менее 250 часов (кредитов образовательной активности); из них 108 часов (75%) в ГОУ и 36 часов (25%) по перечню мероприятий от обществ, в т.ч. дистанционно. Дистанционное обучение на рабочем месте самостоятельное. С 2021 г. – по 50 баллов в год.

Принципы начисления кредитов	(баллов) НМО:
• для образовательных мероприятий	1 час = 1 кредит, полный день = 6 кредитов
• для электронных учебных материалов	45–90 минут = 1 кредит 91–150 минут = 2 кредита 151–210 минут = 3 кредита

По нашему мнению, разрабатываемая модель непрерывного профессионального образования должна служить одной цели – повышению квалификации врача и, соответственно, совершенствованию медицинской помощи, повышению ее доступности в соответствии со стандартами, порядками, клиническими протоколами.

Решение проблемы формирования профессиональных компетенций должно осуществляться на основе квалификационных требований, учебных программ, раскрывающих и содержащих эти требования.

Представляемый врачу выбор форм и способов обучения, который предполагает модель НМО, должен быть в рамках единой программы обучения в соответствии с квалификационными требованиями и стандартами лечения, установленными нормативными документами РФ.

Модель непрерывного медицинского образования должна включать:

- дистанционное обучение – работу с тематическими информационными модулями-блоками, образующими программное единство по специальности;
- обучение на школах, мастер-классах, циклах тематического усовершенствования, зарегистрированных в качестве учебных мероприятий в Координационном совете по НМО при Минздрава России;
- весь процесс НМО для конкретного врача, в том числе план обучения, должен составляться врачом с участием администрации учреждения (профессионального объединения), координироваться и одобряться кафедрой вуза. При этом план должен быть типовым – иметь, как уже указывалось, программное единство, включать подготовку рефератов по разделам программ и квалификационных требований;
- установочные очно-заочные циклы лекций и занятий перед экзаменом на кафедрах вузов необходимо сохранить не только до 2020 года, но и далее.

Скрябин Сергей Анатольевич, тел. + 7 (917) 599-84-90, e-mail: seanskr@mail.ru

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.В. Мартусова

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

PSYCHOLOGICAL PROFILE OF PRIMARY SCHOOL AGE CHILDREN WITH VARIOUS MANIFESTATIONS OF TUBERCULOSIS INFECTION

E.V. Martusova

Исследованы индивидуальные психологические особенности 100 детей младшего школьного возраста с различными проявлениями туберкулезной инфекции, находившихся на излечении в филиале «Детское отделение» МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, и стили воспитания в их семьях.

Для детей с проявлениями латентной туберкулезной инфекции характерны: низкая сформированность интеллектуальных функций, высокий уровень самоконтроля и хорошее понимание социальных нормативов, повышенная тревожность, неуверенность в себе, эмоциональная неустойчивость, безынициативность в выполнении конкретных действий, сложности концентрации внимания и утомляемость; затрудненная адаптация в среде сверстников.

У детей с диагнозом «туберкулез» зафиксированы следующие характеристики: они не уверены в себе, лезкоранимы, эмоционально неустойчивы, зависимы от мнения взрослых и других детей, такие дети тревожнее остальных.

Нервное напряжение и снижение уровня школьной успеваемости детей с туберкулезом и детей с латентной туберкулезной инфекцией связаны с игнорированием родителями детских потребностей. Степень сформированности интеллектуальных функций у детей перечисленных групп снижается без наличия должного к ним внимания со стороны родителей. Агрессивное поведение и склонность к самоутверждению в социуме проявляется у детей данных категорий при «попустительском» отношении родителей к нормам и правилам социума. Уровень личностной тревожности и снижение концентрации внимания у детей с туберкулезом и различными проявлениями латентной туберкулезной инфекции связаны с нехваткой родительского внимания по отношению к потребностям ребенка.

Ключевые слова: младший школьный возраст, индивидуально-психологические особенности, тревожность, стили семейного воспитания, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция

The individual psychological characteristics of 100 children of primary school age with various manifestations of tuberculosis infection were investigated in Children Department of Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis control. The parenting styles have been also studied in their families.

Low level of intellectual functions, high level of self-control, good understanding social norms, increased anxiety, diffidence, emotional imbalance, lack of initiative, concentration difficulties, fatigue and adaptation difficulties with peers are typical for children with latent tuberculosis infection.

Children, who are infected with tuberculosis, are unsure of themselves, touchy, emotionally unstable, and dependent on other people's opinion. They are also very anxious.

Parent's ignoring children's needs causes nervous tension, low school performance, increased anxiety and reduced concentration.

Lack of parental attention reduces the intellectual functions of children. Aggressive behavior and tendency to self-affirmation in society is a result of wrong parental education.

Keywords: primary school age, individual psychological characteristics, anxiety, styles of family education, tuberculosis, latent tuberculosis infection

Введение

Московское здравоохранение активно занимается решением проблем, которые сопряжены с лечением и профилактикой туберкулеза легких. Основные эпидемиологические показатели, связанные с распространением туберкулеза в столице, такие как заболеваемость, смертность и распространенность, сохраняются в последние годы одними из самых низких в России [14]. Однако предотвращение поражения туберкулезом детского населения остается одним из наиболее приоритетных направлений противотуберкулезной работы.

Эпидемиологическому фактору риска развития заболевания у детей придается большое значение, особенно внутрисемейному контакту с больным туберкулезом. Социальные факторы риска заболевания и его осложненного течения, повышающие вероятность развития деструктивных процессов и бактериовыделения, также не остаются без внимания [7]. Исследователи используют комплексные подходы к оказанию противотуберкулезной помощи, которые основаны на совокупности медицинских, социальных, эпидемиологических и психологических факторов [12, 13].

Следует обратить внимание не только на мероприятия, проводимые врачами-фтизиатрами, но и на психологические исследования, призванные найти способы повышения эффективности лечения взрослых пациентов, подростков и детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции [9]. На сегодняшний день представляют интерес психологические факторы, которые могут являться причиной развития заболевания и способствуют постепенному снижению уровня защитных механизмов человека [1, 6]. Как правило, источником заражения детей туберкулезом являются взрослые люди.

Структура личности взрослого пациента с диагнозом «туберкулез»

В.Н. Мясичев в своих исследованиях «Психология отношений» акцентирует внимание на том, что отношение человека к своему здоровью формирует психологическое «ядро» здоровой личности. Из этого следует, что «здоровая личность» – это личность с опорой на себя, равномерно распределяющая свои физические потребности, собственную деятельность, межличностное взаимодействие и саморефлексию [11].

В.А. Ананьев в свою очередь говорит о «внутренней картине здоровья» как о своеобразном эталоне здорового человека, или здорового органа, или части тела. Самосознание и самопознание человеком себя в условиях здоровья – это особое отношение личности к своему здоровью, которое выражается в осознании его ценности и активно-позитивном стремлении к его совершенствованию [2]. Проявлением психологического здоровья является отношение к себе как активному поиску своего «Я» в окружающей социальной среде.

Структура личности – это:

- **Направленность личности**, включающая в себя желания, влечения, склонности, интересы, мировоззрение, идеалы и убеждения, которые обусловлены социально и формируются в процессе воспитания.

- **Опыт** – это навыки, знания, умения, привычки, формирующиеся в процессе общения посредством обучения.

- **Индивидуальные особенности психических функций** – это память, ощущения, эмоции, чувства, восприятие, мышление и воля человека.

- **Свойства темперамента** – это врожденные качества, которые зависят от физиологических особенностей мозга (скорости процессов, баланса возбуждения и торможения), возраста, пола, а также наличия серьезных соматических заболеваний.

Известно, что туберкулезом чаще заболевают лица с дефензивной или пассивно-оборонительной структурой личности: нерешительные и слабовольные, склонные к самообвинению и сомнениям, противопоставляющие себя обществу [5, 6]. Повышенная эмоциональная нестабильность как в особых ситуациях, так и в обычных условиях, которые воспринимаются ими на уровне душевных катастроф, относится к особенностям личности больных, страдающих туберкулезом легких [9]. Негативные психосоциальные факторы, наряду со стрессорными жизненными ситуациями, способствуют возникновению в организме туберкулезного процесса [9, 15].

В настоящее время на территории г. Москвы специалистами отделения социальной, юридической и психологической помощи МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ оказывается психосоциальная поддержка взрослым больным туберкулезом. Это стало возможным благодаря исследованиям психологических особенностей взрослых пациентов с диагнозом «туберкулез» [8]. В то же время психологический профиль больных туберкулезом детей нуждается в дополнительном изучении [3, 4].

Анализ научной литературы дает основание говорить о том, что структура здоровой личности ребенка схожа с описанной выше структурой взрослого человека, однако дети в процессе взросления больше, чем взрослые, подвержены влиянию со стороны социума, в частности, семьи, в которой они живут, и формирование определенной структуры происходит под воздействием этой среды [2]. Важную роль в становлении личности ребенка играют такие факторы, как направленность личности (на себя, на деятельность, на взаимодействие), возможности личности (специальные способности, общие способности), а также особенности поведения ребенка в социуме.

Цель исследования

Изучить индивидуально-психологические особенности детей младшего школьного возраста с различными проявлениями туберкулезной инфекции для разработки программы психологического сопровождения получающих лечение пациентов.

Материалы и методы исследования

Исследование индивидуально-психологических особенностей детей младшего школьного возраста с различными проявлениями туберкулезной инфекции проведено на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (филиал «Детское отделение»). Наряду с этим было проведено также психологическое исследование стилей семейного воспитания родителями детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции.

В исследование включено 100 детей в возрасте от 6 до 10 лет, среди которых 44 ребенка – без признаков туберкулезной инфекции, 41 ребенок – с проявлениями латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и 15 больных туберкулезом детей. Выборку взрослых респондентов составили 100 матерей включенных в исследование детей; возраст родителей составлял от 24 до 34 лет.

Использованы опросники: Шкала явной тревожности СМАС, многофакторный личностный опросник Кеттелла, методика «Анализ семейных взаимоотношений» Э.Г. Эйдемиллера, В.В. Юстицкиса (АСВ); проведен корреляционный анализ и анализ различий показателей [10].

Результаты исследования и обсуждение

Выявлено, что **дети, больные туберкулезом**, менее уверены в себе (при оценке по соответствующим шкалам показатели в среднем ниже на 10%), обидчивы, эмоционально неустойчивы (показатели по эмоциональной устойчивости на 15% меньше) по сравнению с детьми без проявлений туберкулезной инфекции. Им важна оценка их действий со стороны значимых взрослых и сверстников. Они послушны и уступчивы, но в то же время склонны к риску. Для них необходимы социальные нормы и правила, предъявляемые взрослыми, они зависимы от окружения и готовы на уступки. Уровень тревожности у них выше, чем у детей без туберкулезной инфекции на 23%. Для таких детей характерны робость, застенчивость и чувствительность к угрозе. Важно отметить, что у детей, больных туберкулезом, снижено желание активной деятельности; чаще всего такие дети неинициативны.

Дети с признаками латентной туберкулезной инфекции имеют высокий уровень самоконтроля (на 26% выше, чем у детей двух других групп), для них важны социальные нормы и правила в отличие от детей без проявления туберкулезной инфекции. Прослеживается недостаточное формирование интеллектуальных функций. Преобладает конкретный тип мышления (не фантазийный), и объем их знаний чаще всего не соответствует возрастным нормам. Наблюдаются высокие показатели личностной тревожности (на 32% выше, чем у детей с туберкулезом).

Следует отметить, что больные туберкулезом дети менее тревожны, чем дети с проявлениями латентной туберкулез-

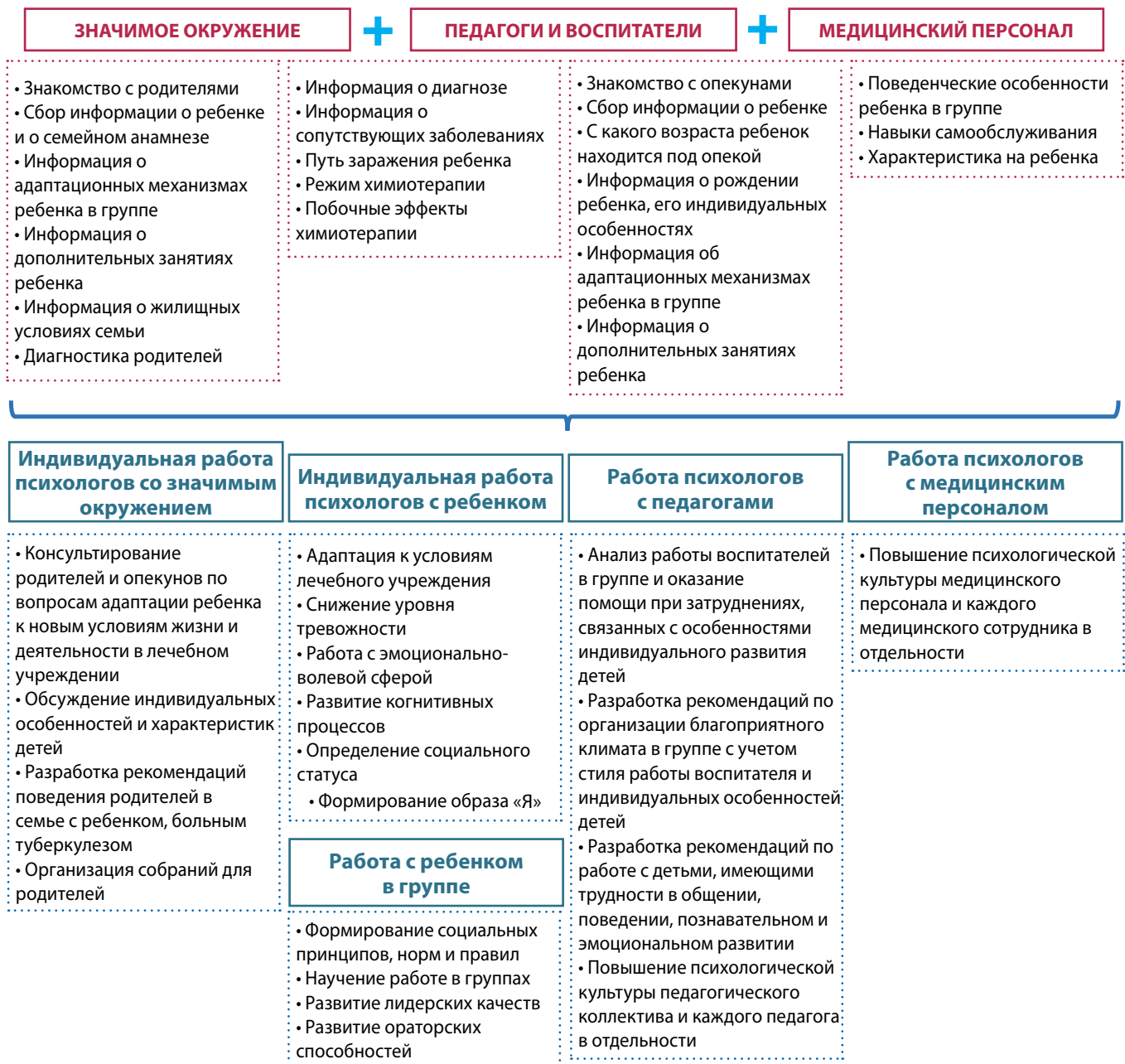
ной инфекции. В нашей выборке 70% детей с диагнозом «туберкулез» воспитываются в полных семьях, а дети с проявлениями латентной туберкулезной инфекции в 90% случаев воспитывались в семьях с замещающими родителями, социально неблагополучных семьях или в детских домах, что может служить объяснением разницы в показателях по уровню тревожности.

Роль семьи в формировании структуры личности детей младшего школьного возраста с различными проявлениями туберкулезной инфекции

Центральное место в формировании личности ребенка занимает семья. Именно от семьи зависит, каким вырастет человек и какие черты характера сформируют его натуру. Окружение ребенка и стили поведения взрослых формируют у ребенка общую картину мира и дальнейшие копинг-стратегии.

В проведенном исследовании получены данные, которые свидетельствуют о том, что при адекватных возрасту требованиях со стороны взрослых детям свойственны эмоциональная зрелость, приспособленность к социальным взаимодействиям и направленность на достижение поставленных целей. Игнорирование потребностей детей может привести к моторному беспокойству и сложностям с концентрацией внимания. Чем меньше у детей обязанностей, связанных с домашними делами, тем чаще они игнорируют просьбы родителей любого характера. При высоком уровне требований со стороны родителей у детей отмечается низкий уровень самоконтроля и прослеживаются сложности в понимании и принятии социальных норм и правил. Повышается уровень тревожности при предъявлении требований, не соответствующих возрасту ребенка.

В семьях с низким социальным статусом, где растут дети с различными проявлениями латентной туберкулезной инфекции, прослеживаются тенденции к тому, что в случае отсутствия жестких требований к ребенку, а также отсутствия необходимого внимания со стороны родителей (*попустительский тип воспитания*) дети становятся более общительными, открытыми и доброжелательными (поиск «своего места» в социуме), легче вступают в контакт с другими взрослыми людьми. Дети энергичны и активны при адекватном восприятии родителями возрастных изменений, происходящих с ребенком. Нервное напряжение появляется у ребенка в случае высоких, непомерных требований, которые предъявляют родители, что, как следствие, снижает успеваемость, но при этом ответственность по отношению к выполнению требований возрастает. Учитывая, что родители детей данной группы не предъявляют требований к выполнению социальных норм и правил, дети могут проявлять агрессивное поведение, напряженность и раздражительность. При недостаточном проявлении внимания со стороны родителей у детей с проявлениями латентной



Система организации взаимодействия психологов, медицинского и педагогического персонала, детей и их значимых взрослых для реализации программы психологического сопровождения детей

туберкулезной инфекции повышается уровень тревожности. Такие дети склонны к самоутверждению [10].

Избыточное внимание со стороны родителей и удовлетворение всех детских потребностей приводят к проблемам самоорганизации. В таких условиях дети перестают контролировать свое поведение, понятия, связанные с социальными нормами и правилами, отходят для них на второй план. Во всем необходимо придерживаться «золотой середины».

Дети, находящиеся на длительном излечении по поводу туберкулеза, формируют новые привязанности к взрослому окружению. Врачи, младший медицинский персонал, педаго-

ги, психологи воспринимаются детьми как значимые взрослые. У детей повышается уровень самоконтроля. Они выполняют требования взрослых, следуют социальным правилам, подчиняются распорядку дня медицинского учреждения, что позволяет организовывать с ними эффективные профилактические и развивающие занятия.

На основании проведенного исследования появилась возможность описать психологический портрет детей младшего школьного возраста с проявлениями латентной туберкулезной инфекции, а также создать для них программу психологического сопровождения.

Психологический портрет детей с ЛТИ: эмоционально неустойчивы, с повышенным уровнем личностной тревожности, обидчивы, агрессивны. Зависимы от мнения окружающих. Неуверенные в себе, безынициативны в выполнении конкретных действий. При наличии в группе лидера со склонностью к негативным поступкам легко поддаются влиянию и готовы идти на риск, чтобы «заявить о себе». Имеют сниженную концентрацию внимания. При этом послушны, уступчивы, воспринимают и выполняют социальные нормы и правила, предъявляемые значимыми взрослыми.

Результаты исследования могут иметь практическую ценность при разработке специальных программ психологической работы с данной категорией детей, их родителями и лицами, их замещающими (в частности, опекунами), что в свою очередь способствует оптимизации процессов излечения и реабилитации.

Для реализации запланированной программы была разработана схема взаимодействия медицинского персонала, педагогического состава, значимых взрослых, детей и психологов.

Литература

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. – 352 с.
2. Ананьев В.А. Психология здоровья: пути становления новой отрасли человекознания // Психология здоровья. – СПб., 2000. – С. 10-85.
3. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков. – М.: Изд-во Института психотерапии; Изд-во НГМА, 2000. – 320 с.
4. Баранова Г.В. Психологические особенности детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 50-53.
5. Баранова Г.В., Золотова Н.В., Овсянкина Е.С. и др. Психологические особенности детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 50-53.
6. Бройтгамм В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 376 с.
7. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Психологическая диагностика отношения к болезни. – СПб., 2005. – 342 с.
8. Ломакина О.Б., Мартусова Е.В., Майстренко А.Н. Оказание психосоциальной помощи больным туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 66-72.
9. Лукашова Е.Н., Игишева Л.Н., Копылова И.Ф. Психологические особенности больных туберкулезом подростков // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 39-41.
10. Мартусова Е.В. Индивидуально-психологические особенности детей младшего школьного возраста с различными проявлениями туберкулезной инфекции [Электронный ресурс] // Клиническая и специальная психология. – 2016. – Т. 5. – № 3. – С. 78-94. doi: 10.17759/psyclin.2016050306.
11. Мясичев В.Н. Психология отношений: избранные психологические труды. – М. – Воронеж, 1995. – 356 с.
12. Овсянкина Е.С. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 1. – С. 3-4.
13. Овсянкина Е.С., Прошин В.А. Проблемы перспективы противотуберкулезной работы среди детей и подростков г. Москвы // 4-й (14-й) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров: тезисы докладов. – Йошкар-Ола: Изд-во Марийского полигр.-изд. комбината, 1999. – С. 145-146.
14. 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. – 244 с.
15. Сиренко И.А. Влияние туберкулезной инфекции на психологический статус детей // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 59-63

Сведения об авторе

Мартусова Екатерина Витальевна – психолог отделения социальной, юридической и психологической помощи Консультационно-диагностического центра ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: г. Москва, ул. Стрмынка, д. 10

Тел. + 7 (926) 635-20-69

e-mail: katsystems@mail.ru

Заслуженный врач Российской Федерации профессор Ольга Владимировна ДЕМИХОВА родилась в семье, сумевшей передать ей любовь к науке и эксперименту. Информацию о возможности пересадки органов животным, а в перспективе – людям она с детства принимала так же естественно, как свое решение стать не просто врачом – ученым. Поэтому не удивителен пройденный ею в Центральном НИИ туберкулеза путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора по научной работе и заведующего научно-диагностическим центром.



НАДО ИДТИ ОТ СЛОЖНОГО К ПРОСТОМУ!

Диалог ведет врач и журналист Татьяна Мохрякова

В день нашей встречи с профессором Ольгой Владимировной Демиховой в НИИ им. Н.В. Склифосовского проходила конференция «Московская трансплантология: жизнь после трансплантации», на которой вручали памятную медаль В.П. Демихова «За вклад в развитие трансплантологии». Это событие и широко отмечаемый в 2016 году 100-летний юбилей Владимира Петровича Демихова стали поводом для начала нашей беседы.

– *Ольга Владимировна, у Вас легендарная фамилия. Ваш отец – Владимир Петрович ДЕМИХОВ, гениальный отечественный ученый, опередивший время: человек, спустя годы признанный одним из основоположников трансплантологии. Сегодня его имя знают врачи-хирурги и трансплантологи всего мира.*



Известно, что когда Б.Н. Ельцина готовили к операции на сердце, в Москву для этого приехал американский кардиохирург Майкл Дебейки. Первое, что он попросил по прилету в Шереметьево, – разрешение почтить память профессора Демихова.

– Это так. Отец еще был жив в то время. Он был талантливым и очень скромным человеком, сумевшим воплотить в жизнь идеи трансплантации жизненно важных органов.

Кстати, южноафриканский кардиохирург Кристиан Барнард, первый в мире пересадивший сердце человеку, дважды до



Президент Ассоциации трансплантологов Франции, проф. К. Каброль (слева) вручает В.П. Демихову диплом «Пионер трансплантации сердца в эксперименте». Справа – О.В. Демихова. Мюнхен (Германия), 25 апреля 1989 г.

этого был в лаборатории у отца в НИИ им. Н.В. Склифосовского: в 1960 и 1962 годах. Именно там, по его словам, понял, что подобные операции возможны у человека.

– *Я слышала, что после своей исторической операции Кристиан Барнард позвонил В.П. Демихову и со словами: «Я сделал это!» объявил его на весь мир своим учителем.*

– Их телефонный разговор организовала и полностью опубликовала «Литературная газета». Кристиан Барнард называет В.П. Демихова выдающимся ученым, отцом сердечной трансплантологии. Интервью К. Барнарда, данное им в 1998 году, полностью звучит в документальном фильме «Отторжение», снятом в последний год жизни отца.

– *Обидно, что признание пришло к нему так поздно...*

– Конечно, если бы в Советском Союзе прислушались к передовым идеям Владимира Петровича, то первую пересадку сердца бы сделали в Московском институте им. Н.В. Склифосовского – в нашем «Склифе», а не в Кейптауне.

Люди науки и практики

– *Насколько я знаю, Владимир Петрович еще в 1948 году после своих экспериментов на собаках заключил, что заменить человеку комплексно сердце и легкие намного легче, чем только легкие. В 1951 году он сделал первую замену сердца собаки на донорское без искусственного кровообращения, а в 1952-м – разработал и осуществил в эксперименте первое маммарно-коронарное шунтирование, после которого собака прожила семь лет.*

– Впервые эту операцию человеку по методу В.П. Демихова выдающийся русский кардиохирург Василий Иванович Коле-



В.П. Демихов с прооперированной им собакой

сов сделал в феврале 1964 года. А Государственная премия СССР за ее разработку и внедрение была вручена группе ученых и хирургов только в 1987 году.

Хочу отметить, что в середине прошлого века лишь некоторые ученые понимали суть проблемы трансплантологии. Среди них – А.В. Вишневский: именно он по предложению В.П. Демихова, никому не известного тогда ученого-фронтovика, создал в 1946 году в своем институте первую в мире лабораторию по пересадке органов. И академик Лев Константинович Богуш – известный торакальный хирург, один из основоположников фтизиохирургии, много лет проработавший в институте, где мы сейчас беседуем.

– *Л.К. Богуш был знаком с Вашим отцом по учебе или по работе?*

– Мой отец, прошедший финскую войну, дошедший до Берлина и закончивший ее в Маньчжурии, познакомился с Л.К. Богушем во время Великой Отечественной войны. До нее он закончил биофак МГУ им. М.В. Ломоносова, специальные курсы по патологической анатомии.

Не всех раненных на полях сражений хирургам удавалось спасти. Но наша военная медицина была тогда на высоте: обязательно вскрывали всех, кто умирал на операционном столе, анализировали причину неудач, соблюдались все правила асептики и антисептики.

– *Поэтому, вероятно, в годы Великой Отечественной был такой прорыв советской хирургии.*

– Кроме того, из-за строгого соблюдения санитарно-эпидемиологических правил не было эпидемий. В том числе туберкулеза.

– *Талантливого хирурга Л.К. Богуша и основоположника трансплантологии В.П. Демихова свела война в военно-полевом госпитале: какое удивительное пересечение судеб!*

– Отец всегда очень высоко ценил Л.К. Богуша – человека исключительного благородства и большого таланта. У Владимира Петровича были нелегкие времена. Он многих раздражал своей профессиональной независимостью. Его научную работу чаще всего игнорировали: считали не заслуживающей внимания. А отца считали фантазером.

Но Л.К. Богуш, обладавший большим гражданским мужеством, не побоялся пригласить отца в Центральный НИИ туберкулеза, сказав, что даст возможность работать в своем отделе. Как профессионал, он видел огромную перспективу трансплантологии и хотел своим авторитетом защитить Владимира Петровича от нападок.

Интересно, что моя дружба с дочерью Л.К. Богуша продолжается сегодня: мы вместе учились, обе пошли в науку. Нина Львовна осталась во Втором медицинском – стала доцентом



О.В. Демихова (справа) на открытии памятника В.П. Демихову у здания НИИ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова



Памятная доска на стене храма Дмитрия Прилуцкого на Большой Пироговской улице

кафедры патофизиологии, а я свою жизнь посвятила фтизиатрии и пульмонологии.

– А Владимир Петрович от предложения Л.К. Богуша работать во фтизиатрии отказался?

– Я тогда училась в школе, но помню, как отец говорил: «Ну что я буду делать в Институте туберкулеза? Мне нужно скоромощное учреждение».

Как вы знаете, пересаживать сердце и легкие больным туберкулезом невозможно. Трансплантация органов требует иммуносупрессивной терапии. А при туберкулезной инфекции иммунитет и без того подавлен и дополнительное его угнетение может привести к смерти больного.

Вскоре, в 1961 году, отцу, к счастью, предложили «лабораторию по пересадке жизненно важных органов» в Институте им. Н.В. Склифосовского, где он проработал четверть века и в 1986 году в 70 лет вышел на пенсию.

– Можно предположить, что на фронте кроме консультумов и дискуссий о результатах операций Л.К. Богуш и В.П. Демихов вели диалоги о трансплантации.

– Об этом я ничего не знаю. Мне известно только, что отец считал свой переход во фтизиатрию нецелесообразным. Позже он добился места в НИИ им. Н.В. Склифосовского, куда везли немало пациентов с черепно-мозговыми травмами. Именно они могли стать донорами для больных, нуждающихся в пересадке сердца.

Поддерживал отца и идеи трансплантации органов заведующий отделом хирургии института профессор Павел Иосифович

Андросов – тоже фронтовой хирург. Он часто бывал в лаборатории отца, наблюдал за операциями на собаках и был готов сделать пересадку сердца человеку еще в начале 1960-х, то есть до Кристиана Барнарда. П.И. Андросов и отец обращались с письмами в Минздрав, писали в ЦК КПСС. Их поддерживали директора НИИ им. Н.В. Склифосовского – Михаил Михайлович Тарасов, Борис Дмитриевич Комаров. Но, видимо, советским кардиохирургам не суждено было сделать первую трансплантацию сердца человеку.

В семье трансплантолога – фтизиатр и пульмонолог

– Вы тогда понимали, что Ваш отец живет, опережая время?

– Мы жили в этом – я и моя мама, очень талантливый инженер, глубоко вникающая во все проблемы мужа-ученого. А Владимир Петрович ни о чем другом, кроме трансплантологии, не мог говорить.

– И все же Вы выбрали научный мир фтизиатров.

– Во фтизиатрию я пришла из НИИ им. Н.В. Склифосовского, где закончила клиническую ординатуру по неотложной терапии. Три года работала в кардиологической реанимации, но после рождения ребенка ночные дежурства стали невозможны. А я была нацелена только на занятия наукой. Зная это, Л.К. Богуш в 1977 году пригласил меня на научную ставку в Центральный НИИ туберкулеза (далее – ЦНИИТ). Тем более, что тема для научных исследований уже ждала меня здесь – в институте, ставшем моим вторым домом, в котором я работаю уже сорок лет.

– Интересно узнать об этом более подробно.

– Отец совместно с Л.К. Богушем, А.А. Приймаком и Н.И. Герасименко проводили в лаборатории «Склифа» и виварии ЦНИИТ эксперименты на собаках по насыщению крови кислородом – оксигенации. Для поддержания функции легких и сердца животных они подключали на периферические сосуды одной собаки сердечно-легочный комплекс другой. В итоге получили совместный патент на это открытие.

Придя в ЦНИИТ, я продолжила начатое ими дело. Суть моей работы была в эксперименте: подключении мембранных малопоточных оксигенаторов крови на периферические сосуды для коррекции дыхательной недостаточности. В нашей стране тогда не было таких приборов, и я принимала участие в разработке не только их, но и нового способа лечения дыхательной недостаточности. Это была тема моей кандидатской диссертации, в которой была глава, посвященная морфологическим исследованиям легких. Научным консультантом моей диссертации был В.В. Ерохин – до недавнего времени директор ЦНИИТ.

Я счастлива, что имела таких великих учителей и наставников в ЦНИИТ, как мой отец, Л.К. Богуш, В.В. Ерохин, А.Г. Хоменко, М.М. Авербах.



О.В. Демихова в начале научной карьеры

– По результату своей научной работы Вы написали четыре монографии. Они все стали продолжением темы оксигенации тканей?

– Я являюсь соавтором этих четырех монографий. Направления научных исследований, которыми я занималась, менялись. Только сначала это была разработка методов лечения дыхательной недостаточности. Проблемные 1990-е годы вынудили нас закрыть исследование из-за его дороговизны.

– Чему было посвящено исследование, по которому Вы защитили докторскую диссертацию?

– В 90-е годы XX века возникла профессия «Ппульмонология». А.Г. Хоменко, в то время директор ЦНИИТ, создал отдел гранулематозных заболеваний легких, руководит которым до сегодняшнего дня профессор Е.И. Шмелев. Я проработала в этом отделе более десяти лет.

В институт направляли на лечение не только больных туберкулезом, но и саркоидозом, альвеолитами, различными диссеминациями в легких. Все они страдали дыхательной недостаточностью и поступали к нам в период обострений. Приоритетным направлением в их лечении были экстракорпоральные методы: плазмаферез в различных модификациях, гемосорбция и экстракорпоральная мембранная оксигенация крови. Мы стали активно исследовать проблемы перекисного окисления липидов, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Свою докторскую диссертацию на тему «Экстракорпоральные методы в лечении дыхательной недостаточности, осложняющей хронические заболевания легких» я защитила в 1993 году.

– Я работала несколько лет после ординатуры по терапии в ММА им. И.М. Сеченова в одном с Вами отделе и помню, что пациентов буквально возвращали к жизни после установления причины диссеминации неясного генеза.

– И Вы, конечно, тоже помните еженедельные консилиумы под руководством профессора Е.И. Шмелева с разбором тяжелых больных. В отделе было много прекрасных специалистов: И.Э. Степанян, В.В. Романов (уже ставшие профессорами, они и сейчас работают в институте), Л.В. Озерова, И.А. Зайцева, А.И. Добычина. Традиции продолжаются. К нам и сегодня направляют пациентов с гранулематозами со всей страны для дифференциальной диагностики и лечения.

Кстати говоря, за эти годы пульмонология и в нашей стране, и в мире стремительно развивалась. Начались отечественные конгрессы «Человек и лекарство», «Болезни органов дыхания» и различные международные конгрессы, в которых наш институт ежегодно принимает активное участие.

– Сегодня Вы продолжаете разрабатывать этапы диагностики гранулематозных заболеваний легких и схем лечения?

– Сейчас основное направление моих научных и клинических исследований – диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза.

– Вы почти 20 лет руководите научными исследованиями в Центральном НИИ туберкулеза.

– Так сложилась судьба: уже 18 лет я заместитель директора института по научной работе. На базе ЦНИИТ с 1998 года работает Сотрудничающий центр ВОЗ по туберкулезу в России. Работаю также в секретариате Рабочей группы высокого уровня (РГВУ) по туберкулезу в Российской Федерации, занимаюсь вопросами организации международного научного сотрудничества института.

Одно из приоритетных научных направлений работы института – организация и проведение доклинических испытаний новых противотуберкулезных лекарственных препаратов и вакцин. Считаю везением, что все это время мы плодотворно сотрудничаем с генеральным директором Всероссийского центра молекулярной диагностики и лечения и Центра микробиологических и экологических проблем академиком

Е.С. Севериным. Вместе проводим исследования по созданию и испытанию нанопрепаратов. Сейчас в эту работу включились ученые Курчатковского института.

Наш век – эпоха нанотехнологий

– *Ольга Владимировна, в чем суть нанопрепаратов?*

– Нанолечением называется лекарственный или диагностический препарат, применяемый в форме наночастиц, величина которых десять в минус девятой степени метра (10^{-9} = нано). Они работают на уровне отдельных микрочастиц, и их можно использовать для лечения больного органа, ткани или группы клеток. Это позволяет значительно уменьшить дозу лекарства и избежать его побочных действий, что не только уменьшает степень токсичности, но и гарантирует большую эффективность препарата.

– *То есть это модифицированная молекула, например, рифампицина?*

– Не совсем так. Это молекула лекарственного препарата, которая включалась в наш случай в наноформу биодegradуемых молочной и гликолевой кислот. Нанопрепарат доставляется непосредственно в макрофаг и обладает пролонгированным действием: нанопрепараты можно вводить один раз в 3–7 дней.

Занимаясь наноформами противотуберкулезных препаратов, мы вместе с группой под руководством академика Е.С. Северина получили патенты на изобретенный нанорифампицин, наноцикloserин, нанолевофлоксацин. Благодаря академику С.Е. Северину мы опережаем мировой наномир в изобретении наноцикloserина.

В последние годы Е.С. Северин все свои силы сосредоточил на изобретении противораковых вакцин. А противотуберкулезные препараты продолжают синтезировать его соратники и коллеги по институту под руководством Г.Г. Барсеяна.

Будни ученого

– *Ольга Владимировна, ваш институт включен в базу данных The Global Alliance for TB Drug Development. Что это значит?*

– Эта международная организация способствует продвижению на рынок новых противотуберкулезных препаратов и организует многоцентровые клинические исследования. Центры, где проводятся исследования, должны соответствовать определенным стандартам.

– *В НИИ, где изучают туберкулез, базовой является микробиологическая лаборатория.*

– От быстроты и качества этиологической диагностики зависит успех клиницистов, хирургов – всех. Наш микробиологический отдел отлично оборудован и силен кадрами: это



На встрече, организованной ВОЗ по случаю Всемирного дня здоровья в Галерее З. Церетели. О.В. Демихова с сотрудником ВОЗ Д.Д. Пашкевичем и Е.М. Богородской

профессор Л.Н. Черноусова и ее сотрудники Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова, С.Н. Андриевская, В.А. Пузанов.

– *Микробиологическая лаборатория ЦНИИТ исторически сильна: когда-то в ней работали профессора В.И. Пузык, А.И. Каграманов, И.Р. Дорожкова, З.С. Земскова.*

– Конечно. Сейчас наш микробиологический отдел – центр передового опыта в сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ.

– *За эти годы, как известно, микобактерия туберкулеза (МБТ) модифицировалась, изменились подходы к диагностике и лечению туберкулеза.*

– К сожалению, это так. Появилось больше МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ МБТ).

Исследования Л.Н. Черноусовой и ее сотрудников показали, что циркуляция W-штамма МБТ преобладает сегодня на территории России, а он в 60% обладает первичной лекарственной устойчивостью.

– *Что, на Ваш взгляд, стало причиной увеличения процента МБТ с лекарственной устойчивостью?*

– Во многом виноваты 1990-е годы. Тогда было нерегулярное обеспечение пациентов противотуберкулезными препаратами, вынужденное их лечение только одним-двумя препаратами, перерывы в лечении.

Потом началась эпидемия ВИЧ-инфекции. В одной из первых монографий в России на эту тему – «Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией» – я, А.В. Кравченко и И.Ю. Бабаева показали, что пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез требуют особого диагностического подхода и более строгого эпидемиологического надзора.

– *Могли бы Вы привести примеры текущих научных исследований ЦНИИТ?*

– Приоритетными для института являются фундаментальные исследования, в которых достигнуты значительные результаты. Впервые в России у нас создана роботизированная технология для ускоренной диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза, которая сейчас внедряется в противотуберкулезной службе России. Разработан метод видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), а также микобактерий туберкулезного комплекса. В отделе микробиологии проведено полногеномное секвенирование *M. goodnae*. У нас разработан новый диагностический тест на основе оценки степени дифференцировки Т-лимфоцитов, позволяющий дифференцировать группы больных туберкулезом. В отделе иммунологии продолжают исследования по клонированию генов, контролирующих полифакторную восприимчивость к туберкулезу у мышей. И это далеко не все.

– *Что входит в Ваши обязанности как члена секретариата Рабочей группы высокого уровня по туберкулезу в России?*

– Я работаю в секретариате РГВУ с момента ее основания – с 1999 года. Это уникальная группа, созданная по инициативе Минздрава России, ВОЗ, Минюста (так как в пенитенциарной системе России туберкулез остается большой проблемой), голос которой имеет совещательный характер. Работа РГВУ получила высокую оценку гендиректора ВОЗ Маргарет Чэн. Хочу отметить выступление на одном из последних заседаний члена РГВУ по туберкулезу, главного фтизиатра Москвы Е.М. Богородской, показавшей значительные успехи столичной противотуберкулезной службы. В этом году по решению Минздрава России и ВОЗ создана такая же рабочая группа по ВИЧ-инфекции.

– *Вы много занимались анализом туберкулеза у мигрантов.*

– Недавно вышла наша с О.Б. Нечаевой монография «Вопросы доступа мигрантов к мероприятиям по раннему вы-

явлению, диагностике, профилактике и лечению туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией». Это большая работа, которая выполнялась нами совместно с Международной Федерацией Красного Креста и Красного Полумесяца. Мы показали тенденции в диагностике и лечении туберкулеза у мигрантов в России и рассмотрели проблемы, стоящие перед обществом для предотвращения распространения туберкулеза. Аналитический обзор вызвал большой интерес и сразу был переведен на английский язык.

– *Как Вы относитесь к проблемам миграции населения?*

– Это факт нашей жизни, и его нужно определенным образом структурировать, организовывать и брать под контроль. Глобально миграция – это двигатель прогресса.

– *То есть своими исследованиями Вы говорите о включении фтизиатров в глобальные социальные проекты.*

– Конечно. Ведь туберкулез – это не просто инфекционное заболевание. Это социальная, биологическая, медицинская проблема.

На эту тему в свое время защитил интересную диссертацию профессор П.П. Сельцовский, который сегодня руководит организационно-методической работой Московского центра борьбы с туберкулезом. Он показал волны вспышек туберкулеза в Москве в зависимости от социально-экономической обстановки.

– *Ваше видение путей модернизации диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза.*

– Здесь много путей. Во-первых, я считаю, что должны быть организованы клинично-диагностические центры заболеваний легких, в которых одновременно будут вести прием пульмонолог, фтизиатр, онколог в сотрудничестве с гистологами и цитологами. В арсенале этих центров должны быть КТ, МРТ, УЗИ, инвазивные методы диагностики: бронхоскопия, видеоторакоскопия, радиоизотопы. Идти нужно от сложного к простому, а не наоборот. Если мы обладаем комплексом высокотехнологичных методов, мы сразу должны их применять. Необходимо совершенствование гистологических, цитологических методов, использование конфокальной лазерной микроскопии, развитие тестовой диагностики: разработка новых тестов, таких как Диаскинтест®.

– *Каково Ваше отношение к Диаскинтесту®?*

– В нашем институте тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – препаратом Диаскинтест® – проходил испытания. Это замечательное открытие и разработка российских ученых. Но пока он недостаточно изучен. Думаю, необходимы исследования его возможностей у больных с иммуносупрессивными состояниями. Кроме того, необходимы исследования



О.В. Демихова с сотрудниками института перед главным входом в Центральный НИИ туберкулеза

у больных разных национальностей. Мы это не учитываем пока, а ведь у людей разных национальностей разная генетика, а значит, и иммунологическая реактивность.

– Среди коллег Вы часто поднимаете проблему несвоевременной диагностики заболеваний легких?

– К сожалению, в России много поздних обращений к фтизиатрам и пульмонологам, терапевтам и врачам общей практики. Глобальную причину несвоевременной диагностики диссеминаций в легких и туберкулеза я вижу в невнимательности врачей. Порой больному пять лет не могут поставить диагноз,

потому что участковый врач не направляет пациента на биопсию легкого или на компьютерную томографию.

Повторюсь: доктору в постановке диагноза необходимо идти от сложного к простому. Так делали и делают врачи и ученые, чьи имена мы знаем сегодня, на чей опыт ориентируемся, у кого учимся.

– Ольга Владимировна, благодарю Вас от имени редакции журнала за интересный диалог и Ваш вклад в развитие отечественной пульмонологии и фтизиатрии. Здоровья Вам и дальнейших успехов в продвижении идей!



Редакционная коллегия от имени всех членов Московского общества фтизиатров поздравляет Ольгу Владимировну с юбилеем!

Мы желаем ей активного долголетия, радости бытия, дальнейшего участия в научной фтизиатрической деятельности России!

НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ РОССИИ

Московское общество фтизиатров открыло месячник борьбы с туберкулезом – 2017 научной конференцией молодых ученых. В программу конференции было включено 11 докладов научных сотрудников и врачей в возрасте до 35 лет, посвятивших свои исследования проблемам фтизиатрии. Они были выбраны из 24 работ, представленных на конкурс молодыми учеными и клиницистами Москвы, Санкт-Петербурга, Ижевска, Новосибирска, Перми, Нижнего Новгорода.

Многие считают, что фтизиатрия – специальность, в которую сегодня молодые специалисты не идут. Но конкурс научных работ, объявленный Московским обществом фтизиатров (МОФ) среди молодых врачей и ученых, и конференция по его итогам превзошли ожидания организаторов.

Актовый зал Клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом на ул. Барболина, дом 3 полон. В зале – молодые врачи и ученые, их наставники и научные руководители, специалисты смежных специальностей, работающие во фтизиатрии, – хирурги, бронхологи, окулисты, урологи, гинекологи, патоморфологи.

В программе – выступления финалистов конкурса: две видеопрезентации из г. Санкт-Петербурга, доклады из Центрального НИИ туберкулеза (ЦНИИТ), Туберкулезной больницы им. А.Е. Рабухина и Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦ борьбы с туберкулезом). Кто-то из докладчиков должен был выступить впервые, но были и такие, кто уже знаком фтизиатрам Москвы своими научными работами и выступлениями на фтизиатрических мероприятиях разного уровня.

В своем вступительном слове президент МОФ Е.М. Богородская поздравила московских коллег с результатами работы за прошедший год:

– В 2016 году мы вышли на максимально возможный низкий уровень заболеваемости туберкулезом постоянного населения столичного мегаполиса: он снизился за год на 12%, детей – на 24%. Туберкулезом в Москве в прошлом году заболели всего 127 детей. Если сравнить заболеваемость в столице с 2012 годом, она снизилась в пять раз (!). Туберкулез у детей в столице России стал орфанным заболеванием, распространенность которого менее 10 на 100 тысяч, – с гордостью отметила главный фтизиатр Москвы. – В столице России достигнуто снижение количества заболевших туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных и состоящих на учете больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, снижение показателя смертности от туберкулеза среди постоянного населения – с 1,6 до 1,2 на 100 тысяч, то есть на четверть. Такой значимый эффект достигнут столичными фтизиатрами в результате методичной работы в очагах, химиопрофилактики, внедрения иммунологического метода диагностики латентной инфекции, своевременной госпитализации, работы с группами риска.

Открывший конференцию руководитель молодежной секции МОФ кандидат медицинских наук Радмир Чотчаев был лаконичен и точен в определении роли молодежи в развитии фтизиатрии. Он считает важным приобщение молодых специалистов всех направлений к науке.

– Конкурс – это всегда большое событие, участие в котором – уникальная возможность для молодого ученого проявить способности, реализовать свои знания, идеи и получить их объективную оценку. Из 24 работ 11 вышли в финал конкурса. Кроме клинических исследований это экспериментальные, фундаментальные работы, что придает конкурсу и сегодняшнему мероприятию высокую значимость. Уверен, что благодаря нашим организаторам и правлению МОФ конкурс молодых ученых во фтизиатрии станет традиционным, – сказал он.

Р.М. Чотчаев пожелал участникам конкурса вдохновения, новых ярких идей, творческих успехов и закончил свою речь пушкинскими строками:

*О сколько нам открытий чудных
Готовят просвещенья дух
И опыт, сын ошибок трудных,
И гений, парадоксов друг,
И случай, бог изобретатель...*

Видеодоклады из Северной столицы

Первым в научной программе конференции был видеодоклад аспиранта Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии **М.Г. Шейхова** «Экспериментальная трансплантология аллогенных мезенхимальных стволовых клеток для профилактики туберкулезного сморщивания мочевого пузыря». М.Г. Шейхов отметил, что в 20% случаев нефротуберкулез осложняется туберкулезом мочевого пузыря, в 45% – туберкулезом мочеточников. При этом эффективность стандартной терапии, как правило, низкая: излечение возможно менее чем у 50% пациентов, и то на ранних стадиях. Настоящей проблемой становится лечение истинного микроцистиса (рубцово-сморщенного мочевого пузыря), который встречается у 5–13% больных туберкулезом мочевого пузыря, золотым стандартом лечения которых сегодня является реконструктивная операция с использованием различных отделов желудочно-кишечного тракта. Но подобные операции в 10–50% случаев приводят к осложнениям и инвалидизации пациентов.

Главной задачей в послеоперационном периоде стало предотвращение сморщивания мочевого пузыря. Уже разработаны способы его профилактики при туберкулезе: эндолимфатическое введение противотуберкулезных препаратов, применение м-холиноблокаторов, лазеропунктура слизистой мочевого пузыря, его гидродилатация или эндовезикальная транссекция стенки. Но проблема остается, поэтому ученые Санкт-Петербурга обратились к клеточным технологиям: поставили целью обосновать возможность применения мезенхимальных стволовых клеток для профилактики туберкулезного сморщивания мочевого пузыря. Разработав экспериментальную модель локального туберкулезного поражения мочевого пузыря у кроликов-самцов, которая обеспечивала его рубцовое сморщивание, они применили в комплексной терапии туберкулеза мочевого пузыря аллогенные мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Подробно рассказав об исследовании, М.Г. Шейхов подвел его предварительный итог: использование МСК ограничивает развитие рубцово-спаечного процесса, оказывает положительное влияние на репаративные процессы в тканях мочевого пузыря, способствует профилактике его сморщивания.

Еще один видеодоклад из Санкт-Петербурга был представлен клиническим ординатором кафедры фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова **А.И. Лощаковой** на тему «Роль вегетативной системы и гомеостаза в клинике гранулематозной патологии органов дыхания». Доклад, посвященный фундаментальным вопросам нейрофизиологии и регуляции реакций гиперчувствительности замедленного типа (морфологическим субстратом которых является гранулематозное воспаление), вызвал большой интерес аудитории.

Московский центр разносторонен

Выступления сотрудников МНПЦ борьбы с туберкулезом были разнообразны и по проблематике, и по методикам исследования. Психолог отделения юридической, социальной и психологической помощи **Е.В. Мартусова** познакомила коллег с индивидуальными психологическими особенностями детей младшего школьного возраста с различными проявлениями туберкулезной инфекции. В своем исследовании Е.В. Мартусова использовала такие методики, как шкала явной тревожности СМАС А.М. Прихожан для детей 7–12 лет, детский вариант личностного теста Р. Кеттелла, «Анализ семейных взаимоотношений» (АСВ) Э.Г. Эйдемиллера и В.В. Юстицкиса, рисунок человека и рисунок семьи. Представив психологический портрет детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции, Е.В. Мартусова рассказала, как психологи Центра работают с больными детьми, корректируя нежелательные последствия.

Рентгенолог Клиники № 1 Центра **Ю.Л. Акишина** сопоставила клинко-рентгенологические данные при различных микобактериальных инфекциях органов дыхания. Целью ее исследований было изучение клинко-рентгенологических проявлений и возможностей ранней диагностики легочного микобактериоза, вызванного различными видами нетуберкулезных микобактерий (НТМБ). Ю.А. Акишина продемонстрировала разнообразие рентгенологической картины микобактериозов, доказав, что мультиспиральная компьютерная томография позволяет детализировать симптомы поражения паренхимы легких и выделить достаточно характерные симптомокомплексы.

Врач-фтизиатр филиала МНПЦ борьбы с туберкулезом по ЮВАО **О.Б. Хухлачиев** остановился на особенностях выявления туберкулеза у мигрантов. Проведя анализ больных с впервые выявленным туберкулезом из числа мигрантов со статусом временно пребывающих на территории ЮВАО г. Москвы в 2014–2016 гг., он выявил следующее:

- из 130 больных 20% мигрантов имеют низкие знания русского языка, а 5% не знают русского языка;
- 25% мигрантов долгое время не обращались к врачу за медицинской помощью;
- 35% мигрантов более трех лет не делали флюорографию;
- 40% мигрантов данной группы не знали, что такое туберкулез;
- многие мигранты скрывали адреса своего фактического проживания и адрес работы, что затрудняло проведение противоэпидемических мероприятий и обследование контактных лиц.

В выводах своей работы О.Б. Хухлачиев предложил обсудить необходимость введения требования медицинского заключения об отсутствии инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, иностранным гражданам из стран Таможенного союза с безвизовым режимом при въезде на территорию России.

Врач-фтизиатр Клиники № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом **К.С. Фролова** представила работу «Мониторинг туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника». Клинический анализ включал наблюдения 454 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в 2009–2016 гг., получающих в качестве базисной терапии глюкокортикостероиды (80,2%) и цитостатики (59,5%). К.С. Фролова представила несколько показательных клинических наблюдений развития туберкулеза у пациентов из этой группы на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами. В докладе было обосновано, что больные с воспалительными заболеваниями кишечника, получающие иммуносупрессивную терапию, представляют группу высокого риска развития туберкулеза и нуждаются в тщательном обследовании и наблюдении до начала и во время лечения иммуносупрессивными препаратами. Своевременное выявление, индивидуальный режим химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам в сочетании с патогенетическим лечением способны обеспечить положительный прогноз в лечении туберкулеза у данной категории больных.

Споры рождают истину

Интересная дискуссия развернулась после выступления врача-ординатора детско-подросткового отдела ЦНИИТ **Е.А. Вичелли** на тему «Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении деструктивного туберкулеза с различными видами лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у подростков». В своем исследовании она показала, что назначение адекватных стартовых режимов химиотерапии позволило достичь прекращения бактериовыделения у детей и подростков в 100% случаев. Споры в аудитории слушателей вызвал второй вывод Е.А. Вичелли о закрытии полостей распада в результате химиотерапии лишь в 47,0% случаев: у 53,0% требовалось применение клапанной бронхоблокации (КББ) и хирургического лечения. Причем применение КББ в 25,7% случаев позволило избежать хирургического лечения.

Заместитель главного врача МНПЦ борьбы с туберкулезом по торакальной хирургии **А.А. Воробьев** высказал сомнения в необходимости затягивать процесс лечения, когда хирурги могут помочь справиться с туберкулезным процессом раньше, не прибегая к КББ. В дискуссии приняли участие главный детский фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы **Т.А. Севостьянова** и заведующий филиалом «Детское отделение» МНПЦ борьбы с туберкулезом **Г.В. Климов**.

Старший научный сотрудник отдела иммунологии ЦНИИТ **И.Ю. Никитина** представила доклад «Исследование иммунологических показателей при туберкулезе легких» (в соавторстве с **А.В. Пантелеевым**). Целью работы был анализ фенотипических и функциональных свойств различных популяций иммунных клеток при туберкулезе легких, а также анализ взаимосвязи иммунологических показателей с течением заболевания. И.Ю. Никитина при многопараметрическом иммунологическом анализе у больных с впервые выявленным туберкулезом легких не выявила дефицита ответа Th1 и сделала вывод, что количественные параметры ответа Th1, Th17, Th1/Th17 не являются фактором, определяющим тяжесть различных проявлений туберкулеза. Основными коррелятами тяжелого деструктивного туберкулеза являются уменьшение пула лимфоцитов и увеличение пула нейтрофилов.

Врач-фтизиатр Туберкулезной больницы им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы, аспирант ЦНИИТ **А.В. Дудченко** представил на суд слушателей опыт использования Lam-теста для диагностики туберкулеза у паци-

ентов с ВИЧ-инфекцией. Его исследования показали, что определение содержания в сыворотке крови секретируемого антигена микобактерий липоарабиноманна следует рассматривать в качестве дополнительного диагностического критерия при дифференциальной диагностике больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на наличие туберкулеза.



В.В. Устинова на трибуне

Она стала лауреатом

Большой интерес вызвал доклад младшего научного сотрудника ЦНИИТ **В.В. Устиновой** «Геномное секвенирование клинического штамма *Mycobacterium goodnae*». Он удивил и порадовал сутью и результатами исследования. Природная устойчивость нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) к противотуберкулезным препаратам и рост заболеваемости микобактериозами побудили ученых ЦНИИТ к исследованию геномов НТМБ и созданию отечественных тест-систем для ускоренного выявления микобактерий туберкулеза, НТМБ и их видовой дифференциации.



Обсуждение продолжается ... С.Е. Борисов и И.Ю. Никитина

В.В. Устинова рассказала о генетических критериях определения микроорганизмов до вида, технологии секвенирования, продемонстрировала инструмент для получения информации о последовательности геномов, геномы НТМБ, патогенных для человека по базе данных NCBI, а также виды НТМБ, геномы которых на начало 2016 г. не размещены в этой базе. *Mycobacterium gordonae* – представитель медленнорастущих НТМБ, геном которого не был включен в базу данных NCBI и долгое время считался непатогенным. Его обнаруживают в воде, включая воду из водопроводных труб, бассейнов, а также во льду, продуцируемом ледогенераторами. Необходимость исследования этого вида НТМБ обусловлена его способностью вызывать диссеминированные инфекции, поражая мочеполовые пути, желудочно-кишечный тракт, мягкие ткани, органы дыхания. Эти выводы были сделаны в ЦНИИТ на основании изучения 37 образцов различных материалов от 32 пациентов, поступивших в клинику института с диагнозом «туберкулез» в 2011–2017 гг.: у четырех из них *M. gordonae* была выявлена два и более раз. Результаты исследования по-

лучили признание на международном уровне, о чем свидетельствует депонирование геномного проекта *M. gordonae* в базу данных DDBJ/EMBL/GenBank с номером доступа LKTM00000000.

Новые традиции Московского общества фтизиатров

Подвел итоги встречи с научной фтизиатрической молодежью профессор С.Е. Борисов:

– Мы заслушали 11 докладов, которые сделаны на высоком уровне. Они не только раскрыли разные аспекты фтизиатрии, но и коснулись вопросов фундаментальной медицины. Это показывает, что наша специальность, как никакая другая, подразумевает междисциплинарное взаимодействие. После каждого доклада хотелось задать много вопросов, касающихся не только самих исследований, но и планов авторов по дальнейшей работе над темой. Их исследования имеют практическую значимость и большую перспективу.

С.Е. Борисов поблагодарил молодых ученых, пожелал им успехов и сказал о необходимости продолжать конкурс в будущем, сделав его традиционным:

– Чего не хватает нашим молодым исследователям? Конечно, трибуны. Московское общество фтизиатров будет эту трибуну предоставлять.

Е.М. Богородская дополнила, что будь ее воля, она всем докладчикам вручила бы дипломы лауреатов конкурса. Но конкурс подразумевает выбор лучших, поэтому выделено пять победителей в разных направлениях научных исследований.

Вручал дипломы победителям научный руководитель МНПЦ борьбы с туберкулезом академик РАН Виталий Ильич Литвинов.

Почетный диплом лауреата конкурса молодых специалистов за лучшую фундаментальную работу «Геномное секвенирование клинического штамма *Mycobacterium gordonae*» вручен младшему научному сотруднику ЦНИИТ В.В. Устиновой.

При вручении диплома лауреату конкурса Е.М. Богородская отметила:

– Нам очень приятно осознавать, что во фтизиатрии есть молодые ученые, которые проводят фундаментальные исследования и великолепно выступают.

Почетным дипломом за лучшую экспериментальную работу награжден аспирант Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии



В.И. Литвинов вручает почетный диплом и памятный подарок Е.В. Мартусовой



Ю.П. Акишина

М.Г. Шейхов за исследование «Экспериментальная трансплантология аллогенных мезенхимальных стволовых клеток для профилактики туберкулезного сморщивания мочевого пузыря».

За научную работу «Индивидуально-психологические особенности младших школьников с различными проявлениями туберкулезной инфекции» награждена психолог отдела юридической, социальной и психологической помощи МНПЦ борьбы с туберкулезом Е.В. Мартусова.

Работа врача-рентгенолога Клиники № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом Ю.П. Акишиной признана лучшей в исследовании по диагностике туберкулеза. Почетный диплом за лучшую клиническую работу вручен фтизиатру Клиники № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом К.С. Фроловой.

Итак, пять победителей получили дипломы и ценные подарки. Для кого-то из молодых фтизиатров это удачный старт научной карьеры, для других – накопление опыта в понимании важности своих исследований. Для всех –

радость встречи с коллегами и высокая оценка каждодневного труда в лаборатории и в кабинете, на участке и в клинике.

На конференции присутствовали и те, кто может быть примером для молодежи, чей каждодневный труд привел московскую фтизиатрию к достойным столицы результатам. Им академик В.И. Литвинов вручил почетные грамоты МОФ за многолетнюю безупречную работу во фтизиатрии. Среди них: врач-рентгенолог филиала МНПЦ борьбы с туберкулезом по ЮВАО И.Н. Насонова, заведующая отделением филиала по ЮЗАО О.Б. Круглякова, главный инженер Л.П. Рощина, фтизиатр филиала по СЗАО Л.М. Туренко, акушер-гинеколог Клиники № 2 Н.Г. Савицкая, фтизиатр филиала по ВАО и СВАО Е.П. Романова, участковый фтизиатр филиала по ЗелАО Е.В. Коровина, старшая медсестра филиала по ЮВАО Г.И. Красильникова, медсестра отделения физиотерапии филиала по ЮВАО З.В. Илькаева, врач-рентгенолог филиала по СВАО Н.И. Демушкина, заведующая филиалом по СЗАО И.Е. Косырева, заведующая отделением филиала по СЗАО В.Н. Зубкова, участковая медсестра филиала по ЦАО и ЗАО Г.Н. Беликова, заведующая отделением филиала по ВАО и СВАО Т.Н. Никогосова, заведующая отделением филиала по ВАО и СВАО Т.В. Григорян, заведующий отделением филиала по САО Л.М. Коршунов.

Подводя итоги конференции, президент МОФ Е.М. Богородская отметила, что «во фтизиатрии России много молодой талантливой молодежи, достойной предыдущих поколений».



К.С. Фролова

*Татьяна Мохрякова,
врач и журналист*