



ISSN /print/ 2413-0346  
ISSN /online/ 2413-0354

# Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

# Tuberculosis and socially significant diseases

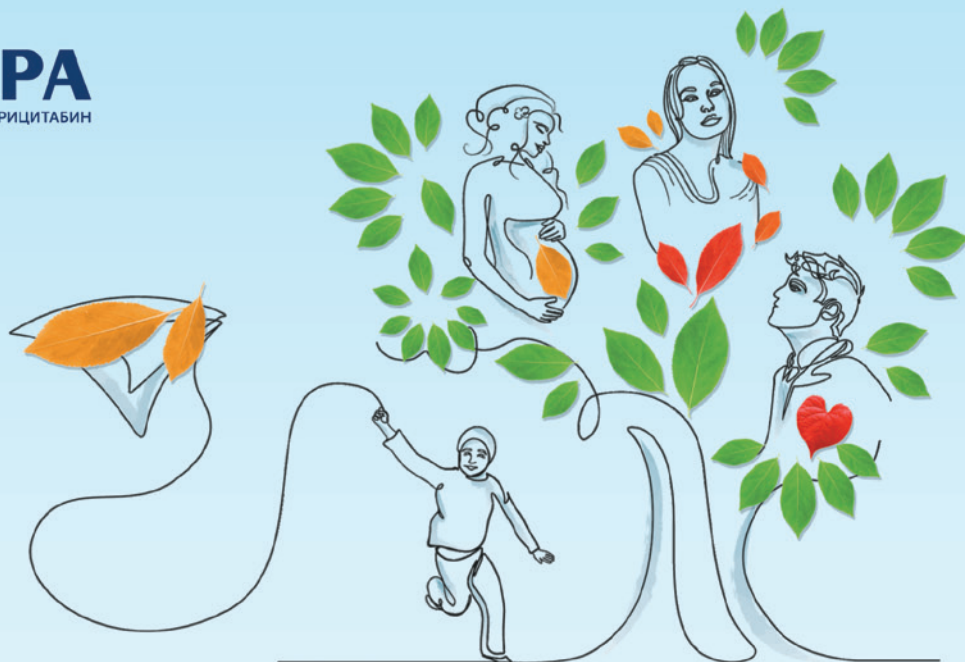
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

---

2022–Т.10–№4 (40)



**ЭВИПЛЕРА**  
РИЛПИВИРИН + ТЕНОФОВИР + ЭМТРИЦИТАБИН



# КАЧЕСТВЕННАЯ АРТ ДЛЯ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ

- Эвиплера - хорошая переносимость, высокий уровень вирусологического и иммунологического ответа и приверженности<sup>1</sup>**
- Эвиплера входит в клинические рекомендации для терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и детей<sup>2,3</sup>**
- Эвиплера подавляет вирусную нагрузку у более чем половины пациентов уже через 12 недель<sup>1</sup>**
- Эвиплера – полная схема терапии в 1 таблетке в день<sup>4</sup>**

1. Cohen C. J., Molina L. M., Cassetti I., et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve†, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. AIDS 2013, 27:939-950. 2. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020. 3. Клинические рекомендации МЗ РФ: ВИЧ-инфекция у детей, 2020 г. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвиплера. РУ: ЛП-002324

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвиплера**  
Регистрационный номер: ЛП-002324. Торговое наименование: Эвиплера. Международное непатентованное или группировочное наименование: рилпивирир + тенофовир + эмтрицитабин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению.** Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита 1 типа (ВИЧ-1) у взрослых пациентов и у детей в возрасте от 12 до 18 лет, имеющих показатели РНК ВИЧ-1 в пределах не более 100 000 копий/мл и не имеющих известных мутаций, связанных с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, тенофовиру или эмтрицитабину. **Противопоказания.** 1. Повышенная чувствительность к рилпивирину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или другим компонентам препарата. 2. Детский возраст до 12 лет. 3. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда-Пью). 4. Период грудного вскармливания. 5. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. 6. Препарат Эвиплера не следует применять одновременно со следующими препаратами, которые могут привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме (вследствие индукции фермента CYP3A или повышения pH желудочного сока), что может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эвиплера. • Противосудорожные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, феноитин. • Противотуберкулезные средства – рифампицин, рифалентин. • Ингибиторы протонной помпы – такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол. • Глюкокортикоидные препараты системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата). • Препараты на основе зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum). **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эвиплера одновременно с антагонистами H2-гистаминовых рецепторов, антацидами, ингибиторами изоферментов P450, субстратами P-гликопротеина. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции. Взрослые и дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела не менее 35 кг: препарат Эвиплера применяется только парорально, по одной таблетке один раз в день вместе с пищей. Таблетку следует проглатывать целиком, заливая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать, поскольку это может повлиять на всасывание препарата. **Побочное действие.** Нейтропения, снижение количества лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, снижение числа тромбоцитов, анемия, аллергические реакции, синдром восстановления иммунитета, повышение концентрации общего холестерина (натощак), повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (натощак), гипофосфатемия, гипертриглицеридемия, гипергликемия, снижение аппетита, гипокальциемия, лактацидоз, бессонница, депрессия, подавленное настроение, нарушения сна, необычные сновидения, головная боль, головокружение, сонливость, повышение активности панкреатической амилазы, рвота, диарея, тошнота, повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы, повышение активности липазы слюворотки, боль в животе, дискомфорт в животе, вздутие живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, панкреатит, повышение активности трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), повышение концентрации билирубина, гепатит, стеатоз печени, сыпь, везикулопузырчатая сыпь, пустулезная сыпь, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации), макулопупулезная сыпь, зуд, ангионевротический отек, тяжелые кожные реакции с системными симптомами, повышение активности креатинина, рабдомиолиз, мышечная слабость, остеопороз (проявляющаяся в виде костной боли и иногда способствующая развитию переломов), миопатия, проксимальная почечная tubulopatia, включая синдром Фанкони, повышение концентрации креатинина, протенинурия, почечная недостаточность (острая и хроническая), острый канальцевый некроз, нефрит (включая острый интерстициальный нефрит), нефрогенный несахарный диабет, астеня, боль, усталость. **Особые указания.** Пациенты должны быть предупреждены, что современные антиретровирусные препараты не исключают от ВИЧ-инфекции, а также нельзя предупредить заражение ВИЧ-инфекцией через кровь или посредством полового контакта. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией. Вирусологическая эффективность терапии и развитие резистентности. Препарат Эвиплера не оценивался у пациентов, имевших в анамнезе вирусологическую неэффективность при терапии каким-либо антиретровирусным средством. Перед началом терапии препаратом Эвиплера следует провести тест на резистентность и/или оценить исторические данные по резистентности. Влияние на сердечно-сосудистую систему. Назначение рилпивирина в сверхтерапевтических дозах (75 мг и 300 мг один раз в день) сопровождается удлинением интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ). Эвиплера должен использоваться с осторожностью при совместном применении с препаратами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Совместное назначение с другими лекарственными препаратами. Препарат

Эвиплера не должна назначаться совместно алафенамид или другие аналоги цитидина, например ламивудин. Препарат Эвиплера не следует применять одновременно с адефовири диниксиксолом. Препарат Эвиплера не следует применять совместно с рилпивирина гидрохлоридом, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутинном). Совместное назначение препарата Эвиплера и диданозина. Совместное назначение этих препаратов не рекомендуется, поскольку системное воздействие диданозина значительно повышается после совместного применения с тенофовири дигидрохлоридом, что может повысить риск развития побочных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактат-ацидоза, иногда с летальным исходом. Нарушение функции почек. Препарат Эвиплера не рекомендуется назначать пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени. В случае, если совместного назначения препарата Эвиплера и нефротоксичных лекарственных средств нельзя избежать, следует ежедневно контролировать функцию почек. При использовании в клинической практике тенофовири дигидрохлоридом сообщалось о нарушении функции почек, почечной недостаточности, повышении концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной tubulopatia (включая синдром Фанкони). Влияние на костную ткань. С помощью рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) было выявлено небольшое, но статистически значимое снижение МПКТ и СМКТ на 48-й и 96-й неделях как в группе рилпивирина, так и в контрольной группе, по сравнению с исходным значением. Изменение уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и содержания минералов в костной ткани (СМКТ) по сравнению с исходным уровнем оказалось одинаковым для группы рилпивирина и контрольной группы как в общей популяции, так и у пациентов, принимавших комбинацию, включавшие тенофовири дигидрохлорид фумарат. Пациенты с ВИЧ и сопутствующей инфекцией, вызванной вирусом гепатита В или С. У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих антиретровирусную терапию, отмечается повышенный риск развития тяжелых и потенциально смертельных нежелательных реакций, связанных с нарушением функции печени. При одновременном назначении препаратов для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В или С, также инструкции по применению этих препаратов. Безопасность и эффективность препарата Эвиплера при лечении хронического гепатита В не оценивались. Эмтрицитабин и тенофовир по отдельности и в комбинации демонстрировали активность в отношении вируса гепатита В в фармакодинамических исследованиях. Заболевания печени. Безопасность и эффективность препарата Эвиплера у пациентов со значимыми фоновыми заболеваниями печени не оценивались. У пациентов с недостаточностью функции печени фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась. Эмтрицитабин не подвергается существенному метаболизму ферментами печени, поэтому наличие недостаточности функции печени не должно существенно влиять на активность препарата. Пациентам с недостаточностью функции печени легкой или средней степени (класс А и В по шкале Чайлда – Пью) не требуется коррекция дозы рилпивирина гидрохлоридом. Применение рилпивирина гидрохлоридом не изучалось у пациентов с тяжелой недостаточностью функции печени (класс С по шкале Чайлда – Пью). Изучение фармакокинетики тенофовири у пациентов с недостаточностью функции печени показало, что коррекция дозы у этих пациентов не требуется. Вес и метаболические параметры. Для мониторинга уровня липидов и глюкозы крови необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. Нарушения липидного обмена необходимо лечить соответствующими препаратами. Митохондриальные нарушения при использовании ипeго. Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны влиять на функцию митохондрий в различной степени. Это наиболее характерно для ставудины, диданозина и зидовудина. Осторожность. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении помпы или боли в животе, скованности в суставах или затруднениях в движении. Пожилые пациенты. Препарат Эвиплера не изучался у пациентов старше 65 лет. У пожилых пациентов отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью в этой группе пациентов. Беременность. При приеме 25 мг рилпивирина 1 раз в сутки во время беременности наблюдалось снижение концентрации рилпивирина в плазме. В исследовании фазы III снижение концентрации рилпивирина, схожее с таковым во время беременности, сопровождалось повышением риска вирусологической неудачи, в связи с чем следует вести тщательный мониторинг вирусной нагрузки. Можно быть рассмотрен переход на другую схему антиретровирусной терапии. Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Эвиплера. В препарате Эвиплера содержится лактозы моногидрат, поэтому пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или с глюкозо-галактозной мальабсорбцией противопоказано принимать данный препарат. В препарате Эвиплера содержится краситель, называемый алсминивый лак «желтый солнечный закат» (Е110), который может вызывать аллергические реакции у некоторых пациентов.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. СР-269553

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2  
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58  
4.08.2022



# Туберкулёз и социально значимые заболевания

Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Богородская Е.М.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Борисов С.Е.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Слогоцкая Л.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: **Аксенова В.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Белевский А.С.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Брюн Е.А.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Гёзалов Октai**, медицинский специалист Европейского регионального бюро ВОЗ;

**Ершов Ф.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Журавлева М.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Заседателей А.С.**, д.физ.-мат.н., профессор (Москва, Россия); **Зубань О.Н.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Литвинов В.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Мазус А.И.**, д.м.н. (Москва, Россия);

**Мальшев Н.А.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Мильори Д.Б.**, д.м.н., профессор (Традате, Италия);

**Михайлова Н.А.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Плавунов Н.Ф.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Потекаев Н.Н.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Сафонова С.Г.**, д.б.н., профессор (Москва, Россия);

**Севостьянова Т.А.**, д.м.н. (Москва, Россия); **Сельцовский П.П.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Смердин С.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Сычев Д.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Яблонский П.К.**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: **Елькин А.В.**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия);

**Кравченко А.Ф.**, д.м.н., профессор (Республика Саха (Якутия)); **Малиев Б.М.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Мальхина Т.И.**, к.м.н. (Белгород, Россия); **Морозова Т.И.**, д.м.н., профессор (Саратов, Россия);

**Скорняков С.Н.**, д.м.н., профессор (Екатеринбург, Россия); **Шилова М.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: **Борисов С.Е.**

## Tuberculosis and socially significant diseases

Scientific and practical journal

CHIEF EDITOR: **Bogorodskaya E.M.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR: **Borisov S.E.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY: **Slogotskaya L.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD: **Aksenova V.A.**, Academician of the Academy of natural Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Belevsky A.S.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Brun E.A.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Gezalov Oktai**, Medical Officer at WHO Regional Office for Europe;

**Ershov F.I.**, Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Zhuravleva M.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Zasedatelev A.S.**, Doctor of Physics and Mathematics, Professor (Moscow, Russia); **Zuban O.N.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Litvinov V.I.**, Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Mazus A.I.**, MD (Moscow, Russia);

**Malyshev N.A.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Migliori D.B.**, MD, Professor (Tradate, Italy);

**Mikhailova N.A.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Plavunov N.F.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Potekaev N.N.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Safonova S.G.**, Doctor of Biology, Professor (Moscow, Russia);

**Sevostyanova T.A.**, MD (Moscow, Russia); **Seltsovsky P.P.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Smerdin S.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Sychev D.A.**, Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Yablonskiy P.K.**, MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD: **Elkin A.V.**, MD, Professor (St. Petersburg, Russia); **Kravchenko A.F.**, MD, Professor (Republic of Sakha (Yakutia));

**Maliev B.M.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Malyshina T.I.**, Candidate of medical sciences (Belgorod, Russia);

**Morozova T.I.**, MD, Professor (Saratov, Russia); **Skornyakov S.N.**, MD, Professor (Ekaterinburg, Russia);

**Shilova M.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR: **Borisov S.E.**

Номер свидетельства: ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

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

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.

- 4 Наркологическая ситуация и оценка деятельности наркологической службы в г. Москве в сравнении со средними показателями по стране за 2012–2021 гг.

С.Г. Копоров, Е.А. Брюн, Е.А. Кошкина,  
М.С. Смирновская, Е.А. Кошкин

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ

- 16 Влияние внешней и внутренней миграции на территориальную заболеваемость туберкулезом в мегаполисе

Е.М. Богородская, Е.М. Белиловский, А.Д. Ильченко,  
С.А. Ростовцев, Е.С. Мончаковская

### ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА • ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- 32 Оценка эффективности молекулярно-генетических и бактериологических методов в определении гетерорезистентности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину

А.И. Исакова, Ю.Д. Михайлова, К.Ю. Галкина,  
Е.Ю. Носова, С.Г. Сафонова

- 42 Изучение лекарственной чувствительности к бедаквилину быстрорастущих микобактерий комплекса *M. chelonae* – *M. abscessus*

М.В. Макарова, Ю.Д. Михайлова,  
Е.Н. Хачатурьянц, В.И. Литвинов

### ТЕЗИСЫ X ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ «ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ В МЕГАПОЛИСЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ»

- 50 Диагностика, клиника и лечение туберкулеза  
68 Эпидемиология и организация противотуберкулезной работы

### IN MEMORIAM

- 79 С.А. СКРЯБИН

- 4 Narcological situation and assessment of the alcohol and drug dependence treatment service activities in Moscow compared with the national average for the 2012–2021

S.G. Koporov, E.A. Brun, E.A. Koshkina,  
M.S. Smirnovskaya, E.A. Koshkin

### EPIDEMIOLOGY AND ORGANIZATION OF ANTI-TUBERCULOSIS WORK

- 16 The effect of external and internal migration on the notification of tuberculosis in the metropolis

E.M. Bogorodskaya, E.M. Belilovsky, A.D. Ilchenko,  
S.A. Rostovtsev, E.S. Monchakovskaya

### DIAGNOSIS AND CLINIC OF TUBERCULOSIS • LABORATORY DIAGNOSTICS

- 32 Evaluation of the effectiveness of molecular genetic and bacteriological methods in determining heteroresistance *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin

A.I. Isakova, Yu.D. Mikhailova, K. Yu. Galkina,  
E.Yu. Nosova, S.G. Safonova

- 42 Study of drug sensitivity to bedaquiline of fast-growing mycobacteria complex *M. chelonae* – *M. abscessus*

M.V. Makarova, Yu.D. Mikhailova,  
E.N. Khachataryants, V.I. Litvinov

### ABSTRACTS OF THE X ANNUAL CONFERENCE OF MOSCOW PHTHYSIOLOGISTS «LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN THE METROPOLIS: EPIDEMIOLOGY, METHODS OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS»

- 50 Diagnosis, clinic and treatment of tuberculosis  
58 Epidemiology and organization of anti-tuberculosis work

### IN MEMORIAM

- 79 S.A. SCRIBIN



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 сайте [www.tb-journal.ru](http://www.tb-journal.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 доступа ко всем выпускам журнала Вам необходимо  
пройти по ссылке*

*[www.tb-journal.ru/zhurnal-onlajn/](http://www.tb-journal.ru/zhurnal-onlajn/)*



# НАРКОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И ОЦЕНКА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В Г. МОСКВЕ В СРАВНЕНИИ СО СРЕДНИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПО СТРАНЕ ЗА 2012–2021 ГГ.

С.Г. Копоров, Е.А. Брюн, Е.А. Кошкина, М.С. Смирновская, Е.А. Кошкин

*ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»*

*В работе были проанализированы данные по формам федерального статистического наблюдения № 11 и № 37 за 2011–2020 гг. и статистических сборников Минздрава России, характеризующие деятельность медицинских организаций, оказывающих специализированную наркологическую помощь и позволяющих осуществлять мониторинг наркологической ситуации.*

*За прошедшие пять лет наблюдалось снижение обращаемости больных за наркологической помощью в г. Москве, в России темп снижения значительно ниже. Среди зарегистрированных больных потребители алкоголя составили около 70%; больных наркоманией – в два раза меньше. В Российской Федерации процент больных наркоманией более чем в два раза меньше, чем в г. Москве.*

*Показатель общей заболеваемости алкоголизмом и наркоманией имел тенденцию к снижению. Показатель первичной заболеваемости наркологическими расстройствами за пятилетний период в г. Москве снизился более чем в два раза.*

*Эффективность и качество наркологической службы определяются рядом показателей. Наиболее наглядно это характеризуют показатели ремиссии, которые в г. Москве за последние 5 лет демонстрируют стабильный рост. Процент больных наркологического профиля, включенных в стационарные реабилитационные программы от числа пациентов, госпитализированных в связи с наркологическими заболеваниями, в 2020 г. как в г. Москве, так и в России по сравнению с 2016 г. практически не изменился.*

*Доля больных наркологического профиля, включенных в амбулаторные реабилитационные программы от числа пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, в г. Москве в 2020 г. по сравнению с 2016 г. увеличилась. Показатель снятия с диспансерного наблюдения больных алкоголизмом, как и наркоманией, в связи с выздоровлением в г. Москве за прошедшие пять лет увеличился, а в Российской Федерации он несколько снизился.*

*Оценка деятельности медицинских организаций позволяет определить тенденции, выявить отдельные недостатки и разработать предложения для управленческих решений.*

**Ключевые слова:** *общая заболеваемость, первичная заболеваемость, алкоголизм, наркомания, показатели деятельности*

## NARCOLOGICAL SITUATION AND ASSESSMENT OF THE ALCOHOL AND DRUG DEPENDENCE TREATMENT SERVICE ACTIVITIES IN MOSCOW COMPARED WITH THE NATIONAL AVERAGE FOR THE 2012–2021

Koporov S.G., Bryun E.A., Koshkina E.A., Smirnovskaya M.S., Koshkin E.A.

*The paper analyzes the data from the forms of Federal statistical observation No. 11 No. 37 for 2011–2020 and statistical materials of the Ministry of Health of Russia, characterizing the activities of medical organizations providing specialized alcohol and drug treatment and allowing monitoring of the drug situation.*

*Over the past 5 years, there has been a decrease in the number of patients seeking alcohol and drug treatment in Moscow, the decline rate in Russia was much lower. Among registered patients, alcohol users accounted for about 70%; drug addicts - two times less. In the Russia, the percentage of drug addicts is more than two times less than in Moscow.*

*The indicator of the general incidence of alcoholism and drug addiction tended to decrease. The rate of primary incidence of narcological disorders has more than halved over a five-year period in Moscow.*

*The efficiency and quality of alcohol and drug treatment services are determined by a number of indicators. This is most clearly characterized by remission rates, which in Moscow have shown a stable growth over the past 5 years. The percentage of alcohol and drug addicted patients included in inpatient rehabilitation programs out of the number of patients hospitalized due to addiction diseases in 2020, both in Moscow and in Russia, remained practically unchanged compared to 2016.*

*The proportion of alcohol and drug addicted patients included in outpatient rehabilitation programs out of the number of patients under dispensary observation in Moscow in 2020 increased compared to 2016. The rate of removal from dispensary observation registers of patients with alcoholism, as well as those with drug addiction, in connection with recovery has increased in Moscow over the past 5 years, and it has slightly decreased in Russia.*

*Evaluation of the activities of medical organizations allows us to detect trends, reveal individual shortcomings and develop proposals for management decisions.*

**Key words:** *general morbidity, primary incidence, alcoholism, drug addiction, indicators of activity*

## Введение

Организация доступного и эффективного лечения и реабилитации больных наркологического профиля, а также разработка программ профилактики злоупотребления психоактивными веществами являются основой улучшения качества жизни граждан и социального благополучия общества в целом. В России продолжается совершенствование наркологической службы с целью соответствия реальным потребностям общества. Продолжают развиваться ее структуры, становясь все более разнообразными, что требует углубленного анализа ее деятельности для разработки рекомендаций по оптимизации ее деятельности как на федеральном уровне, так и на уровне субъектов.

## Цель исследования

Мониторинг наркологической ситуации в г. Москве и России за период 2016–2020 гг.

## Задачи исследования

1. Оценить и сопоставить тенденции наркологической ситуации в г. Москве и России.
2. Проанализировать комплекс показателей, значимых для оценки качества и эффективности деятельности наркологической службы.

## Материалы и методы исследования

Мониторинг употребления психоактивных веществ дает возможность оценить наркологическую ситуацию и разработать рекомендации по совершенствованию оказания наркологической помощи населению, а также по профилактике, диагностике и лечению наркологических заболеваний.

Медицинской организацией составляются ежегодные отчетные формы федерального и отраслевого статистического наблюдения, утвержденные приказами Росстата и Минздрава

России. Основными отчетными формами, характеризующими деятельность медицинских организаций, оказывающих специализированную наркологическую помощь и позволяющих осуществлять мониторинг наркологической ситуации, являются: формы федерального статистического наблюдения № 11 «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами» и форма № 37 «Сведения о пациентах, больных алкоголизмом, наркоманиями, токсикоманиями» [1, 2]. Сбор данных и расчет показателей осуществляется в государственных специализированных учреждениях по единой унифицированной системе. Сведения, полученные на основании данных об обращаемости больных за наркологической помощью, публикуются в статистических сборниках Минздрава России и используются для анализа основных тенденций распространенности наркологических заболеваний. [3, 4, 5].

## Результаты исследования и обсуждение

### Общая заболеваемость наркологическими расстройствами

В 2020 г. наркологическими учреждениями г. Москвы зарегистрированы 74 535 пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (далее – ПАВ), или 587,9 больных на 100 тыс. населения. При этом на конец года на диспансерном наблюдении состояло 69 500 пациентов, что составляет 93,2% от числа зарегистрированных больных.

Среди больных, обратившихся в наркологическую службу, преобладали мужчины.

В г. Москве соотношение мужчин к женщинам составило 3,5:1 (2016) и 3,3:1 (2020), для России соответственно – 4,1:1 (2016) и 3,8:1 (2020), то есть в Москве на 3 больных мужчин приходится 1 больная женщина, а в России соответственно на 4 мужчин – 1 больная женщина (рис. 1). В целом за 5-летний период это соотношение практически не изменилось.

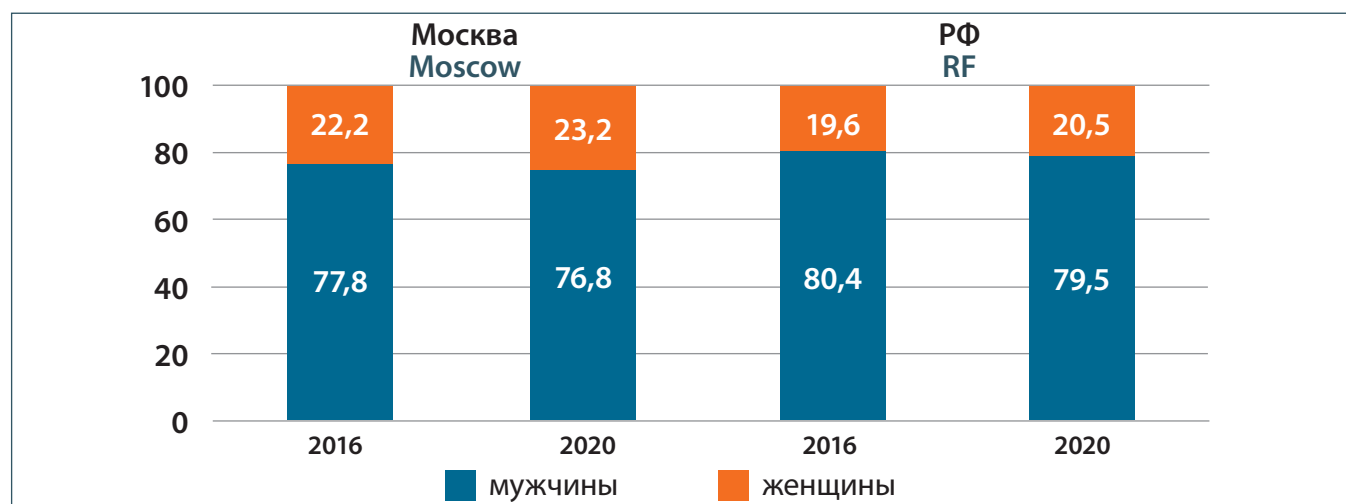


Рис. 1. Распределение больных наркологического профиля по полу в г. Москве и России в 2016–2020 гг. (в % от числа зарегистрированных пациентов)

Fig. 1. Distribution of narcological patients by gender in Moscow and Russia in 2016–2020 (in % of the number of registered patients)

Таблица 1. Показатели общей заболеваемости наркологическими расстройствами

Table 1. Indicators of the general incidence of narcological disorders

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	2 406 702	2 238 435	2 034 982	1 898 395	1 766 065	-26,6
г. Москва • Moscow	123 634	104 732	81 375	77 380	74 535	-39,7
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	1640,8	1524,4	1385,9	1293,5	1203,5	-26,7
г. Москва • Moscow	1000,6	841,6	647,8	613,4	587,9	-41,3

Таблица 2. Показатели общей заболеваемости алкоголизмом, включая алкогольные психозы

Table 2. Indicators of the general incidence of alcoholism, including alcoholic psychoses

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	1 589 525	1 502 174	1 376 344	1 281 811	1 188 968	-23,2
г. Москва • Moscow	81 410	67 914	52 397	49 354	47 434	-41,7
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	1083,7	1023,0	937,4	873,3	810,2	-25,2
г. Москва • Moscow	658,9	545,8	417,1	391,2	374,3	-43,2

В Москве в 2020 г. показатель общей заболеваемости наркологическими расстройствами составил 587,9 на 100 тыс. населения, что почти в два раза ниже показателя по Российской Федерации. За 5 лет данный показатель в г. Москве снизился на 41%, в РФ снижение составило около 27% (табл. 1).

Контингент лиц, обратившихся за наркологической помощью в государственные медицинские учреждения, имеет свои особенности распределения по нозологическим формам. Основной процент зарегистрированных пациентов с психическими и поведенческими расстройствами наркологического профиля составляют потребители алкоголя, доля которых в 2020 г. составила 67,0%. Процент лиц с расстройствами вследствие употребления наркотиков в г. Москве существенно ниже и составил 29,2%. В Российской Федерации потребители алко-

голя составляют 77,6%, наркотиков – 12,7%, то есть в г. Москве доля потребителей наркотиков, обратившихся в государственные наркологические учреждения практически более чем в два раза выше, чем в Российской Федерации.

#### Общая заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением алкоголя

В наркологическую службу г. Москвы в 2020 г. обратились за помощью 49 949 пациентов с алкогольными проблемами, из них 95,0% имели диагноз «алкоголизм», включая алкогольные психозы; на долю пациентов с пагубным употреблением алкоголя пришлось 5,0% больных. По сравнению с 2016 г. число лиц, обратившихся за помощью, сократилось в 1,7 раза, однако соотношение диагностических групп пациентов с алкогольными проблемами сохранилось на прежнем уровне.

Рис. 2. Распределение потребителей алкоголя, обратившихся за наркологической помощью, по возрасту в г. Москве в 2016–2020 гг. (в % от числа зарегистрированных пациентов)

Fig. 2. Distribution of alcohol consumers who applied for drug treatment by age in Moscow in 2016–2020 (in % of the number of registered patients)

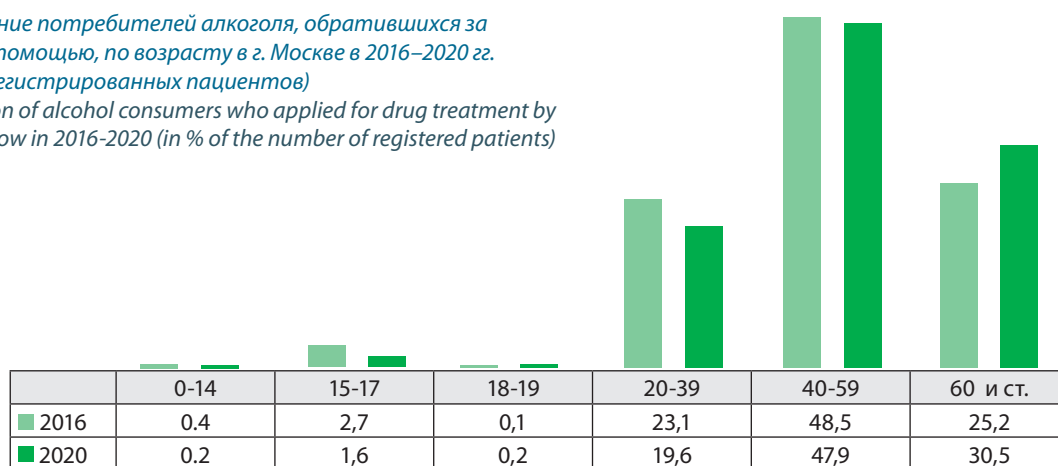




Рис. 3. Распределение потребителей алкоголя, обратившихся за наркологической помощью, по возрасту в России в 2016–2020 гг. (в % от числа зарегистрированных пациентов)

Fig. 3. Distribution of alcohol consumers who applied for drug treatment by age in Russia in 2016–2020 (in % of the number of registered patients)

	0-14	15-17	18-19	20-39	40-59	60 и ст.
■ 2016	0,3	1,9	1	38,1	48,7	12,1
■ 2020	0,2	1,3	0,8	33,6	49,1	14,9

Среди потребителей алкоголя, обратившихся за наркологической помощью, в г. Москве в 2020 г., так же как и в 2016 г., преобладала возрастная группа 40–59 лет, которая за пять лет осталась практически на том же уровне. За этот период доля групп лиц в возрасте 20–39 лет уменьшилась на 3,5%. Изменения процентного распределения также отмечены в возрасте 15–17 лет, доля которого несколько уменьшилась. В то же время доля лиц в возрасте 60 лет и старше увеличилась на 5,3% (рис. 2).

Таким образом, наблюдалось увеличение доли лиц в возрасте 60 лет и старше, получающих наркологическую помощь в медицинских организациях г. Москвы.

Среди больных наркологического профиля в Российской Федерации в 2020 г., так же как и в 2016 г., преобладает возрастная группа 40–59 лет, остальные возрастные группы имели тенденцию к снижению, кроме группы 60 лет и старше, доля которой увеличилась на 2,8%. Таким образом, тенденции динамики возрастного распределения в г. Москве и в Российской Федерации совпадают (рис. 3).

Показатель общей заболеваемости алкоголизмом, включая алкогольные психозы, в г. Москве в 2020 г. составил 374,3 больных на 100 тыс. населения. По отношению к 2016 г. показатель снизился на 43,2%. В Российской Федерации этот показатель более чем в два раза превышает московский, но тенденция к снижению данного показателя отмечена и в среднем по стране, но темп снижения был меньше (табл. 2).

Показатель общей заболеваемости алкогольными психозами в г. Москве в 2020 г. составил 7,6 на 100 тыс. населения, и этот показатель в 3,5 раз ниже, чем в Российской Федерации. По сравнению с 2016 г. показатель общей заболеваемости алкогольными психозами в г. Москве снизился на 40%, в Российской Федерации – на 33% (табл. 3).

Показатель обращаемости пациентов с пагубным употреблением алкоголя в 2020 г. составил в г. Москве 19,8 на 100 тыс. населения, что в 6,5 раза ниже, чем в среднем по стране. По сравнению с 2016 г. как в г. Москве, так и в Российской Федерации этот показатель снизился на 39% (табл. 4).

Таблица 3. Общая заболеваемость алкогольными психозами

Table 3. General incidence of alcoholic psychoses

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	59 471	50 299	47 149	45 245	39 442	-33,6
г. Москва • Moscow	1 580	1 094	1 048	1 058	964	-38,9
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	40,5	34,3	32,1	30,8	26,9	-33,6
г. Москва • Moscow	12,8	8,8	8,3	8,4	7,6	-40,6

Таблица 4. Обращаемость пациентов с пагубным употреблением алкоголя

Table 4. Treatment of patients with harmful alcohol use

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	298 833	256 649	218 070	200 022	181 792	-39,2
г. Москва • Moscow	4 002	4 117	2 215	2 570	2 515	-37,2
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	203,7	174,8	148,5	136,3	123,9	-39,2
г. Москва • Moscow	32,4	33,1	17,6	20,4	19,8	-38,9

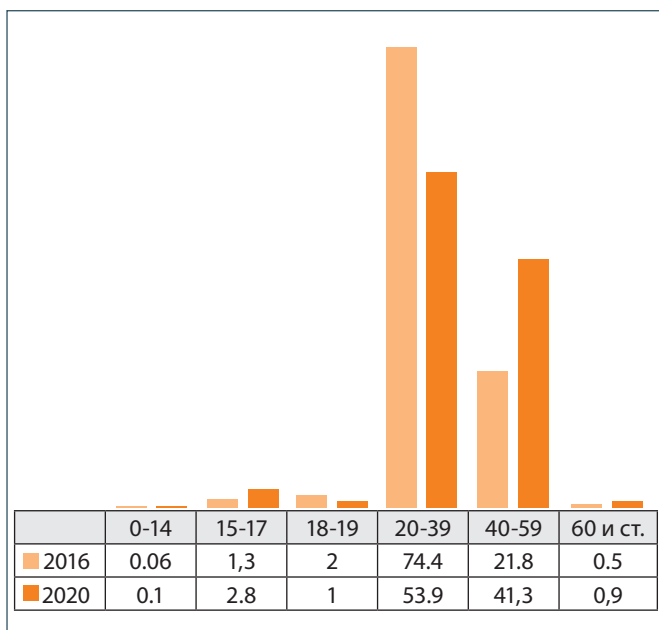


Рис. 4. Распределение потребителей наркотиков, обратившихся за наркологической помощью, по возрасту в г. Москве в 2016–2020 гг. (в % от числа зарегистрированных пациентов)

Fig. 4. Distribution of drug users who applied for drug treatment by age in Moscow in 2016–2020 (in % of the number of registered patient)

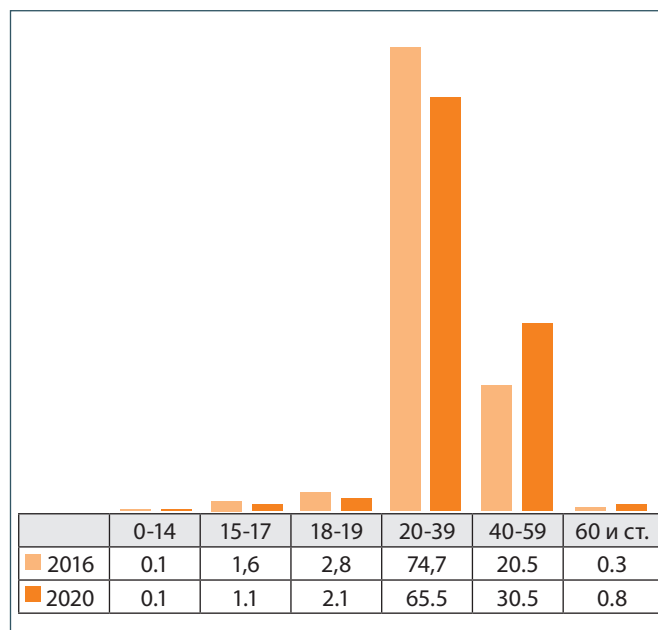


Рис. 5. Распределение потребителей наркотиков, обратившихся за наркологической помощью, по возрасту в России в 2016–2020 гг. (в % от числа зарегистрированных пациентов)

Fig. 5. Distribution of drug users who applied for drug treatment by age in Russia in 2016–2020 (in % of the number of registered patients)

#### Общая заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением наркотиков

Среди общего контингента обратившихся за лечением в наркологическую службу г. Москвы число больных, употребляющих различного вида наркотики, в 2 раза меньше, чем больных алкоголизмом. В среднем по России таких лиц почти в 4 раза меньше, чем в г. Москве.

Данная группа больных требует к себе пристального внимания. Это связано с тем, что, как правило, это лица более молодого возраста, и у них помимо ассоциированных соматических заболеваний, свойственных болезням зависимости, присутствуют сопутствующие инфекционные заболевания, такие как ВИЧ и гепатиты.

В г. Москве, как и в России, в 2020 г. наблюдалось перераспределение процентного соотношения всех возрастных групп, за

счет сокращения доли лиц в возрасте 18–19 и 20–39 лет и увеличения доли больных в возрасте 40–59 лет на 19,5% в г. Москве и на 10,0% в Российской Федерации. Полученные данные свидетельствуют о том, что среди больных наркоманией увеличивается процент больных более старших возрастов (рис. 4, 5).

Показатель общей заболеваемости наркоманией в г. Москве в 2020 г. составил 171,6 на 100 тыс. населения, что выше аналогичного показателя по России на 11,0%. В г. Москве по сравнению с 2016 г. отмечено снижение этого показателя на треть; по России темп снижения несколько меньше (табл. 5).

За пятилетний период произошли некоторые изменения в структуре потребляемых психоактивных веществ (ПАВ). В г. Москве, как и в Российской Федерации в целом, среди зарегистрированных больных наркоманией преобладают больные, употребляющие опиоиды. За пять лет данный показатель

Таблица 5. Показатели общей заболеваемости наркологическими расстройствами, связанными с употреблением наркотиков

Table 5. Indicators of the overall incidence of narcological disorders associated with drug use

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	292 407	273 094	250 634	236 214	224 117	-23,4
г. Москва • Moscow	31 303	27 044	23 887	22 495	21 758	-30,5
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	199,4	186,0	170,7	160,9	152,7	-23,4
г. Москва • Moscow	253,3	217,3	190,2	178,3	171,6	-32,3

Таблица 6. Показатель обращаемости пациентов с пагубным употреблением наркотических ПАВ

Table 6. Rate of treatment of patients with harmful use of narcotic surfactants

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	203 575	186 061	172 757	165 019	157 388	-22,7
г. Москва • Moscow	6351	5212	2471	2537	2351	-63,0
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	138,8	126,7	117,6	112,4	107,3	-22,7
г. Москва • Moscow	51,4	41,9	19,7	20,1	18,5	-64,0

Таблица 6. Показатель обращаемости пациентов с пагубным употреблением наркотических ПАВ

Table 6. Rate of treatment of patients with harmful use of narcotic surfactants

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	229 611	190 800	174 994	163 224	127 895	-44,3
г. Москва • Moscow	10253	6345	5286	6094	4908	-52,2
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	156,5	129,9	119,2	111,2	87,2	-44,3
г. Москва • Moscow	83,0	51,0	42,1	48,3	38,7	-53,4

снизились на 17,9%, а в России несколько больше – на 22,7%. Второе ранговое место занимали пациенты с зависимостью от других наркотиков и их сочетаний, доля которых за исследуемый период выросла в г. Москве на 39,8%, а в Российской Федерации – на 63%. Процент потребителей психостимуляторов заметно увеличился, а употребление каннабиноидов увеличилось незначительно (рис. 6).

Показатель обращаемости пациентов с пагубным употреблением наркотиков в г. Москве в 2020 г. составил 18,5 на 100 тыс. населения, и за пятилетний период он снизился на 64%. Следу-

ет отметить, что за последние три года в России этот показатель в 5 раз выше, чем в г. Москве. Однако общая тенденция к снижению отмечается и в России (табл. 6).

#### Первичная заболеваемость наркологическими расстройствами

Показатель первичной заболеваемости широко используется в мире для оценки ситуации с употреблением алкоголя и наркотиков, он отражает число больных, впервые обратившихся за наркологической помощью в медицинские учреждения, и приводится во всех международных отчетах.

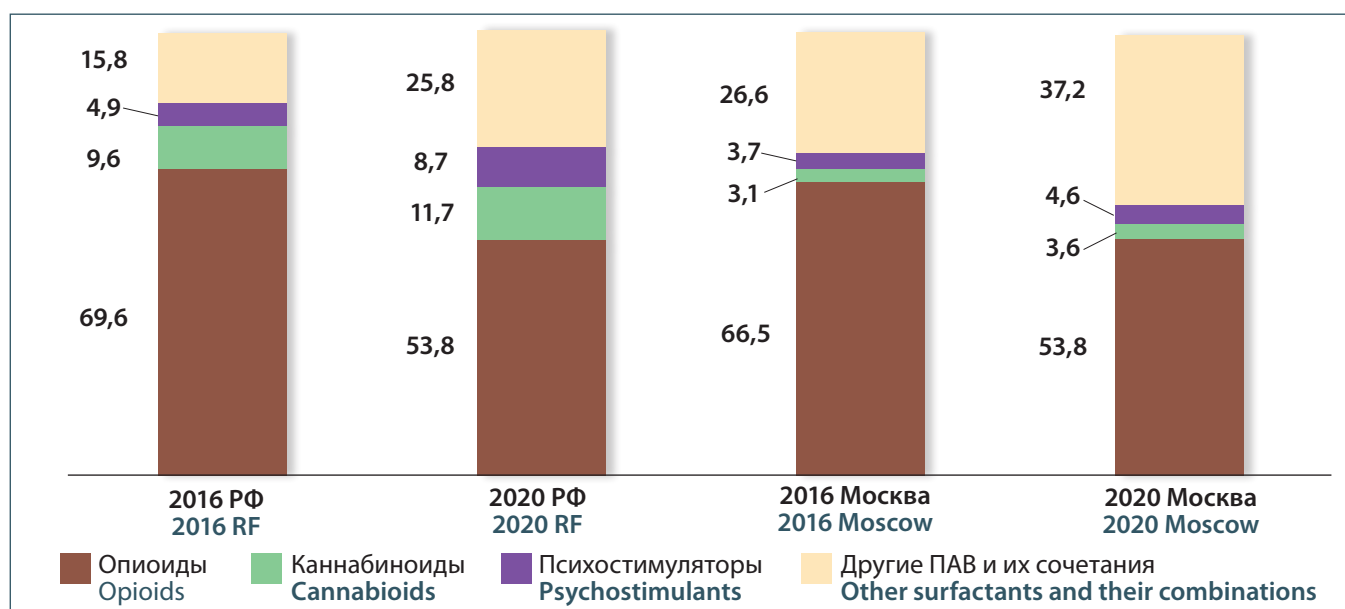


Рис. 6. Структура общей заболеваемости наркоманией в г. Москве и в РФ (в % от числа зарегистрированных)

Fig. 6. The structure of the general incidence of drug addiction in Moscow and in the Russian Federation (in % of the number of registered)

Таблица 7. Первичная заболеваемость наркологическими расстройствами

Table 7. Primary incidence of narcological disorders

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	229 611	190 800	174 994	163 224	127 895	-44,3
г. Москва • Moscow	10253	6345	5286	6094	4908	-52,2
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	156,5	129,9	119,2	111,2	87,2	-44,3
г. Москва • Moscow	83,0	51,0	42,1	48,3	38,7	-53,4

Таблица 8. Первичная заболеваемость алкоголизмом, включая алкогольные психозы

Table 8. Primary incidence of alcoholism, including alcoholic psychoses

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	95 149	81 809	77 529	76 117	59 108	-37,9
г. Москва • Moscow	3070	2418	2886	3171	2397	-22,5
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	64,9	55,7	52,8	51,8	40,3	-37,9
г. Москва • Moscow	24,8	19,4	22,9	25,1	18,9	-25,8

Таблица 9. Первичная заболеваемость алкогольными психозами

Table 9. Primary incidence of alcoholic psychoses

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	25 498	19 595	18 513	18 363	15 190	-40,4
г. Москва • Moscow	594	268	321	442	358	-39,8
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	17,4	13,3	12,6	12,5	10,4	-40,2
г. Москва • Moscow	4,8	2,1	2,5	3,5	2,8	-41,2

В 2020 г. в медицинские организации г. Москвы за наркологической помощью в амбулаторных условиях впервые в жизни обратились 4908 пациентов с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления ПАВ, что составило 38,7 на 100 тыс. населения. Данный показатель более чем в 2 раза меньше среднероссийского уровня. Отмечается снижение уровня первичной заболеваемости наркологическими расстройствами в г. Москве за пятилетний период на 53,4%. В стране за этот период также выявляется тенденция к снижению (44,3%) (табл. 7).

От всех впервые зарегистрированных в 2020 г. в г. Москве доля пациентов с патологией, вызванной употреблением алкоголя, увеличилась и составила 63,7% (2016 г. – 51,7%). В Российской Федерации доля потребителей алкоголя среди больных снизилась и составила 69,9% (2016 г. – 72,1%).

Доля впервые зарегистрированных пациентов с диагнозом «наркомания» и «употребление наркотиков с пагубными последствиями» от общего числа больных в г. Москве в 2020 г. снизилась и составила 34,8% (2016 г. – 47,4%). В России

в 2020 г. отмечено некоторое увеличение показателя, который составил 28,9% от общего числа больных (2016 г. – 26,3%). Следовательно, в 2020 г., как и в предыдущие годы, в первичной обращаемости больных преобладают больные алкоголизмом, как в г. Москве, так и в целом по стране.

**Первичная заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением алкоголя**

Показатель первичной заболеваемости алкоголизмом, включая алкогольные психозы, в г. Москве в 2020 г. составил 18,9 на 100 тыс. населения, что в два раза ниже показателей в Российской Федерации. За пятилетний период данный показатель в г. Москве снизился на 25,8%. В России также отмечается снижение, причем оно более выраженное (табл. 8).

В г. Москве в 2020 г. показатель первичной заболеваемости алкогольными психозами равен 2,8 на 100 тыс. населения, и это более чем в три раза ниже, чем в Российской Федерации. За пятилетний период как в г. Москве, так и в России этот показатель снизился более чем на 40% (табл. 9).

Таблица 10. Первичная обращаемость пациентов по поводу пагубного употребления алкоголя

Table 10. Primary treatment of patients for harmful alcohol use

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	70 442	54 186	46 269	41 213	30 347	-56,9
г. Москва • Moscow	2232	1871	697	995	728	-67,4
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	48,0	36,9	31,5	28,1	20,7	-56,9
г. Москва • Moscow	18,1	15,1	5,5	7,9	5,7	-68,5

Таблица 11. Первичная заболеваемость наркологическими расстройствами, связанными с употреблением наркотиков

Table 11. Primary incidence of drug-related disorders

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	16 333	16 386	14 964	14 519	12 495	-23,5
г. Москва • Moscow	1255	1184	1084	1172	1130	-10,0
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	11,1	11,2	10,2	9,9	8,5	-23,4
г. Москва • Moscow	10,1	9,5	8,6	9,3	8,9	-12,4

Таблица 12. Первичная обращаемость пациентов по поводу пагубного употребления наркотиков

Table 12. Primary treatment of patients for harmful drug use

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Число зарегистрированных больных • Number of registered patients						
Российская Федерация • RF	44 105	35 340	33564	29272	24 456	-44,6
г. Москва • Moscow	3609	834	572	689	579	-84,0
Число больных на 100 тыс. населения • Number of patients per 100 thousand population						
Российская Федерация • RF	30,1	24,1	22,9	19,9	16,7	-44,5
г. Москва • Moscow	29,2	6,7	4,5	5,4	4,6	-84,3

По поводу пагубного (с вредными последствиями) употребления алкоголя в 2020 г. в диспансерные отделения г. Москвы обратилось 728 пациентов, что составило 5,7 на 100 тыс. населения. По сравнению с 2016 г. отмечено снижение данного показателя более чем на 40% как в г. Москве, так и в России. Однако в г. Москве его значение меньше, чем по стране в целом, более чем в 3 раза (табл. 10).

**Первичная заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением наркотиков**

В 2020 г. в г. Москве и в Российской Федерации показатель первичной заболеваемости наркоманией практически одинаков и составил на 100 тыс. населения 8,9 и 8,5 соответственно. По сравнению с 2016 г. данный показатель в г. Москве снизился на 12,4%, в России – на 23,4% (табл. 11).

В 2020 г. наркологической службой г. Москвы с впервые в жизни установленным диагнозом пагубного употребления наркотиков было зарегистрировано 579 пациентов, или 4,6 на 100 тыс. населения.

По сравнению с 2016 г. отмечено значительное снижение данного показателя в г. Москве, снижение по стране заметно ниже (табл. 12).

**Показатели оценки качества деятельности наркологической службы**

Качество и эффективность оказания наркологической помощи по лечебной и реабилитационной деятельности характеризуется рядом показателей. В первую очередь это показатели включения пациентов в амбулаторные и стационарные реабилитационные программы, а также длительность ремиссии в отдельных нозологических группах болезней, повторность госпитализаций и показатель прекращения диспансерного наблюдения в связи с выздоровлением (стойким улучшением).

Показатели ремиссии в анализируемых нозологических группах как в г. Москве, так и в России за последние пять лет свидетельствуют о стабилизации ряда показателей и некотором росте других, характеризующих число больных, находящихся в ремиссии.



Рис. 7. Число больных алкоголизмом, находящихся в ремиссии свыше 2 лет (на 100 больных среднегодового контингента)

Fig. 7. The number of alcoholism patients in remission for more than 2 years (per 100 patients of the average annual contingent)

За исследуемый период времени число больных алкоголизмом, находящихся в ремиссии свыше 2 лет, в 2020 году в г. Москве составило 11,8 на 100 больных среднегодового контингента и имело более выраженную тенденцию к росту – 32,6 %. В Российской Федерации тенденция к росту менее выражена (рис. 7).

Число больных наркоманией, находящихся в ремиссии свыше 2 лет, в Москве составило 11,4 и имело тенденцию к росту (20,0 %). В Российской Федерации рост этого показателя менее выражен (рис. 8).

Уровень повторных госпитализаций в стационар является критерием качества работы наркологической службы. На формирование этого показателя влияет целый ряд факторов организационного характера, таких как доступность и эффективность стационарного и амбулаторного лечения, а также наличие подразделений амбулаторной и стационарной реабилитации и т.п.

Таблица 13. Показатели включения пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением ПАВ в стационарные реабилитационные программы (в %)

Table 13. Indicators of inclusion of patients with mental and behavioral disorders associated with the use of surfactants in inpatient rehabilitation programs (in %)

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Включены в программу • Included in the program						
Российская Федерация RF	5,2	5,4	5,7	5,4	5,4	3,8
г. Москва • Moscow	5,4	6,0	6,6	7,4	5,4	0,0
Успешно завершили • Successfully completed						
Российская Федерация RF	81,5	81,3	85,5	85,9	85,4	4,8
г. Москва • Moscow	76,7	85,5	88,0	91,9	92,5	20,6



Рис. 8. Число больных наркоманией, находящихся в ремиссии свыше 2 лет (на 100 больных среднегодового контингента)

Fig. 8. The number of drug addiction patients in remission for more than 2 years (per 100 patients of the average annual contingent)

Показатель повторной госпитализации больных алкоголизмом (без алкогольных психозов) в г. Москве незначительно увеличился (2,1%), при этом 43,5% госпитализировались повторно. В Российской Федерации показатель практически стабилен (26,7%), и он ниже, чем в г. Москве. Повторные госпитализации по поводу алкогольных психозов заметно ниже показателя повторных госпитализаций по алкоголизму, как в г. Москве, так и в России данный показатель имеет тенденцию к снижению. Повторные госпитализации по поводу наркомании в г. Москве и России имеют неоднозначные тенденции. В г. Москве показатель за пять лет вырос на 18,5% и составил 41,7% от общего числа госпитализированных больных наркоманией, в то время как в России он снизился на 32,4% и составил 29,5% (рис. 9).

Процент больных наркологического профиля, включенных в стационарные реабилитационные программы от числа пациентов, госпитализированных в связи с психическими

Таблица 14. Показатели включения пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением ПАВ в амбулаторные реабилитационные программы (в %)

Table 14. Indicators of inclusion of patients with mental and behavioral disorders associated with the use of surfactants in outpatient rehabilitation programs (in %)

	2016	2017	2018	2019	2020	Прирост Growth 2020/2016 (%)
Включены в программу • Included in the program						
Российская Федерация RF	3,7	3,8	5,0	5,5	4,7	27,02
г. Москва • Moscow	3,0	3,5	7,0	5,9	5,6	86,7
Успешно завершили • Successfully completed						
Российская Федерация RF	54,8	53,9	55,8	53,6	54,7	-0,18
г. Москва • Moscow	60,5	62,3	75,4	68,9	69,2	14,3

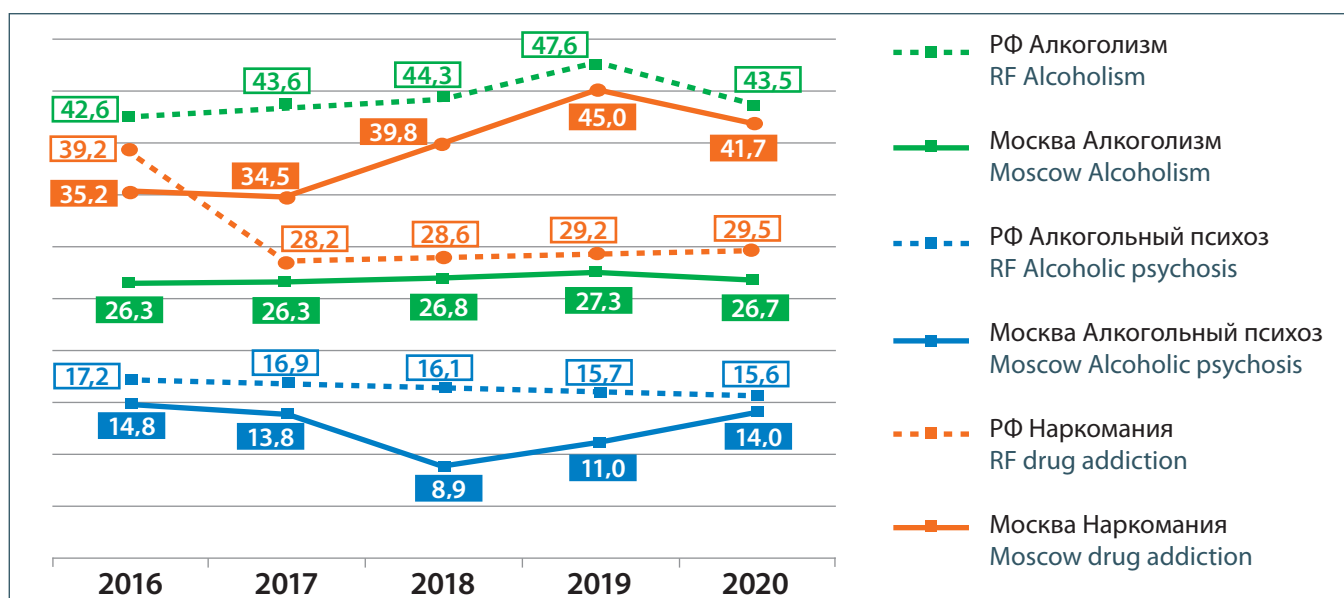


Рис. 9. Показатели повторной госпитализации больных наркологическими расстройствами в специализированные стационары (от общего числа госпитализированных, в %)

Fig. 9. Indicators of repeated hospitalization of patients with narcological disorders in specialized hospitals (of the total number of hospitalized, in %)

расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением ПАВ, в 2020 году как в г. Москве, так и в России по сравнению с 2016 г. практически не изменился. Удельный вес успешно завершивших программу от числа включенных в г. Москве увеличился на 20,6%. В России это увеличение было незначительным (табл. 13).

Доля больных наркологического профиля, включенных в амбулаторные реабилитационные программы от числа пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, в г. Москве в 2020 году по сравнению с 2016 увеличилась и составила 5,6%. Доля успешно завершивших программу увеличилась на 14,3%, в то время как в России она практически не изменилась (табл. 14).

Сопоставление показателей с базовыми, определенными ВЦП «Совершенствование системы оказания медицинской помощи наркологическим больным и больным с психическими и поведенческими расстройствами» на 2020 г., свидетельствует о невыполнении как в г. Москве, так и в Российской Федерации показателя включения в стационарные реабилитационные программы пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением ПАВ (базовый – 5,65%); о перевыполнении показателя включения в амбулаторные реабилитационные программы (базовый – 4,63%) [6].

Показатель снятия с диспансерного наблюдения больных алкоголизмом в связи с выздоровлением (длительным воздержанием) в г. Москве за прошедшие пять лет увеличился и составил 2,6 на 100 больных среднегодового контингента в 2020 г. В Российской Федерации этот показатель несколько снизился.

Показатель снятия с диспансерного наблюдения больных наркоманией в связи с выздоровлением (длительным воздер-

жанием) в г. Москве также увеличился и составил 3,0, в России показатель также снизился (рис. 10, 11).

Следует отметить, что показатель снятия с наблюдения в связи с выздоровлением за весь анализируемый период в г. Москве ниже, чем по России, при этом в г. Москве за прошедшие пять лет наблюдался незначительный рост, а в Российской Федерации – некоторое снижение данных показателей.

### Выводы

1. За прошедшие пять лет снижение обращаемости больных за наркологической помощью составило в г. Москве более 40%, в России темп снижения значительно ниже. Среди обратившихся больных в 2020 г., как и в предыдущие годы, преобладали мужчины. Среди зарегистрированных больных за анализируемый период основной процент составляли потребители алкоголя. Процент больных с расстройствами вследствие употребления наркотиков в два раза меньше. В России процент больных наркоманией, обратившихся за помощью, более чем в два раза меньше, чем в Москве.

2. В г. Москве среди больных алкоголизмом, обратившихся за наркологической помощью, все годы преобладала возрастная группа 40–59 лет; группа лиц более молодого возраста (15–39 лет) несколько уменьшилась, а доля лиц в возрастной группе 60 лет и старше – увеличилась. Показатель общей заболеваемости алкоголизмом имел тенденцию к снижению, при этом за пять лет он снизился на 43,2%. Этот показатель в г. Москве в два раза ниже, чем в России. По сравнению с 2016 г. общая заболеваемость алкогольными психозами в г. Москве снизилась на 40% и ниже среднего показателя по России в 3,5 раза. Обращаемость пациентов с пагубным употреблением в г. Москве

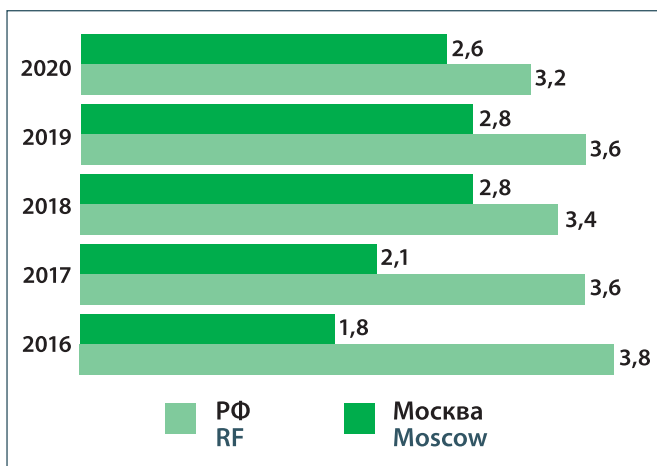


Рис. 10. Показатели снятия с наблюдения пациентов с алкоголизмом в связи с выздоровлением (длительным воздержанием) (на 100 больных среднегодового контингента)

Fig. 10. Indicators of withdrawal from observation of patients with alcoholism due to recovery (prolonged abstinence) (per 100 patients of the average annual contingent)

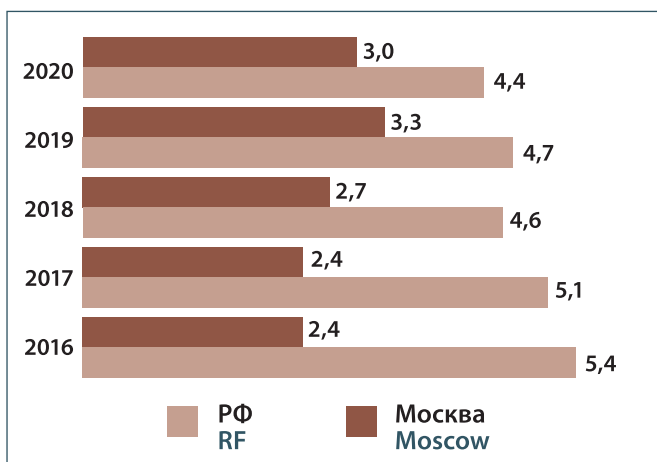


Рис. 11. Показатели снятия с наблюдения пациентов с наркоманией в связи с выздоровлением (длительным воздержанием) (на 100 больных среднегодового контингента)

Fig. 11. Indicators of withdrawal from observation of patients with drug addiction due to recovery (prolonged abstinence) (per 100 patients of the average annual contingent)

за пять лет снизилась на 38,9%. Следует отметить, что обращаемость на 100 тыс. населения в г. Москве в 6 раз ниже, чем в России. Приведенные данные свидетельствуют о более низком уровне обращаемости в г. Москве больных алкоголизмом в государственные наркологические учреждения.

3. В течение анализируемого пятилетнего периода среди больных наркоманией преобладала возрастная группа 20–39 лет. К 2020 г. произошло перераспределение возрастных групп в сторону увеличения возраста больных, то есть увеличилась возрастная группа 40–59 лет за счет уменьшения доли больных младших возрастных групп. Показатель общей заболеваемости наркоманией имеет тенденцию к снижению. По сравнению с 2016 г. он снизился на треть, но его уровень в

г. Москве все годы был выше, чем в России. В структуре больных наркоманией в 2020 г., как и в прежние годы, преобладали больные, употребляющие опиоиды, второе ранговое место занимали пациенты с зависимостью от других наркотиков и их сочетаний; далее – потребители психостимуляторов и каннабиноидов. За пятилетний период уменьшилась доля учтенных потребителей опиоидов, увеличилась доля потребителей каннабиноидов и психостимуляторов. Наибольший рост отмечался среди потребителей других наркотиков и их сочетаний, доля которых увеличилась почти на 49%. Обращаемость пациентов с пагубным употреблением наркотиков в г. Москве за пятилетний период снизилась на 64%. Следует отметить, что за последние три года в г. Москве этот показатель в 5 раз ниже, чем в среднем по России.

4. Показатель первичной заболеваемости наркологическими расстройствами за пятилетний период в г. Москве снизился более чем на 50%. В 2020 г., как и в предыдущие годы, в первичной обращаемости больных преобладали больные алкоголизмом как в г. Москве, так и в целом по стране. В г. Москве показатель по психическим и поведенческим расстройствам, связанным с употреблением алкоголя в два и более раз ниже, чем в России. В г. Москве и в России в 2020 г. показатель первичной заболеваемости наркоманией практически одинаков. По сравнению с 2016 г. данный показатель в г. Москве и в России снизился, но в среднем по России это снижение более выражено.

5. Эффективность и качество наркологической службы определяются рядом показателей. Наиболее наглядно это характеризуют показатели ремиссии свыше двух лет, которые в г. Москве за последние пять лет демонстрируют стабильный рост по алкоголизму и наркомании. В России рост этих показателей менее выражен.

6. Показатель повторной госпитализации больных алкоголизмом (без АП) в г. Москве незначительно увеличился, при этом он высок (43,5% больных госпитализировались повторно). В России показатель заметно ниже, чем в г. Москве (26,7%). Повторные госпитализации по поводу наркомании в Москве и России имеют неоднозначные тенденции. В г. Москве показатель за пять лет вырос, тогда как в России он снизился.

7. Процент больных наркологического профиля, включенных в стационарные реабилитационные программы от числа пациентов, госпитализированных в связи с употреблением ПАВ, в 2020 г. как в г. Москве, так и в России практически не изменился и составил около 5%. Доля успешно завершивших программу от числа включенных в г. Москве значительно увеличился.

8. Доля больных наркологического профиля, включенных в амбулаторные реабилитационные программы от числа пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, в г. Москве в 2020 г. по сравнению с 2016 г. увеличилась и составила 5,6%. Доля успешно завершивших программу увеличилась.



9. Показатель снятия с наблюдения в связи с выздоровлением (длительным воздержанием) за прошедшие пять лет оставался на низком уровне как в г. Москве, так и в России, но в г. Москве он несколько ниже. Данная ситуация требует

пристального внимания и разработки рекомендаций с целью повышения приверженности к лечению больных наркологического профиля.

#### Список использованных источников

1. Отчетные формы Федерального статистического наблюдения № 11 «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами» (приказ от 16 октября 2013 года № 410 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения наркологическими расстройствами». Федеральная служба государственной статистики). [Электронный ресурс]. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_52009/54315b435143cf32fdfa167309df622a14bde97e/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_52009/54315b435143cf32fdfa167309df622a14bde97e/) (Дата обращения 01.12.2022).
2. Отчетные формы Федерального статистического наблюдения № 37 «Сведения о пациентах, больных алкоголизмом, наркоманиями, токсикоманиями» (приказ от 16 октября 2013 года № 410 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения наркологическими расстройствами». Федеральная служба государственной статистики). [Электронный ресурс]. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_52009/507ad74bf4954fd4849bcb5c0fb048fba819b490/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_52009/507ad74bf4954fd4849bcb5c0fb048fba819b490/) (Дата обращения 01.12.2022).
3. Деятельность наркологической службы Российской Федерации в 2017–2018 годах. Аналитический обзор. – М.: НИЦ наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», 2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://nncn.serbsky.ru/wp-content/uploads/2020/10/Наркологическая-служба-РФ.-АО-2017-2018.pdf>. (Дата обращения 01.12.2022).
4. Деятельность наркологической службы Российской Федерации в 2018–2019 годах. Аналитический обзор. – М.: НИЦ наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», 2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://nncn.serbsky.ru/wp-content/uploads/2020/10/Наркологическая-служба-РФ.-АО-2018-2019.pdf>. (Дата обращения 01.12.2022).
5. Деятельность наркологической службы Российской Федерации в 2019–2020 годах. Аналитический обзор. – М.: НИЦ наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2021. [Электронный ресурс]. URL: <http://nncn.serbsky.ru/wp-content/uploads/2021/12/Наркологическая-служба-РФ.-АО-2019-2020.pdf>. (Дата обращения 01.12.2022).
6. Об утверждении ведомственной целевой программы «Совершенствование системы оказания медицинской помощи наркологическим больным и больным с психическими расстройствами и расстройствами поведения»: приказ Минздрава России от 24 марта 2020 г. № 232. [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents>. (Дата обращения 01.12.2022).

#### Об авторах

**Копоров Сергей Георгиевич** – директор ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 109390, г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

Тел. + 7 (499) 179-22-44

e-mail: mncpn@mail.ru

**Брюн Евгений Алексеевич** – президент ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 109390, г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

Тел. + 7 (499) 178-35-05

e-mail: mncpn@mail.ru

**Кошкина Евгения Анатольевна** – главный научный сотрудник ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 109390, г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

Тел: + 7 (499) 178-17-69

e-mail: epid@list.ru

**Смирновская Маргарита Сергеевна** – научный сотрудник ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 109390, г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

Тел: + 7 (499) 178-17-69

e-mail: msmirnovskaya@mail.ru

**Кошкин Егор Анатольевич** – лаборант-исследователь ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 109390, г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

Тел: + 7 (499) 178-17-69

e-mail: yqgo282@yandex.ru

# ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕЙ И ВНУТРЕННЕЙ МИГРАЦИИ НА ТЕРРИТОРИАЛЬНУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В МЕГАПОЛИСЕ

*Е.М. Богородская<sup>1,2</sup>, Е.М. Белиловский<sup>1</sup>, А.Д. Ильченко<sup>1</sup>, С.А. Ростовцев<sup>1</sup>, Е.С. Мончаковская<sup>1</sup>*

## **Введение**

Целью данного исследования была оценка связи величины показателя территориальной заболеваемости туберкулезом в 2019–2022 гг. с ограничительными мерами, связанными с COVID-19, изменением законодательной базы пребывания мигрантов в стране и, как следствие, изменением каналов выявления заболевания среди определенных групп внешних и внутренних мигрантов.

## **Материалы и методы исследования**

В исследовании использованы данные о 8771 впервые выявленном больном туберкулезом из регистров системы мониторинга туберкулеза города Москвы за 2019–2021 гг. и 9 месяцев 2022 г. без случаев посмертного выявления туберкулеза.

Проведено сравнение групп больных, определенных по статусу проживания на территории города: пациентов из постоянного населения города, жителей других субъектов Российской Федерации и жителей других государств, куда были включены только граждане Республики Таджикистан, Республики Узбекистан и Киргизской Республики, т.к. среди стран ближнего зарубежья именно они в настоящее время оказывают решающее влияние на показатель заболеваемости в городе.

Сравнительную оценку изменений во времени числа заболевших в указанных группах населения проводили на основе данных о ежемесячных значениях числа зарегистрированных впервые выявленных больных туберкулезом в каждой группе.

Анализировали социально-демографический состав групп, данные о каналах выявления, а также об образованных ими очагах туберкулезной инфекции на территории города.

По данным МВД была проведена оценка данных об изменениях миграционных потоков в г. Москве и информации, полученной из Многофункционального миграционного центра г. Москвы (ММЦ), включающая сведения по потокам иностранных граждан, обратившихся в ММЦ для прохождения медицинского освидетельствования при оформлении патента.

## **Результаты исследования**

В 2019 и 2020 гг. отмечено снижение среднего за год ежемесячного числа выявляемых больных: соответственно  $41,2 \pm 2,5$  и  $29,8 \pm 2,6$ , среди жителей других субъектов Российской Федерации ( $p < 0,01$ ),  $20,6 \pm 1,3$  и  $16,1 \pm 3,0$  – Республики Таджикистан ( $p < 0,01$ ),  $14,3 \pm 1,1$  и  $12,7 \pm 3,0$  – Республики Узбекистан ( $p = 0,139$ ) и  $17,3 \pm 1,2$  и  $16,3 \pm 2,3$  – Киргизской Республики ( $p > 0,05$ ).

В 3 квартале 2021 г. произошло значимое увеличение числа выявленных больных среди граждан республик Таджикистан и Узбекистан. Если в 2019 г., 2020 г. и в первые 9 месяцев 2021 г. ежемесячно в среднем выявляли соответственно  $20,9 \pm 1,2$ ,  $16,0 \pm 3,1$  и  $14,1 \pm 3,2$  случая заболевания граждан Республики Таджикистан и соответственно  $14,5 \pm 1,0$ ,  $12,6 \pm 3,0$  и  $10,1 \pm 2,5$  случая заболевания граждан Республики Узбекистан, то в последнем квартале 2021 г. уже было выявлено соответственно  $78,7 \pm 7,3$  и  $60,0 \pm 4,4$  случая заболевания из граждан этих двух стран ( $p < 0,01$ ).

За первые 9 месяцев 2022 г. к среднегодовому уровню 2019–2020 гг. вернулись значения среднего ежемесячного выявления заболевших граждан Республики Узбекистан –  $13,7 \pm 2,8$  и жителей других субъектов РФ –  $31,2 \pm 4,2$  ( $p > 0,05$  для обеих групп), а у заболевших граждан Республики Таджикистан стал достоверно выше, чем такой же показатель в 2020 г. и в первые 9 месяцев 2021 г. ( $p < 0,01$ ), и даже несколько выше, чем в 2019 г. ( $p = 0,059$ ).

Значительное увеличение числа выявляемых больных было зарегистрировано начиная с марта 2022 г. среди граждан Киргизской Республики – до  $27,6 \pm 7,5$  случаев, что в два раза выше предыдущих значений этого показателя ( $13,2 \pm 1,5$  – за 12 месяцев 2021 г.).

Таким образом, с 2019 г. по октябрь 2022 г. отмечено три значительных изменения территориальной заболеваемости в Москве – снижение показателя в 2020 г. по сравнению с 2019 г., увеличение показателя в 2021 г. начиная с октября месяца и, наконец, увеличение показателя в первой половине 2022 г. по сравнению с 2021 г. Эти изменения определены динамикой и каналами выявления на территории Москвы больных туберкулезом среди граждан трех стран – Республики Таджикистан, Республики Узбекистан и Киргизской Республики и изменениями в нормативных документах, регулирующих миграционные потоки в Российской Федерации.

## **Выводы**

Заболевшие туберкулезом граждане республик Таджикистан и Узбекистан и Киргизской Республики оказали решающее влияние на изменения показателя территориальной заболеваемости туберкулезом в г. Москве в период 2019–2022 гг. Охват иностранных граждан медицинским освидетельствованием, являясь важнейшим инструментом раннего выявления туберкулеза, существенно влияет на увеличение или уменьшение показателя территориальной заболеваемости туберкулезом в городе.

**Ключевые слова:** туберкулез, заболеваемость туберкулезом в мегаполисе, туберкулез и миграция

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

<sup>2</sup> ГФБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии.

## THE EFFECT OF EXTERNAL AND INTERNAL MIGRATION ON THE NOTIFICATION OF TUBERCULOSIS IN THE METROPOLIS

*E. Bogorodskaya*<sup>1,2</sup>, *E. Belilovsky*<sup>1</sup>, *A. Ilchenko*<sup>1</sup>, *S. Rostovtsev*<sup>1</sup>, *E. Montchakovskaya*<sup>1</sup>

### Introduction

The purpose of this study was to assess the relationship between the value of tuberculosis notification rate in 2019-2022 with limiting measures associated with the COVID-19, a change in the legislative base of the stay of migrants in the country, and, as a result, a change in the channels of detecting the disease among certain groups of external and internal migrants.

### Materials and methods

The study used data on 8771 of new tuberculosis (TB) cases from the Moscow city TB surveillance system for 2019-2021 and 9 months of 2022 without post-mortem TB detection.

A comparison of groups of patients determined by the status of residence in the city: patients from the permanent population of the city, residents of other regions of the Russian Federation and residents of other states, which included only citizens of the Republic of Tajikistan, the Republic of Uzbekistan and the Kyrgyz Republic, because among former USSR countries, these countries currently have a decisive influence on the TB incidence rate in the city.

A comparative assessment of changes in the monthly number of new TB cases, registered in these groups.

Analyzed the socio-demographic composition of groups, data on the TB detection channels, as well as on the foci of tuberculosis infection in the city.

According to the Ministry of Internal Affairs, data on changes in migration flows in Moscow and information obtained from the multifunctional migration center of Moscow (MMC) were made, including information on the flows of foreign citizens who applied to the MMC for a medical examination during the registration of a patent.

### Results

In 2019 and 2020, a decrease in the mean of the monthly number of registration of new TB cases was noted:  $41.2 \pm 2.5$  and  $29.8 \pm 2.6$ , respectively, among residents of other regions of the Russian Federation ( $p < 0.01$ ),  $20.6 \pm 1.3$  and  $16, 1 \pm 3.0$  - the Republic of Tajikistan ( $p < 0.01$ ),  $14.3 \pm 1.1$  and  $12.7 \pm 3.0$  - the Republic of Uzbekistan ( $p = 0.139$ ), and  $17.3 \pm 1.2$  and  $16,3 \pm 2.3$  - the Kyrgyz Republic ( $p > 0.05$ ).

In the 3rd quarter of 2021, a significant increase in the number of new TB cases among citizens of the republics of Tajikistan and Uzbekistan occurred. If in 2019, 2020 and in the first 9 months of 2021, on average,  $20.9 \pm 1.2$ ,  $16.0 \pm 3.1$  and  $14.1 \pm 3.2$  cases of diseases of citizens of The Republic of Tajikistan were monthly registered, respectively, and  $14.5 \pm 1.0$ ,  $12.6 \pm 3.0$  and  $10.1 \pm 2.5$  monthly registered new TB cases of citizens of the Republic of Uzbekistan, then in the last quarter of 2021 -  $78.7 \pm 7.3$  and  $60.0 \pm 4.4$  new TB cases were already monthly registered respectively from citizens of these two countries ( $p < 0.01$ ), respectively.

For the first 9 months of 2022 the values of the mean monthly detection of the new TB cases among the citizens of the Republic of Uzbekistan and residents of other regions of the Russian Federation returned to the mean annual level of 2019-2020 -  $13.7 \pm 2.8$  and  $31.2 \pm 4.2$ , respectively ( $p > 0.05$  for both groups)/ New TB cases in citizens of the Republic of Tajikistan became significantly higher than the same indicator in 2020 and in the first 9 months of 2021 ( $p < 0.01$ ), and even slightly higher than in 2019 ( $p = 0.059$ ).

A significant increase in the number of new TB patients was registered since March 2022 among citizens of the Kyrgyz Republic - up to  $27.6 \pm 7.5$  cases, which is two times higher than the previous values of this indicator ( $13.2 \pm 1.5$  - in 12 months 2021).

Thus, from 2019 to October 2022, three significant changes in TB notification rate in Moscow were noted - a decrease in the indicator in 2020 compared to 2019, an increase in the indicator in 2021, starting from October and, finally, an increase the indicator in the first half of 2022, compared with 2021. These changes determined by the dynamics and channels of the detection of TB patients in Moscow among citizens of three countries - the Republic of Tajikistan, the Republic of Uzbekistan and the Kyrgyz Republic and amendments to regulatory documents governing migration flows in the Russian Federation.

### Conclusions

New TB patients in citizens of the Republics of Tajikistan and Uzbekistan and the Kyrgyz Republic had a decisive influence on changes in the indicator of TB notification rate in Moscow in the period 2019-2022. The coverage of foreign citizens with a medical examination, being the most important tool for early detection of tuberculosis, it significantly affects the increase or decrease in the indicator of TB notification rate in the city.

**Keywords:** tuberculosis, tuberculosis notification rate in a megalopolis, tuberculosis and migration

<sup>1</sup> Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Department of Health.

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of Russian Federation, Department of Phthysiology.

**Введение**

Заболееваемость относится к наиболее важным показателям, характеризующим эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу.

Однако величина данного показателя может зависеть как от напряженности оцениваемой эпидемиологической ситуации в конкретном регионе, так и от эффективности мероприятий по выявлению, диагностике и регистрации новых случаев болезни, нормативных документов, влияющих на действенность указанной работы, изменения структуры населения региона и активности миграционных потоков в изучаемый период.

Последние факторы особенно ярко обозначили свое влияние на территориальную заболеваемость туберкулезом в городе Москве в период ограничительных мер, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции.

При анализе эпидемиологических данных по туберкулезу в г. Москве рассчитывают и оценивают показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза постоянного населения, а также территориальные показатели, включая всех впервые выявленных больных и умерших на территории города [1]. Город Москва существенно отличается от других субъектов Российской Федерации структурой населения, значительную

долю которого составляет мигрирующее население, временно пребывающее в столице. В последние годы в Москве заболевшие из числа мигрирующего населения, включающие внутренних мигрантов (из других субъектов страны), внешних мигрантов (из других стран) и лиц БОМЖ, составляют 17–20%, 30–37% и 7–9% от всех впервые выявленных больных туберкулезом соответственно, в то время как в других регионах России доли этих лиц среди заболевших не превышают 3% для каждой из групп [2]. Поэтому одной из основных задач противотуберкулезных медицинских организаций города Москвы является защита постоянного населения города от туберкулеза в условиях непрерывного заноса инфекции с миграционными потоками.

Если заболеваемость постоянного населения города стабильно снижалась в 2008–2021 гг. с 29,8 до 7,2 на 100 тыс. населения (причем в 2013–2020 гг. – практически по прямой линии), то показатель территориальной заболеваемости показывал крайнюю нестабильность, несмотря на общую тенденцию к снижению – с 50,0 по 20,0 на 100 тыс. населения за те же годы соответственно (см. рис. 1, [1]).

В эти годы на величину и динамику значения показателя территориальной заболеваемости все большее влияние

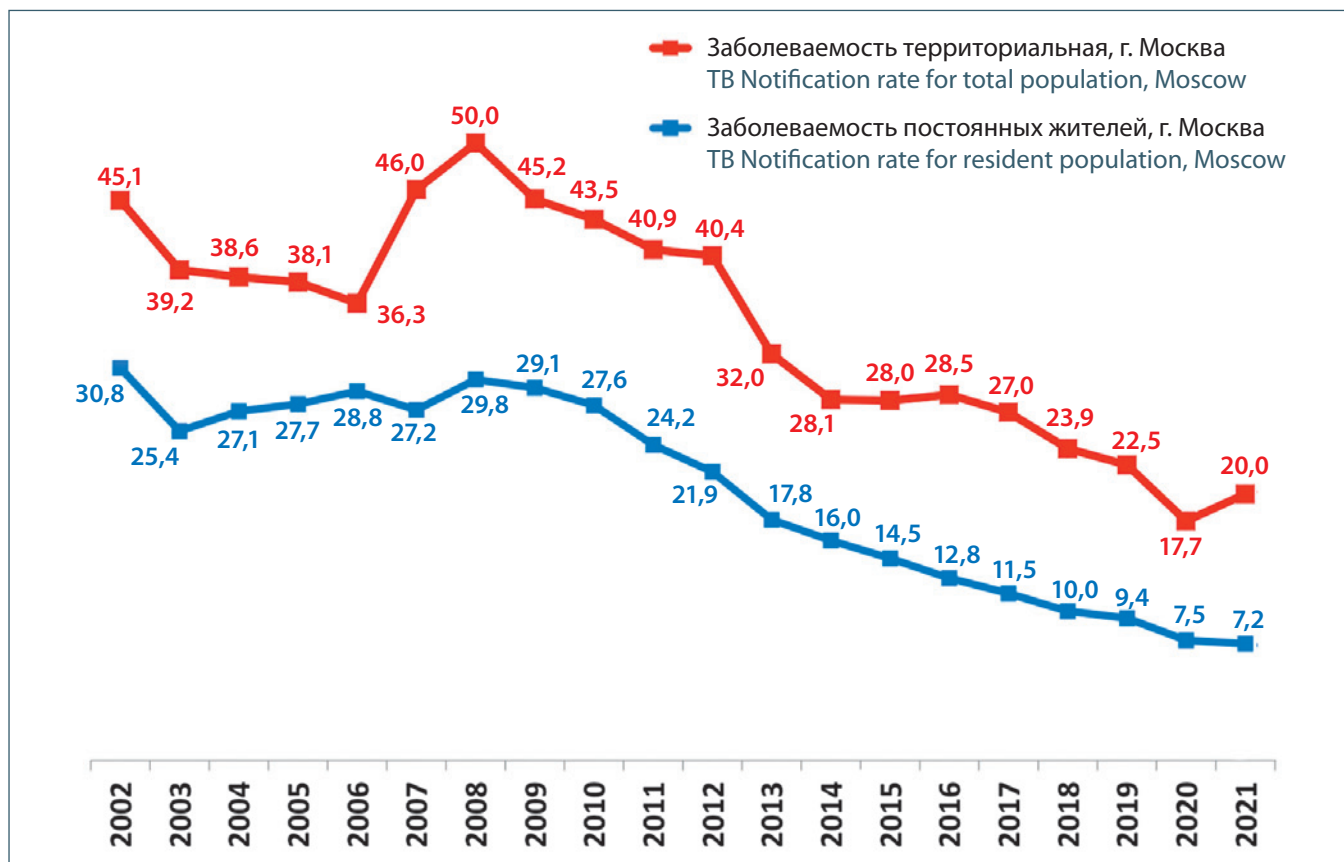


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом территориальная и постоянного населения г. Москвы (Источники: форма № 8 и № 33, население: Мосстат [2])

Fig. 1. The whole territorial TB notification rate and TB notification rate in permanent population of Moscow (sources: Form No. 8 and No. 33, population: Mosstat [2])

оказывало выявление случаев заболевания среди жителей других субъектов Российской Федерации и других стран, приехавших в Москву с долгосрочными целями, в большинстве своем связанными с поиском работы [3]. Если в 2009 г. среди впервые заболевших в городе лица из мигрирующего населения, включая лиц БОМЖ, составляли 31,7%, то к 2021 г. их доля возросла до 62,1%. Причем в 2021 г. каждый третий среди всех впервые выявленных больных (33,6% без учета выявленных посмертно) являлся гражданином одной из трех республик Центральной Азии: Таджикистана, Узбекистана и Киргизии. Заболеваемость туберкулезом в этих странах, согласно оценке ВОЗ 2021 г., составляла 88, 62 и 130 случаев на 100 тыс. населения<sup>1</sup> соответственно [4], т.е. была в 12–18 раз выше заболеваемости туберкулезом постоянного населения Москвы (7,2 на 100 тыс. населения, 2021 г.).

Необходимо отметить, что выявление случаев туберкулеза среди граждан других стран в значительной мере зависит от охвата их медицинским освидетельствованием, которое они проходят для легализации трудовой деятельности и (или) своего пребывания в России [3].

В 2020–2021 гг. в период пандемии COVID-19 наблюдалось, с одной стороны, дальнейшее снижение показателя заболеваемости постоянного населения, а с другой стороны – нестабильность показателя территориальной заболеваемости – значительное снижение на 21,3% (до 17,7 на 100 тыс.) в 2020 г. и существенный рост на 13,0% в 2021 г. (до 20,0 на 100 тыс. населения, см. рис. 1).

Представляет интерес для данного периода оценить влияние на показатель территориальной заболеваемости изменений структуры населения г. Москвы, нормативного регулирования обследования на туберкулез отдельных групп граждан, и структуры больных по каналам выявления туберкулеза, в том числе в условиях ограничительных мер, связанных с COVID-19.

Целью данного исследования было оценить связь величины показателя территориальной заболеваемости с ограничительными мерами, изменением законодательной базы пребывания мигрантов в стране, а значит, и в Москве и, как следствие, изменением каналов выявления заболевания среди определенных групп внешних и внутренних мигрантов.

### Материалы и методы исследования

В исследовании использованы данные о выявлении туберкулеза из регистров системы мониторинга туберкулеза (СМТ) города Москвы, действующего на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», за 2019–2021 гг. и 9 месяцев 2022 г., т.е. всего 15 кварталов. Указанную информацию вводят в регистры на основе сведений из учетной формы № 089/у-туб «Извещение о

больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза», утвержденной приказом Минздрава России от 13.08.2003 г. № 410.

Проведен анализ информации о 8771 впервые выявленном больном туберкулезом, зарегистрированном в указанный интервал времени (сплошное исследование). Не рассматривали случаи посмертного выявления туберкулеза и случаи, когда диагноз туберкулеза был снят.

Проведено сравнение выделенных групп больных, определенных по статусу проживания на территории города («категории населения»): пациентов из постоянного населения города, жителей других субъектов Российской Федерации (далее – РФ) и жителей других государств, куда были включены только граждане Республики Таджикистан (ТJ), Республики Узбекистан (UZ) и Киргизской Республики (KG), т.к. среди стран ближнего зарубежья они в настоящее время оказывают решающее влияние на величину и динамику показателя заболеваемости в городе.

Сравнительную оценку изменений во времени числа заболевших в указанных группах населения проводили на основе данных регистра СМТ о ежемесячных значениях числа зарегистрированных впервые выявленных больных туберкулезом в каждой группе. Рассчитывали среднее, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего ежемесячного числа выявленных больных за 3, 9 и 12 месяцев (календарный квартал, три квартала и год). Достоверность различий средних величин в группах определяли с использованием статистической программы Epi-Info® 3.3.2.

Помимо оценки выявления больных указанных групп ежемесячно и поквартально, на основе регистров системы мониторинга туберкулеза города анализировали социально-демографический состав групп, данные о каналах выявления, а также об образованных ими очагах туберкулезной инфекции на территории города и о наличии ложных адресов очагов или сокрытии информации о месте проживания.

В рамках анализа заболеваемости туберкулезом граждан Республики Таджикистан, Республики Узбекистан и Киргизской Республики на основе данных, предоставляемых МВД России в публикуемых отчетах о миграционной ситуации в стране [10], проведена оценка изменений миграционных потоков в г. Москве в контексте ограничительных мер, связанных с COVID-19 и изменениями порядка пребывания иностранных граждан в Российской Федерации [9].

С этой же целью была использована информация, полученная из Многофункционального миграционного центра г. Москвы (ММЦ), включающая сведения по потокам иностранных граждан, обратившихся в ММЦ для прохождения медицинского освидетельствования при оформлении патента. Эти сведения

<sup>1</sup> С учетом новых случаев и рецидивов туберкулеза.

получали ежегодно по официальному запросу ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» из регистра, содержащего сведения о проведенных медицинских освидетельствованиях, разработанного для ММЦ с участием ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ» и Департамента информационных технологий г. Москвы.

**Результаты исследования**

В таблице 1 приведены данные о регистрации впервые выявленных больных туберкулезом изучаемых групп в 2019–2021 гг. и 9 месяцев 2022 г.

Отдельно изучили пациентов из числа иностранных граждан стран ближнего зарубежья: Республики Таджикистан, Республики Узбекистан и Киргизской Республики, доля которых

в формировании показателя территориальной заболеваемости в последние три года была значительной – от четверти всех заболевших (24,2%, 95%ДИ 22,6–25,9%, или 627 чел.) в 2019 г., до трети – в 2021–2022 гг. (33,3%, 95%ДИ 31,9–34,8%, или 1378 чел. за два года).

На рисунке 2 представлено изменение числа впервые выявленных больных в 2019–2021 гг. из рассматриваемых групп населения до и во время пандемии COVID-19, а на рис. 2 и 3 – помесечный рост числа выявленных больных туберкулезом из трех изучаемых групп: жителей TJ, UZ и KG, а также, для сравнения, жителей других субъектов Российской Федерации.

В 2019–2021 гг. при продолжении снижения числа ежегодно выявляемых больных из постоянного населения первоначальное падение числа регистрируемых больных с дальнейшим его ростом произошло прежде всего за счет изменения числа

Таблица 1. Впервые выявленные больные туберкулезом в г. Москве, без учета выявленных посмертно

Table 1. New TB patients registered in Moscow, excluding post-mortem detected

Группы выявленных пациентов Groups of identified patients	Годы регистрации Years of notifications				
	2019	2020	2021	2022 (9 месяцев) (9 months)	Всего Total
	Абсолютное число заболевших Number of TB cases				
Все впервые выявленные больные New TB cases, total	2591	2041	2394	1745	8771
Постоянное население г. Москвы Permanent population of Moscow	1143	883	874	595	3495
Жители других субъектов РФ Residents of other regions of the Russian Federation	494	358	399	281	1532
Иностранные граждане UZ, TJ, KG Foreign citizens UZ, TJ, KG	627	540	798	580	2545
в т.ч. TJ incl. TJ	247	193	363	207	1010
в т.ч. UZ incl. UZ	172	152	272	123	719
в т.ч. KG incl. KG	208	195	163	250	816
Остальные* Others*	327	260	323	289	1199
	Доля в % Share in %				
Все впервые выявленные больные New TB cases, total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Постоянное население г. Москвы Permanent population of Moscow	44,1%	43,3%	36,5%	34,1%	39,8%
Жители других субъектов РФ Residents of other regions of the Russian Federation	19,1%	17,5%	16,7%	16,1%	17,5%
Иностранные граждане UZ, TJ, KG Foreign citizens UZ, TJ, KG	24,2%	26,5%	33,3%	33,2%	29,0%
в т.ч. TJ incl. TJ	9,5%	9,5%	15,2%	11,9%	11,5%
в т.ч. UZ incl. UZ	6,6%	7,4%	11,4%	7,0%	8,2%
в т.ч. KG incl. KG	8,0%	9,6%	6,8%	14,3%	9,3%
Остальные* Others*	12,6%	12,7%	13,5%	16,6%	13,7%

\* Включает граждан других стран и лиц БОМЖ, 5,7–8,1% и 6,2–8,5% от общего числа соответственно.

\* Includes citizens of other countries and the homeless, 5.7-8.1% and 6.2-8.5% of the total, respectively.

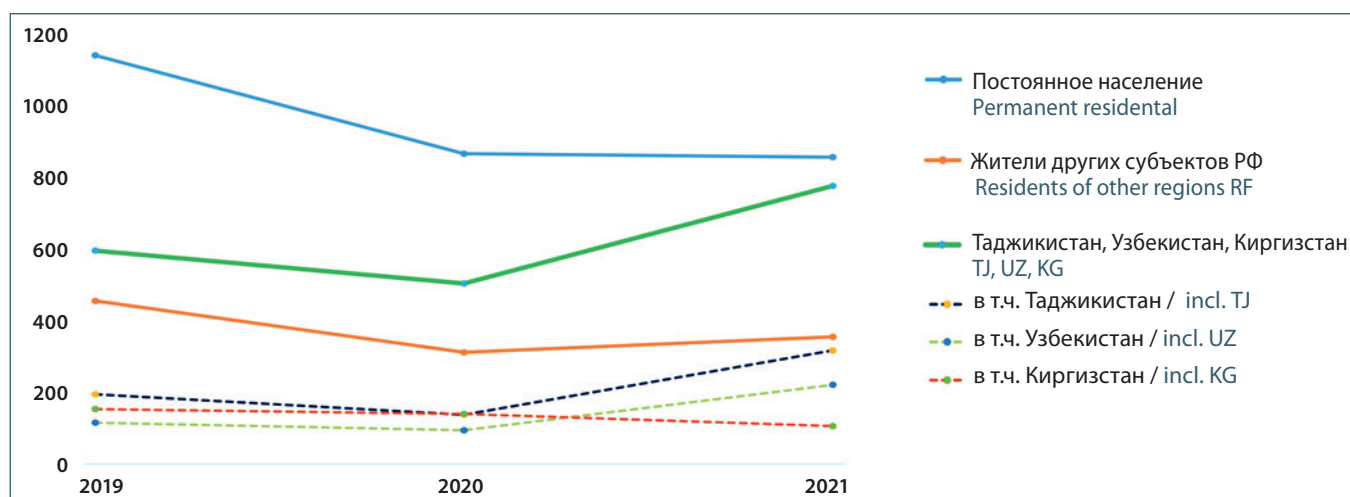


Рис. 2. Число впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в г. Москве в 2019–2021 гг. в различных группах населения: постоянном населении, жителях других субъектов России (РФ), Республики Таджикистан (ТД), Республики Узбекистан (УЗ) и Киргизской Республики (КГ) и в сумме жителей всех трех указанных стран ближнего зарубежья. Абс.число

Fig. 2. The number of new TB cases registered in Moscow in 2019–2021.

In various groups of the population: the permanent population, residents of other regions of Russia (RF), the Republic of Tajikistan (TJ), the Republic of Uzbekistan (UZ) and the Kyrgyz Republic (KG) and in the sum of the inhabitants of all these countries. Numbers

выявленных в городе Москве граждан Республики Таджикистан и Республики Узбекистан (рис. 2). Оценка вклада граждан отдельных стран (табл. 1) показывает, что регистрируемый в 2021 г. рост показателя произошел преимущественно за счет увеличения числа больных из Республики Таджикистан и Республики Узбекистан: 247, 193, 363 и 172, 152, 272 соответственно. Причем отмечено превышение в 2021 г. числа выявленных больных из этих стран относительно числа выявленных в 2019 г.

В течение 2019 и 2020 гг. наблюдалось равномерное увеличение нарастающего итога численности выявленных больных во всех четырех группах населения города (жители других субъектов РФ, TJ, UZ и KG, рис. 3). В этих же группах уже в течение четырех лет (2019–2022 гг.) отмечено снижение среднего за год ежемесячного числа выявляемых больных (рис. 4): соответственно  $41,2 \pm 2,5$  и  $29,8 \pm 2,6$ , среди жителей других субъектов РФ ( $p < 0,01$ ),  $20,6 \pm 1,3$  и  $16,1 \pm 3,0$  – Республики Таджикистан ( $p < 0,01$ ),  $14,3 \pm 1,1$  и  $12,7 \pm 3,0$  – Республики Узбекистан ( $p = 0,139$ ) и  $17,3 \pm 1,2$  и  $16,3 \pm 2,3$  – Киргизской Республики ( $p > 0,05$ ).

В 3 квартале 2021 г. произошло значимое увеличение числа выявленных больных среди граждан Республик Таджикистан и Узбекистан (рис. 3в и рис. 4а и б). Если в 2019 г., 2020 г. и в первые 9 месяцев 2021 г. ежемесячно в среднем выявляли соответственно  $20,9 \pm 1,2$ ,  $16,0 \pm 3,1$  и  $14,1 \pm 3,2$  случая заболевания граждан Республики Таджикистан и соответственно  $14,5 \pm 1,0$ ,  $12,6 \pm 3,0$  и  $10,1 \pm 2,5$  случая заболевания граждан Республики Узбекистан, то в последнем квартале 2021 г. уже было выявлено значительно больше – соответственно  $78,7 \pm 7,3$  и  $60,0 \pm 4,4$  случаев заболевания из граждан этих двух стран ( $p < 0,01$ ).

За первые 9 месяцев 2022 г. к среднегодовому уровню 2019–2020 гг. вернулись значения среднего ежемесячного выявления

заболевших граждан Республики Узбекистан –  $13,7 \pm 2,8$  и жителей других субъектов РФ –  $31,2 \pm 4,2$  ( $p > 0,05$  для обеих групп).

В то же время за эти 9 месяцев 2022 г. показатель среднего ежемесячного выявления случаев заболевания среди граждан Республики Таджикистан хотя и снизился, по сравнению с последним кварталом 2021 г., до  $23,0 \pm 4,3$ , однако это новое значение среднего ежемесячного выявления заболеваний стало достоверно выше, чем такой же показатель в 2020 г. и в первые 9 месяцев 2021 г. ( $p < 0,01$ ) и даже несколько выше, чем в 2019 г. ( $p = 0,059$ ).

Значительное увеличение числа выявляемых больных было зарегистрировано начиная с марта 2022 г. среди граждан Киргизской Республики (рис. 4в). Среднемесячное число выявляемых больных туберкулезом достигло  $27,6 \pm 7,5$  случая, что в два раза выше предыдущих значений этого показателя ( $13,2 \pm 1,5$  – за 12 месяцев 2021 г.).

Заметим, что в этот же период оставался стабильным тренд на снижение числа выявляемых больных среди постоянного населения города. Так, за 9 месяцев 2022 г. был выявлен 601 больной, что на 8,4% меньше числа выявленных за 9 месяцев 2020 г. (656 чел.).

Тем не менее увеличение общего числа зарегистрированных больных за 9 месяцев 2022 г., по сравнению с 9 месяцами 2021 г., с 1500 до 1749 случаев (на 16,6%) обусловлено выявленными больными из непостоянного населения, а именно среди граждан Киргизской Республики и Республики Таджикистан. Такая динамика неизбежно приведет к увеличению показателя территориальной заболеваемости туберкулезом в городе, предположительно, до 20,7 на 100 тыс. населения (рис. 1).

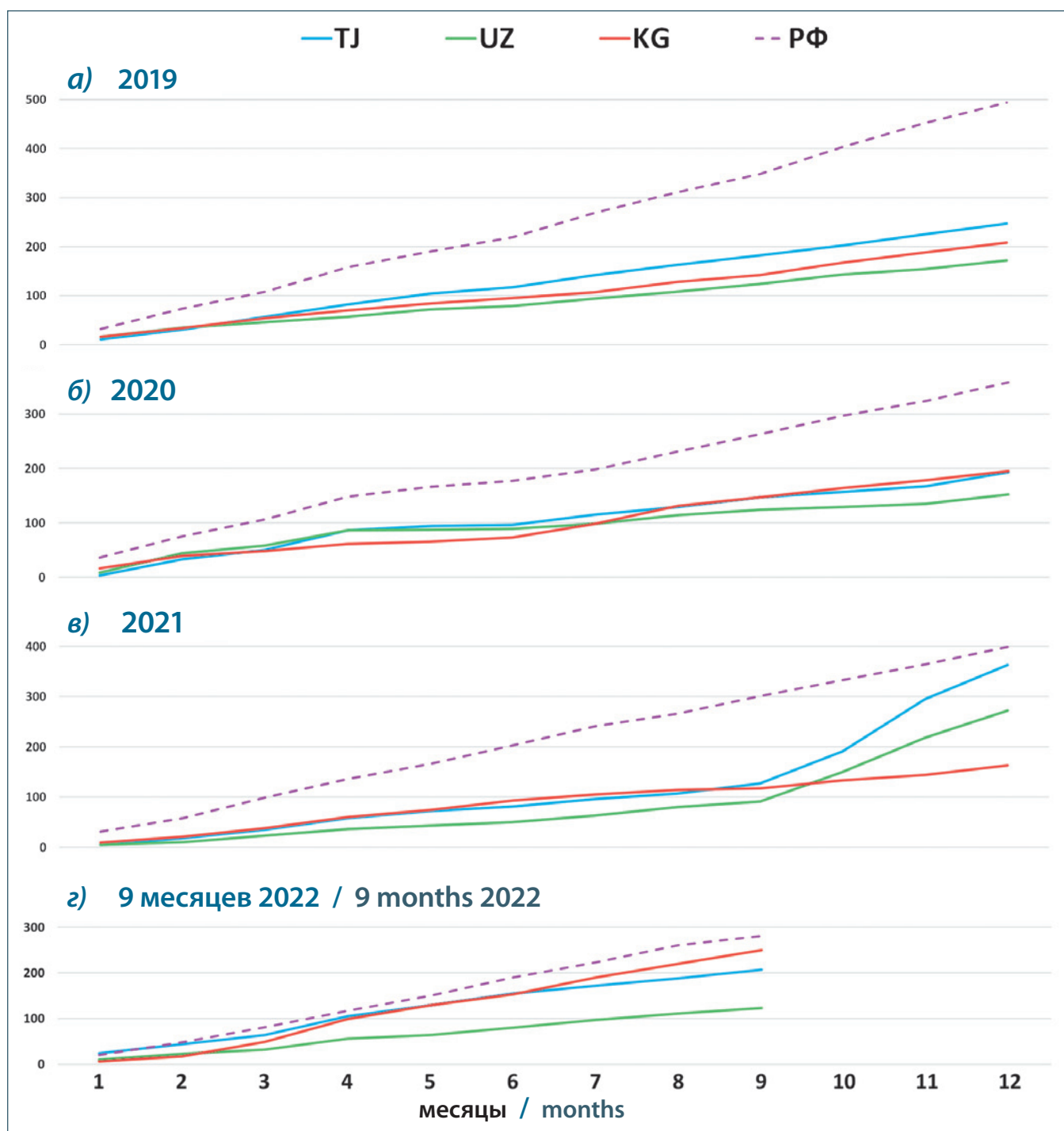


Рис. 3. Помесячный рост числа впервые выявленных больных туберкулезом (нарастающий итог) в 2019–2022 годах в г. Москве из числа жителей других субъектов России (РФ), Республики Таджикистан (ТJ), Республики Узбекистан (UZ) и Киргизской Республики (KG). Абс. число

Fig. 3. The monthly increase in the number of new TB cases (cumulative total) in 2019–2022 in Moscow from among residents of other кунш-цты of Russia (Russian Federation), the Republic of Tajikistan (TJ), the Republic of Uzbekistan (UZ) and the Kyrgyz Republic (KG). Numbers

Таким образом, в исследуемый интервал времени, с 2019 г. по октябрь 2022 г., отмечено три значительных изменения территориальной заболеваемости – снижение показателя в 2020 г. по сравнению с 2019 г., увеличение показателя в 2021 г. начиная с октября месяца и, наконец, увеличение показателя в пер-

вой половине 2022 г. по сравнению с 2021 г. Как видно из приведенного анализа, эти изменения определяются динамикой выявления на территории Москвы больных туберкулезом среди граждан трех стран – Республики Таджикистан, Республики Узбекистан и Киргизской Республики.



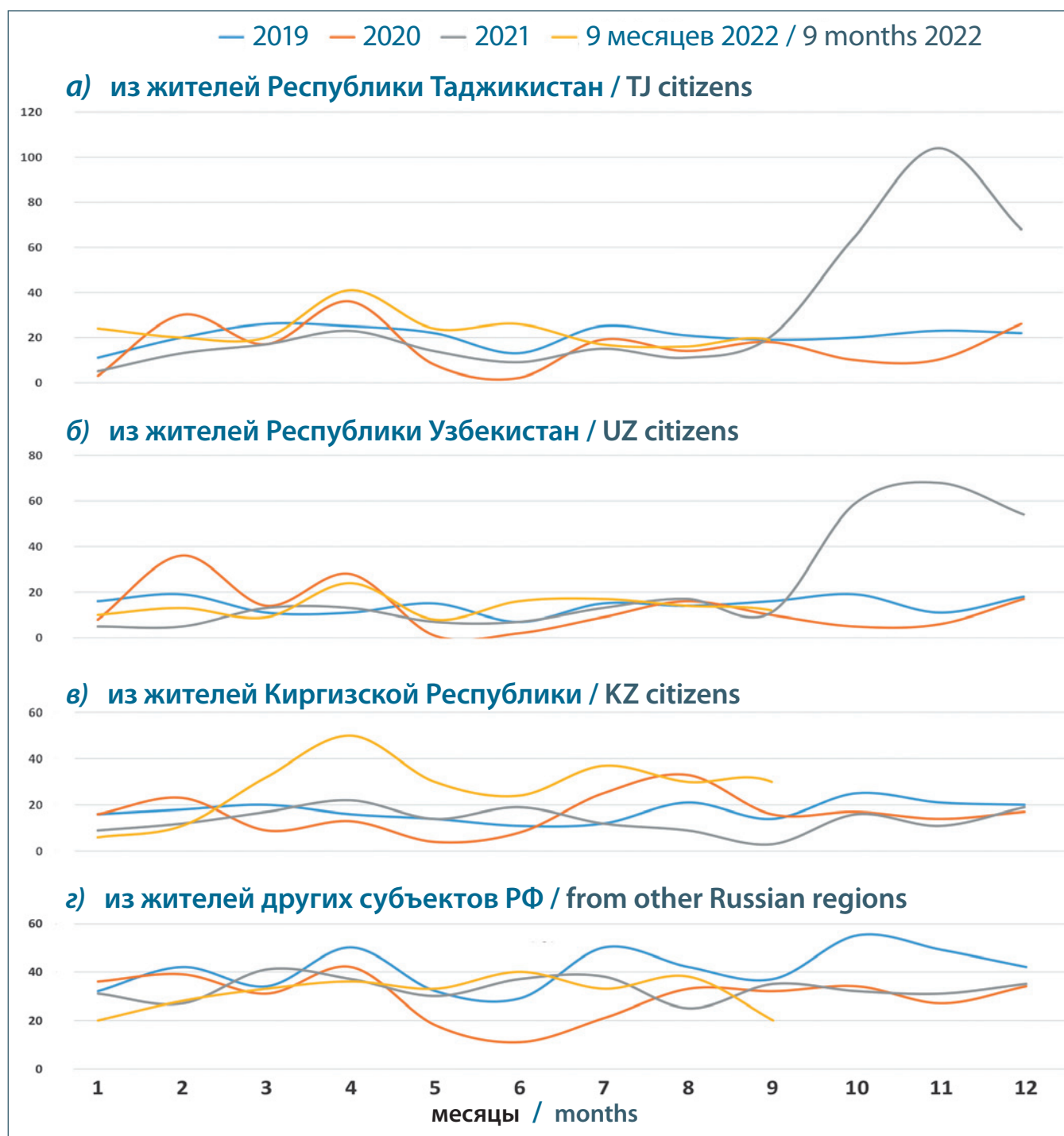


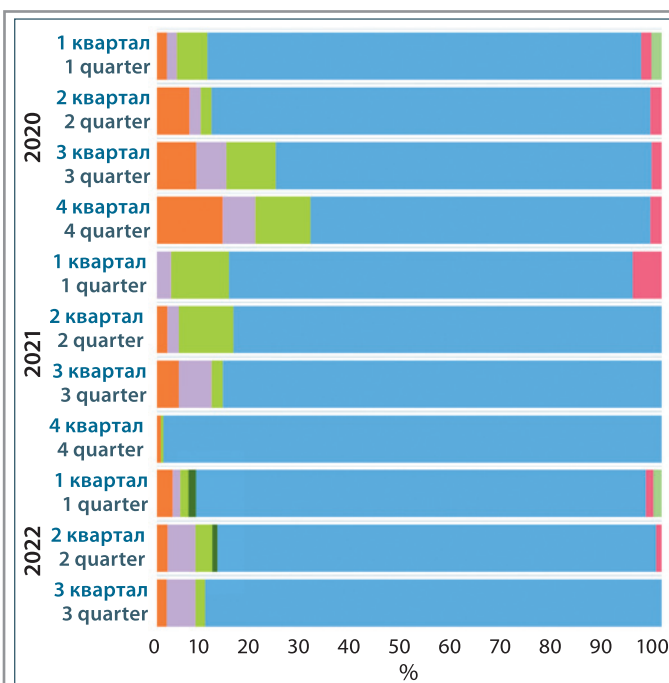
Рис. 4. Ежемесячное число выявленных новых случаев туберкулеза из числа жителей других субъектов России (РФ), Республики Таджикистан (ТJ), Республики Узбекистан (UZ) и Киргизской Республики (KG) в г. Москве в 2019–2022 гг. Абс. число

Fig. 4. The monthly number of new TB cases detected from among residents of other regions of Russia (RF), the Republic of Tajikistan (TJ), the Republic of Uzbekistan (UZ) and the Kyrgyz Republic (KG) in Moscow in 2019–2022. Numbers

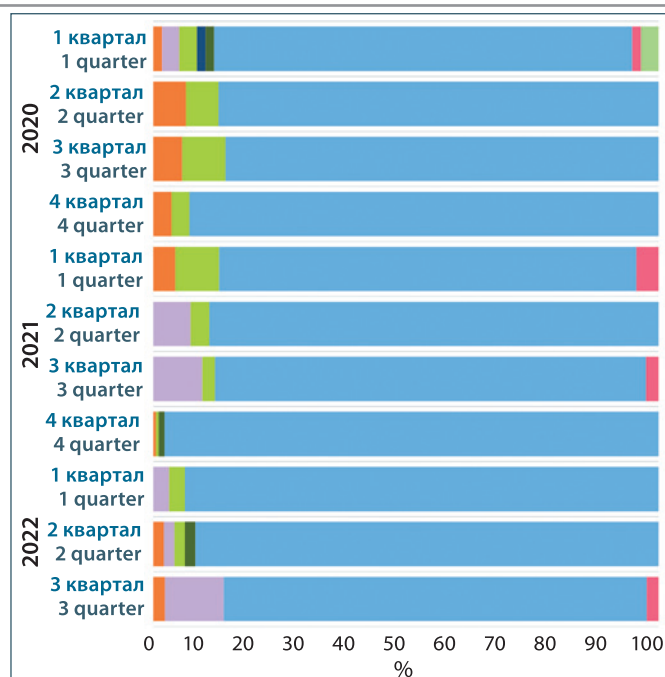
На основе регистра системы мониторинга провели анализ учреждений, где были выявлены больные граждане этих стран (рис. 5).

Ожидается, основная доля впервые выявленных больных граждан республик Таджикистан и Узбекистан была выявлена при медицинском освидетельствовании в ММЦ. В среднем за

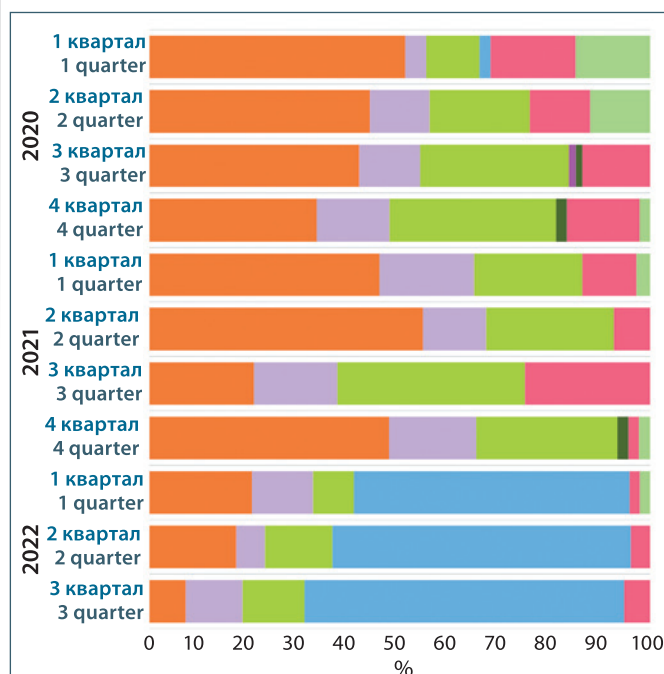
2020–2021 гг. и 9 месяцев 2022 г. доля таких пациентов составила 88,5% (95% ДИ: 86,0–90,6%) и 90,7% (95% ДИ: 87,6–92,6%) соответственно. Иные пути выявления были отмечены лишь у 88 из 763 и 51 из 547 пациентов из этих двух стран соответственно. Среди граждан Республики Таджикистан 3,1%, 2,9% и 3,9% больных было выявлено в поликлинике, общесоматическом



а) Республика Таджикистан, 2020–2022 гг.  
Republic of Tajikistan, 2020–2022



б) Республика Узбекистан, 2020–2022 гг.  
Republic of Uzbekistan, 2020–2022



в) Кыргызская Республика, 2020–2022 гг.  
Kyrgyz Republic, 2020–2022

- поликлиника  
polyclinic
- общесоматический стационар  
general somatic hospital
- противотуберкулезное учреждение  
TB facilities
- в учреждении УИС МВД
- инфекционная больница  
Infectious Disease hospital
- ММЦ  
MMC
- коммерческий медцентр  
commercial medical center
- прочие мед. учреждения города  
other medical facilities

Рис. 5. Место установки диагноза туберкулеза при выявлении больных среди граждан Таджикистана, Узбекистана и Кыргызии, 2020–2021 гг. и 9 месяцев 2022 г., г. Москва

Fig. 5. The place of detection of the diagnosis of tuberculosis for new TB cases among citizens of Tajikistan, Uzbekistan and Kyrgyzstan, 2020–2021. and 9 months 2022, Moscow

стационаре и туберкулезном учреждении соответственно. Среди граждан Республики Узбекистан эти доли составили: 1,8%, 2,7% и 2,7% соответственно.

Иная картина наблюдалась среди граждан Кыргызской Республики (рис. 5.виб). Если в 2020–2021 гг. основную часть (94,4%)

этих пациентов выявляли в поликлиниках – 43,8%, а также в противотуберкулезном учреждении – 25,8%, общесоматическом стационаре – 13,2% и коммерческих медицинских центрах – 12,1%, то в 2022 г. основная доля больных была уже выявлена в ММЦ – 60,4%, а в указанных выше учреждениях было

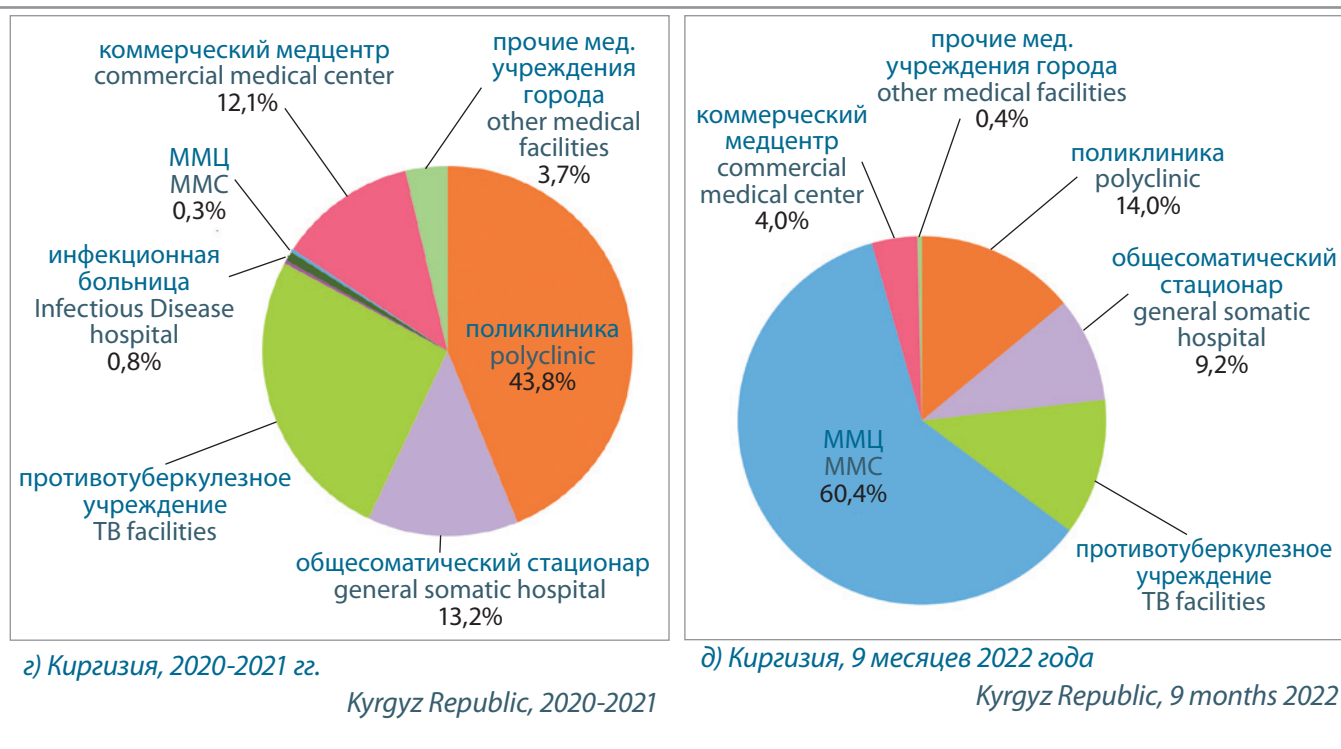


Рис. 5. Продолжение

Fig. 5. Continuation

выявлено только 14,0%, 12,0%, 9,2% и 4,0% соответственно. Заметим, что это изменение в месте выявления туберкулезосопровождалось увеличением числа ежемесячно выявляемых больных граждан Киргизской Республики начиная с марта 2022 г.

Для постоянного населения и жителей других субъектов РФ доля выявленных при профосмотрах в 2019–2022 гг. (без выявленных посмертно) изменялась в небольших пределах: 71,3%, 67,3%, 69,2% и 71,3%, и 59,1%, 57,0%, 53,4% и 58,7% соответственно. Относительно небольшое уменьшение показателей

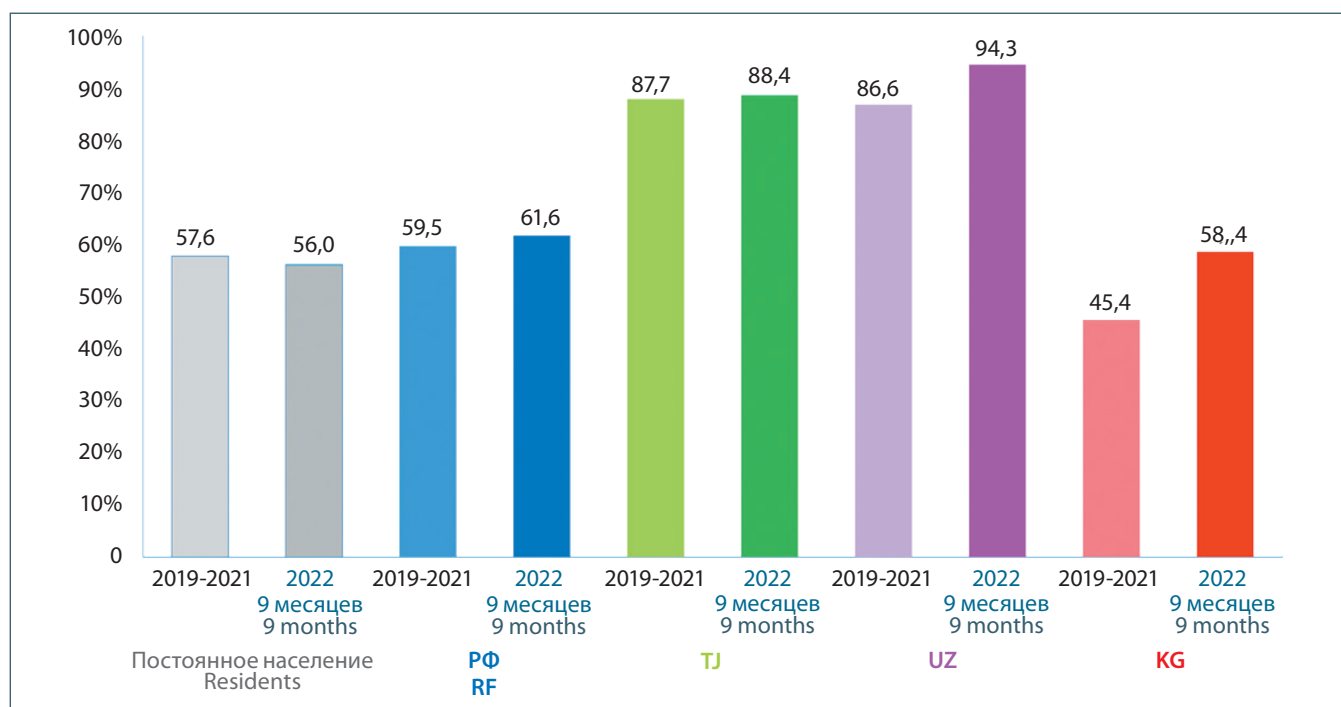


Рис. 6. Доля мужчин среди впервые выявленных больных туберкулезом из различных групп населения города, 2019–2022 гг., Москва  
Fig. 6. The share of male among new TB cases in various groups of the city's population, 2019–2022, Moscow

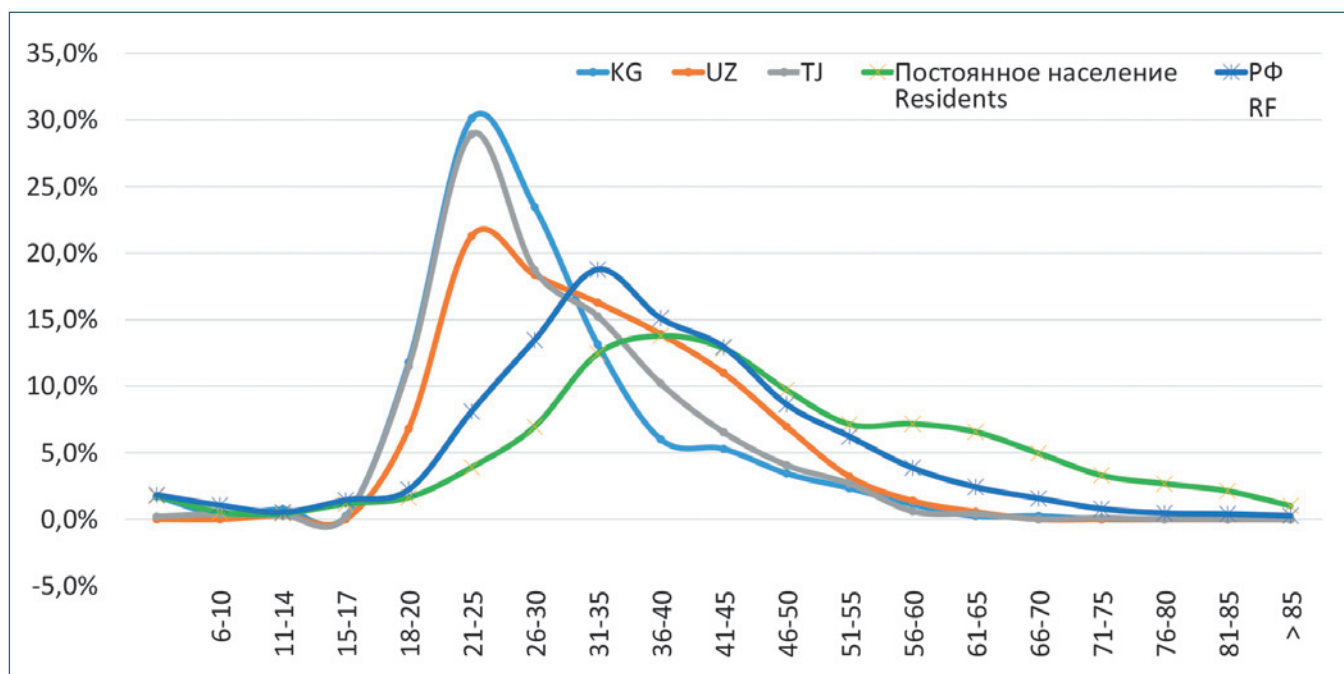


Рис. 7. Возрастная характеристика впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в г. Москве в 2019–2021 гг. и за 9 месяцев 2022 г. из различных групп населения города

Fig. 7. The age characteristic of the new TB cases registered in Moscow in 2019–2021. and 2022 for 9 months. From various groups of the city population

в 2020–2021 гг. объясняется действием ограничительных мер в период пандемии COVID-19.

Для жителей республик Таджикистан и Узбекистан доля выявленных при профосмотрах была в эти годы неизменно высока – 92–97%. Это связано с тем, что основной организацией, где происходит выявление туберкулеза у данной группы населения города является ММЦ.

Больных туберкулезом среди граждан Киргизии в 2019–2021 гг. выявляли в Москве при профосмотрах в 84,1%, 71,3% и 68,1% случаев. За 9 месяцев 2022 г. явно в связи с тем, что основную долю пациентов выявили в ММЦ, доля выявленных при профосмотрах вновь возросла до 83,6%.

Группы пациентов, граждан рассматриваемых трех стран ближнего зарубежья, имели свои характерные особенности в половозрастной и социально-профессиональной структуре.

Из рис. 6 видно, что в 2019–2021 гг. при стабильной доле пациентов мужского пола среди разных групп больных: постоянного населения, жителей других субъектов РФ и Республики Таджикистан – 56–58%, 60–61% и 88–89% соответственно в 2022 г. произошло достоверное увеличение доли мужчин среди выявленных больных из Республики Узбекистан (с 86,6 до 94,4%,  $p < 0,05$ ) и Киргизской Республики (с 45,4 до 58,4%,  $p < 0,01$ ).

Возрастные характеристики впервые выявленных больных туберкулезом из рассматриваемых пяти групп населения города в указанные годы менялись в целом незначительно. Характер кривых можно условно разбить на четыре типа (рис. 7).

Первый тип, наблюдаемый у больных из Республики Таджикистан и Киргизской Республики, характерен ярко выраженным пиком в возрасте 21–25 лет, или 30,1% (95% ДИ: 27,0–33,8%) и 28,9% (95% ДИ: 26,1–31,8%), выявляемых соответственно. Схожий (второй) тип у больных из Республики Узбекистан, где пик в возрасте 21–25 лет не так выражен – 21,3% и где более половины заболевших (55,9%) находятся в возрасте 21–35 лет. Сглаженный максимум у выявленных в Москве больных – жителей других субъектов РФ – приходится на более поздний возраст 31–35 лет – 18,8% (95% ДИ: 16,8–20,8%). Пикотсутствует на кривой возрастной характеристики впервые выявленных больных – постоянных жителей города Москвы: имеются два сглаженных волнообразных подъема в числе заболевших: больший – в возрасте от 31–45 лет – 39,0% (95% ДИ: 37,4–40,7%) и немного меньший – в возрасте 51–65 лет – 20,9% (95% ДИ: 19,5–22,2%).

Среди всех изучаемых групп некоторые изменения возрастной структуры заболевших в рассматриваемые годы были отмечены только у больных из Киргизской Республики, у которых в 2021–2022 гг. перестал определяться выраженный пик доли заболевших в возрасте 21–25 лет. Если в 2019–2020 гг. наблюдалось 31,3% и 38,9% таких больных (34,9%, 95% ДИ: 30,2–39,8% в целом), то в 2021–2022 гг. – только 25,8% и 25,2% соответственно (25,4%, 95% ДИ: 21,3 – 29,9% в целом,  $p < 0,01$ ). Эта динамика была аналогичной как у мужчин, так и у женщин.

Специфичность выделенных групп населения отражает такой показатель, как доля лиц, назвавших себя неработающими на момент регистрации заболевания.

У больных среди постоянного населения и жителей других субъектов России в 2019–2022 гг. доля назвавших себя неработающими колебалась в незначительных пределах: 40–44% и 52–56% (в целом – 41,3% и 52,6%) соответственно.

У больных из Республик Таджикистан и Узбекистан данный показатель все эти годы был высок – примерно 94% в 2019 г., 95–96% – в 2020 г. и, наконец, 98–100% в 2021–2022 гг.

Для больных из Киргизской Республики значение данного показателя соответствовало изменениям преимущественного места выявления и установки диагноза туберкулеза. В 2019 г. не имевшими работы среди этой группы больных называли себя 66,8% (95% ДИ: 60,0–73,2%), в 2020–2021 гг. – 76,8% (95% ДИ: 72,1–81,1%,  $p < 0,01$ ) и в 2022 г. (за 9 месяцев) – 87,6% (95% ДИ: 82,9–91,4%,  $p < 0,01$ ). В связи с увеличением охвата медицинским освидетельствованием граждан Киргизской Республики в ММЦ доля назвавших себя неработающими стала приближаться к значению этого показателя у граждан республик Таджикистан и Узбекистан.

Одной из наиболее значимых проблем, создаваемых больными туберкулезом из числа непостоянных жителей столицы, является то, что в большинстве случаев не удается идентифицировать образуемые ими очаги туберкулезной инфекции [5] и провести необходимые противоэпидемические и профилактические мероприятия.

По данным системы мониторинга туберкулеза города, если среди заболевших постоянных жителей в 2021 г. не было идентифицировано в связи с обнаружением ложных адресов или сокрытия информации о месте проживания 22,0% очагов, то у больных из других субъектов РФ, Республики Таджикистан и Республики Узбекистан неидентифицированные очаги составили 37,4%, 95,6% и 96,7% соответственно, а у больных Киргизской Республики – 77,9%<sup>2</sup>. Отметим, что если пациенты из республик Таджикистан и Узбекистан предоставляли ложную информацию в 20–26% случаях, а в 70–76% – отсутствовали сведения об адресе проживания, то для пациентов из Киргизской Республики эти соотношения были равны 54,6% и 23,3% соответственно, т.е. последняя группа отличалась от двух предыдущих более высокой долей указавших ложный адрес и меньшей долей скрывших место проживания или случаев, когда адрес проживания заболевшего был неизвестен.

### Обсуждение

В работе продемонстрировано, как в г. Москве формируется территориальный показатель заболеваемости туберкулезом, который представляет результирующее неоднородных процессов в основном в четырех группах населения. Эти группы, включающие постоянное население Москвы, жите-

лей других субъектов России, граждан стран ближнего зарубежья – республик Таджикистан, Узбекистан и Киргизии, существенно различаются по социально-демографическому и половозрастному составу и основным каналам выявления. Заболевшие туберкулезом граждане указанных трех стран оказали решающее влияние на изменения показателя территориальной заболеваемости туберкулезом в г. Москве в период 2019–2022 гг.

В изучаемый период 2019–2022 г. наблюдалось три существенных изменения данного показателя: снижение в 2020 г., увеличение в 4 квартале 2021 г. и увеличение во 2 квартале 2022 г.

Волнообразные изменения показателя территориальной заболеваемости за короткий период времени лишь частично могут быть объяснены эпидемиологическими причинами, а более – изменениями структуры населения столицы, нормативных правовых актов в части ограничительных мер, связанных с пандемией COVID-19, порядка пребывания иностранных граждан и их обязанности прохождения медицинского освидетельствования с целью получения разрешительных документов для работы и проживания в РФ.

Объявление в марте 2020 г. вынужденного локдауна [6] и резкое ограничение трансграничного перемещения иностранных граждан [7] снизило миграционный поток, и традиционный сезонный рост числа въезжающих лиц в страну в марте – июне не состоялся [13]. Последнее привело к тому, что в 2020 г., по сравнению с аналогичными периодами прошлых лет, уменьшилось число пребывающих в РФ трудовых мигрантов и, соответственно, проходивших медицинское освидетельствование.

Это объясняет и снижение числа зарегистрированных случаев туберкулеза в 2020 г., и формирование отсроченного спроса на специализированную помощь, который реализовался после отмены ограничительных мер в середине 2021 г.

В июне 2021 г. завершилось действие указа Президента РФ [6], который ограничивал трансграничные перемещения в период COVID-19 и дополнительно предоставил иностранным гражданам с неурегулированным статусом пребывания право на легализацию без административного преследования. После отмены действия указа иностранным гражданам было дано 90 дней на урегулирование всех формальностей (продление срока миграционных карт, оформление патентов и других разрешительных документов) [12].

В связи с этим в третьем, а особенно в четвертом квартале 2021 г. увеличился поток иностранных граждан на переоформление разрешительных документов и лиц, нуждающихся в легализации своего пребывания в Российской Федерации, и с другой стороны – возрос поток граждан, въехавших в г. Москву, в связи с отменой локдауна (рис. 8).

<sup>2</sup> За 8 месяцев 2022 г.: эти доли для указанных групп составили 29,8%, 37,2%, 90,5%, 95,5% и 83,6% соответственно.

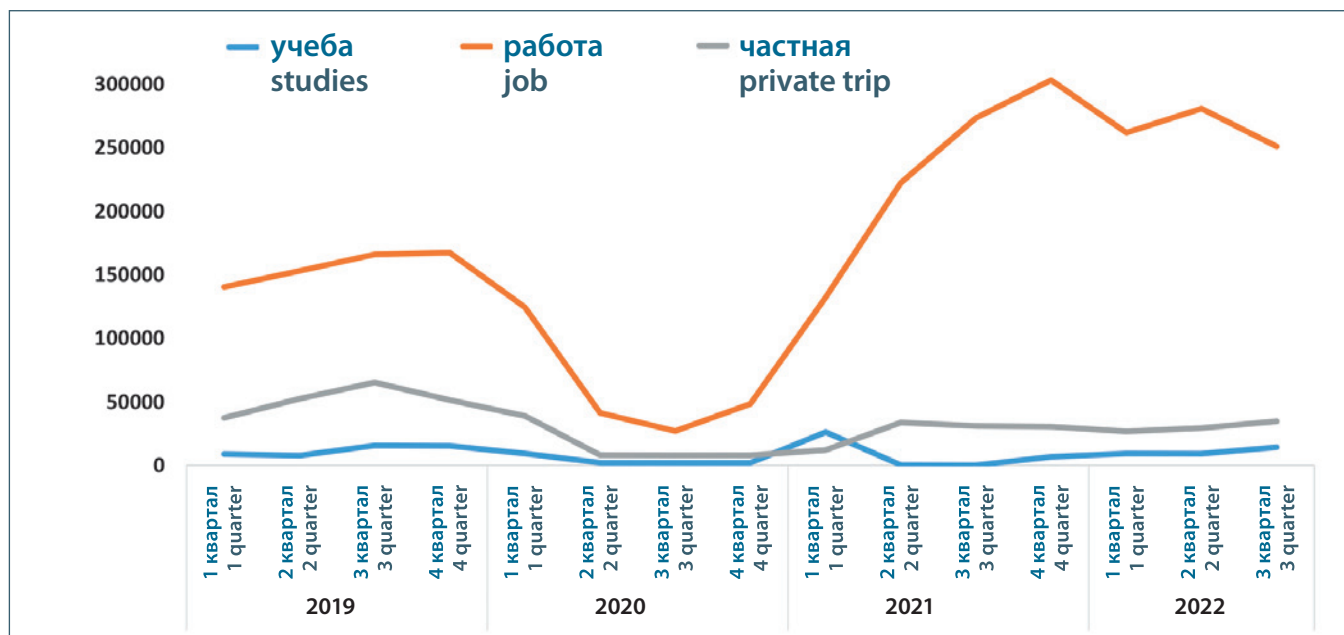


Рис. 8. Ежеквартальное число иностранных граждан, вставших на регистрационный учет в г. Москве по целям въезда. 2019-2022 гг. [10]

Fig. 8. The quarterly number of foreign citizens who have embarked on registration in Moscow for the goals of the entrance. 2019–2022 [10]

По данным МВД России, в 2021 г. на регистрационный учет в г. Москве было поставлено 3,2 млн иностранцев [10], въехавших с долгосрочными целями, что в 3,4 раза больше, чем в 2020 г., и на 22% больше, чем в «доковидном» 2019 г. Из них одна треть въехала в последнем квартале 2021 г. Среднемесячное число вставших на регистрационный учет иностранцев, приехавших для работы в 4 квартале 2021 г., составило 303 тыс. в месяц против 177 тыс. в месяц в первом полугодии.

По совокупности указанных причин в 2021 г. существенно возросло число иностранных граждан, освидетельствованных в ММЦ: на 54,1% по сравнению с 2020 г. и на 34,8% – по сравнению с 2019 г. (рис. 9)

Так как гражданам Киргизской Республики на тот момент для работы и проживания не надо было проходить медицинского освидетельствования [8, 11], то среди них не отмечали таких изменений в 2020–2021 гг., как среди граждан двух других стран,

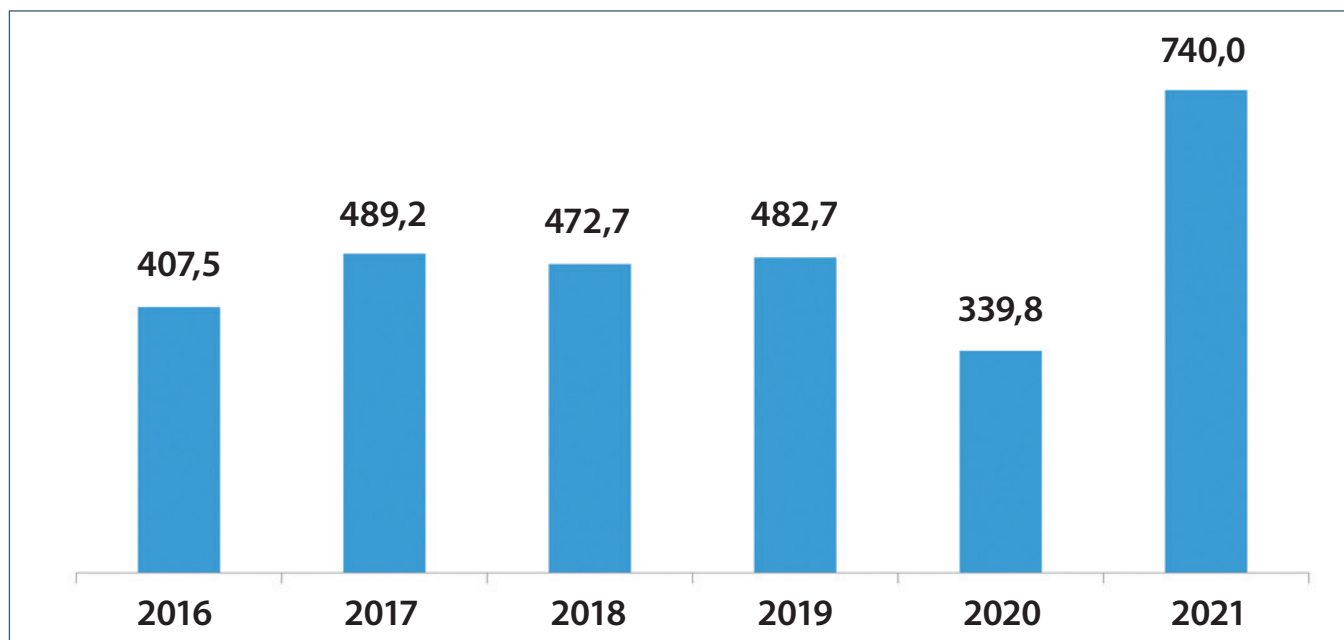


Рис. 9. Число иностранных граждан, прошедших медицинское освидетельствование в ММЦ для оформления патента. 2016-2021 гг. абс., тыс. чел. (Регистр ММЦ)

Fig. 9. The number of foreign citizens who have undergone a medical examination in the MMC for registration of a patent. 2016–2021 abs., Thousand people. (Register MMC)

хотя в 3 и 4 кварталах 2021 г. структура больных по каналам выявления среди них заметно отличается от предыдущих периодов (рис. 5в).

Начиная с января 2022 г., согласно поправкам, внесенным в Закон «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации» [9], граждане стран – членов ЕАЭС (Киргизская Республика), а также члены семей трудовых мигрантов независимо от страны гражданства с 29.12.2021 г. для легализации своего пребывания в стране стали обязаны пройти в течение 90 дней медицинское освидетельствование. Это сформировало поток граждан Киргизской Республики, обратившихся в ММЦ для медицинского освидетельствования, что позволило за короткий период выявить неизвестных туберкулезной службе больных из ранее скрытого резервуара инфекции (см. рис. 5).

Таким образом, при всей разности обстоятельств формирования потоков обследования и, соответственно, каналов выявления туберкулеза, с точки зрения развития эпидпроцесса больные туберкулезом из указанных стран, пребывающие или находящиеся на территории столицы, являются значимым активным резервуаром туберкулезной инфекции, оказывающим решающее влияние на изменения показателя территориальной заболеваемости. Формируя треть численности зарегистрированных в течение года в городе Москве больных туберкулезом, они образуют значительное число неидентифицированных очагов туберкулезной инфекции. Данное исследование показало, что удастся идентифицировать не более 5–10% очагов туберкулезной инфекции, создаваемых больными иностранными гражданами, отчасти это может быть связано с кратким временем пребывания на территории РФ больных до медицинского освидетельствования. Значительная доля женщин среди больных из Киргизской Республики свидетельствует о более высокой степени социальной интеграции этих граждан (приезжают часто семьями с детьми), что отражается на доле идентифицированных очагов туберкулеза среди них, которая выше, чем среди больных из республик Таджикистан и Узбекистан.

Таким образом, в городе Москве в силу «выравнивания» между гражданами всех стран обязанности прохождения медицинского освидетельствования должна разрешиться проб-

лема долгое время существовавшего скрытого, но активного резервуара туберкулезной инфекции. В 2022 г. ожидается пик выявления больных из числа давно проживающих на территории столицы иностранных граждан с последующей стабилизацией показателя.

Дальнейшему улучшению ситуации могло бы способствовать налаживание в странах, являющихся источниками трудовой миграции в Российскую Федерацию, предварительного медицинского обследования потенциальных мигрантов, а также улучшение трансграничного обмена информацией между системами мониторинга туберкулеза.

Для корректного анализа значений и динамики территориального показателя заболеваемости туберкулезом в Москве, которая основана на системе государственного статистического учета случаев заболевания в географическом месте его выявления, необходимо выделять составляющие данного показателя, рассчитываемые отдельно для указанных групп населения; прежде всего для постоянного населения и для живущих в столице граждан указанных стран ближнего зарубежья. Такой подход может быть актуален для других субъектов РФ, испытывающих значительное миграционное воздействие, в том числе со стороны регионов с более высоким уровнем заболеваемости туберкулезом.

### Заключение

В исследовании показано, что численность выявленных на территории Москвы больных туберкулезом из трех стран – Республики Таджикистан, Республики Узбекистан и Киргизской Республики – оказали решающее влияние на увеличение показателя территориальной заболеваемости туберкулезом в 2019–2022 гг. Следовательно, при дальнейшей оценке территориальной заболеваемости в городе необходимо дифференцировать влияние этой группы населения на указанный показатель.

Данное исследование также подтвердило, что охват иностранных граждан медицинским освидетельствованием, являясь важнейшим инструментом раннего выявления туберкулеза, существенно влияет на увеличение или уменьшение показателя территориальной заболеваемости туберкулезом в городе.

### Литература

1. Богородская Е.М., Котова Е.А. Организация противотуберкулезной работы в г. Москве в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. В сб. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.) / Под ред. проф. Е.М. Богородской. – М.: Издательство «Спутник +», 2021. – 277 с.
2. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.) / Под ред. проф. Е.М. Богородской. – М.: Издательство «Спутник +», 2021. – 277 с.
3. Ильченко А.Д., Богородская Е.М., Мохирева Л.В. Организация противотуберкулезной помощи лицам БОМЖ, иностранным и иногородним жителям Москвы. В сб. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.) / Под ред. проф. Е.М. Богородской. – М.: Издательство «Спутник +», 2021. – 277 с.
4. WHO Global TB Report 2022.

5. Богородская Е.М., Белиловский Е.М., Безуглая С.Ю., Оганезова Г.С., Шамуратова Л.Ф. Организация мониторинга очагов туберкулезной инфекции в мегаполисе // Туберкулез и социально значимые заболевания, 2022 (в печати).
6. Указ Президента РФ от 18 апреля 2020 г. № 274 «О временных мерах по урегулированию правового положения иностранных граждан и лиц без гражданства в Российской Федерации в связи с угрозой дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
7. Пандемия коронавируса. РБК. 05.08.2020. URL: <https://www.rbc.ru/society/05/08/2020/5f2a909e9a794738f1fef04f?noredir=true>
8. «Договор о Евразийском экономическом союзе» (подписан в г. Астане 29.05.2014) Ратифицирован Федеральным законом от 03.10.2014 № 279-ФЗ <https://docs.cntd.ru/document/420205962?ysclid=layaf3z76l380714085> Дата считывания: 26.11.2022 г.
9. Федеральный закон от 14 июля 2022 г. № 357-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации» и отдельные законодательные акты Российской Федерации».
10. Отдельные показатели миграционной ситуации в Российской Федерации за январь-декабрь 2021 года с распределением по странам и регионам. Сайт МВД России. <https://мвд.рф/deyatelnost/statistics/migracionnaya/item/28104344/>
11. Федеральный закон от 25.07.2002 № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации».
12. В России истекает период послаблений для мигрантов из-за пандемии, ТАСС, 15 июня 2021, Пандемия COVID-19, <https://tass.ru/obschestvo/11648029>.
13. Денисенко М., Мукомель В. Трудовая миграция в России в период коронавирусной пандемии. – Демографическое обозрение, 2020. – Том 7. – №3. – С. 84-107.

#### Об авторах

**Богородская Елена Михайловна** – директор ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел.+7 (925) 381-02-18  
e-mail: el\_bogorodskaya@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

**Ильченко Андрей Дмитриевич** – заведующий отделением организации противотуберкулезной службы мигрантам и социально дезадаптированным лицам организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. +7 (916) 302-55-05  
e-mail: ilchenkoAD@zdrav.mos.ru

**Ростовцев Сергей Александрович** – научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3  
Тел. +7 (916) 165-19-64  
e-mail: tsor@mail.ru

**Мончаковская Елизавета Сергеевна** – сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3  
Тел. +7 (916) 738-88-51  
e-mail: emonchakovskaya@mail.ru





ISSN /print/ 2413-0346  
ISSN /online/ 2413-0354

# Туберкулёз

## и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

# Tuberculosis

## and socially significant diseases

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

---

БЕСПЛАТНЫЙ ДОСТУП  
К PDF-ВЕРСИИ ЖУРНАЛА  
ПРИ РЕГИСТРАЦИИ НА САЙТЕ  
[WWW.IN-TUB.RU](http://WWW.IN-TUB.RU)

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ГЕТЕРОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* К РИФАМПИЦИНУ

А.И. Исакова, Ю.Д. Михайлова, К.Ю. Галкина, Е.Ю. Носова, С.Г. Сафонова

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

*Для оценки эффективности молекулярно-генетических тестов и бактериологических методов по определению гетерорезистентной к рифампицину (R) популяции M. tuberculosis (МБТ) проанализированы бактериальные суспензии (смеси), содержащие различные пропорции устойчивых и чувствительных штаммов.*

*Установлено, что эффективность определения устойчивой к R популяции МБТ в смесях зависит от используемого в тест-системе способа детекции мутаций. Тест-системы Genotype MTBDRplus, «ТБ-ТЕСТ» и «ТБ-БИОЧИП-1» показали одинаковые результаты выявления устойчивой популяции с мутацией Ser531Leu. Genotype MTBDRplus эффективнее определяет замены His526Tyr, His526Asp, Asp516Val и менее эффективно, по сравнению с «ТБ-ТЕСТ» и «ТБ-БИОЧИП-1» – мутации, определяемые по отсутствию зондов «дикого» типа. Эффективность бактериологического обнаружения резистентной популяции зависит от сроков культивирования. Метод серийных микроразведений в жидкой среде Миддлбука 7Н9 наиболее эффективный при выявлении устойчивости к Rif в гетерорезистентной популяции МБТ при культивировании посевов 21 день по сравнению с автоматизированной системой BACTEC™ MGIT™ 960 и методом абсолютных концентраций на плотной среде Л-Й при культивировании посевов 28 дней. Отмечено, что доля выявляемых устойчивых штаммов МБТ с помощью Bactec MGIT 960, методом абсолютных концентраций на плотной среде Л-Й при культивировании посевов 28 дней и методом серийных микроразведений при культивировании посевов 14 дней существенно не различалась и составила 45,1, 44,1 и 38,9 соответственно.*

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, бактериальные смеси, гетерорезистентность, устойчивость к рифампицину

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MOLECULAR GENETICS AND BACTERIOLOGICAL METHODS FOR DETERMINATION OF THE HETERORESISTANCE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* TO RIFAMPICIN

A.I. Isakova, Yu.D. Mikhailova, K.Yu. Galkina, E.Yu. Nosova, S.G. Safonova

*We analyzed bacterial suspensions (mixtures) containing various proportions of resistant and susceptible strains to assess the effectiveness of molecular genetic tests and bacteriological methods for determination of the heteroresistant population of M. tuberculosis (MTB) to rifampicin (RIF). We established that the efficiency of determining the RIF-resistant MTB population in mixtures depends on the method of mutation detection used in the test system. The Genotype MTBDRplus, TB-TEST, and TB-BIOCHIP-1 tests showed the same results in detecting a resistant population with the Ser531Leu mutation. Genotype MTBDRplus more effectively detected His526Tyr, His526Asp, Asp516Val substitutions and less efficiently detected mutations determined by the absence of wild-type probes compared to TB-TEST and TB-BIOCHIP-1 tests.*

*The efficiency of bacteriological detection of the resistant MTB population depends on the terms of cultivation. The method of serial microdilutions in the Middlebrook 7H9 liquid medium is the most effective in detecting RIF-resistance in the heteroresistant MTB population with the MTB cultivation for 21 days in comparison with the automated system Bactec MGIT 960 and the method of absolute concentrations on the L-J solid medium with the MTB cultivation for 28 days. It was noted that the proportion of resistant MTB strains detection by Bactec MGIT 960, the method of absolute concentrations on a solid L-J medium for 28 days and by the method of serial microdilutions for 14 days did not differ significantly and amounted to 45.1; 44.1 and 38.9 respectively.*

**Keywords:** Mycobacterium tuberculosis, bacterial mixtures, heteroresistance, rifampicin resistance

### Введение

Общемировой показатель излечения туберкулеза (ТБ) с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (МБТ) остается низким и составляет 55% (доклад ВОЗ 2018 г.). Причиной возникновения такого ТБ является трансмиссия устойчивых штаммов (передача от пациента пациенту) или развитие резистентности МБТ *de novo* из-за недостоверной или поздней диагностики, неадекватного или незавершенного лечения, а также отсутствия у пациентов приверженности к лечению [13]. Последние факторы способствуют появлению первоначально гетерорезистентной популяции МБТ, где одновременно присутствуют чувствительные («дикого» типа) и устойчивые (с наличием мутаций) микобактерии, а затем и полностью устойчивой бактериальной популяции в диагностическом материале больного ТБ [9, 17]. Именно наличие гетерорезистентной популяции МБТ в диагностическом материале, которая, по данным ряда авторов, может составлять от 4,7 до 28,8%, определяет не только сложность в интерпретации дискордантных результатов, но и прежде всего развитие неблагоприятного исхода заболевания вследствие недостаточной диагностики [14, 15]. Гетерорезистентность в клинических изолятах сложно определить, и это зависит не только от используемого метода, но и от биологических свойств устойчивой популяции, связанной с определенными мутациями, детерминирующими разную скорость роста и, следовательно, уровень устойчивости [27]. Устойчивость МБТ к рифампицину (R) как наиболее эффективному противотуберкулезному препарату является основным препятствием в борьбе с туберкулезом [24]. Механизм его действия основан на ингибировании синтеза мРНК (блокировка транскрипции) путем связывания с β-субъединицей фермента РНК-полимеразы, что приводит к гибели клетки [4]. Устойчивость к препарату в 96–98% штаммов обусловлена возникновением мутаций в гене *rpoB*, кодирующем РНК-полимеразу, в структурной его области размером 81 п.н. (*rifampicin resistance-determining region* – RRDR) [22]. Проблему обнаружения гетерорезистентной популяции МБТ к Rif довольно широко освещают в зарубежной литературе. По данным ряда авторов, предел обнаружения резистентной популяции в изолятах зависит от типа мутаций в гене *rpoB* и варьирует среди молекулярно-генетических тест-систем, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для диагностики ТБ [8, 12]. В свою очередь, бактериологические методы, включая метод с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС™ MGIT™ 960 и колориметрический с применением индикатора Alamar Blue (Microplate alamarBlue assay – MABA), демонстрируют наилучшую способность выявлять Rif-устойчивые МБТ в гетерорезистентной популяции [27].

### Цель исследования

Оценить способность молекулярных тест-систем «ТБ-БИОЧИП», «ТБ-ТЕСТ», Genotype MTBDRplus и бактериологи-

ческих методов (с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС™ MGIT™ 960, абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна-Йенсена (Л-Й) и серийных микроразведений) выявлять устойчивость МБТ к рифампицину в гетерорезистентной популяции.

### Материал и методы исследования

**Бактериальные штаммы.** Для проведения исследования из лабораторной коллекции микобактериальных культур Централизованной бактериологической лаборатории (хранение при -70 °С) были отобраны и восстановлены клинические штаммы МБТ с различными типами мутаций в гене *rpoB*, охарактеризованные бактериологическими и молекулярно-генетическими методами («ТБ-БИОЧИП-1» и «ТБ-ТЕСТ»). Штаммы были выделены из диагностического материала больных ТБ в 2017–2021 гг. Всего в работе использовали 18 штаммов МБТ с различными типами мутаций в гене *rpoB* и 2 штамма без мутаций («дикий» тип). Генетически устойчивые к R штаммы МБТ имели следующие типы мутаций: Ser531Leu – 2 штамма, Asp516Val – 2 штамма, His526Arg – 2 штамма, His526Asp – 2 штамма, His526Tyr – 2 штамма, His526Leu – 1 штамм, His526Cys – 1 штамм, Leu511Pro – 5 штаммов, Leu511Pro и Met515Ile – 1 штамм. Среди исследованных изолятов 14 определены в системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 как устойчивые и 4 с мутацией Leu511Pro как чувствительные к R.

Для исключения возможного присутствия чувствительных особей (популяции) без мутаций в гене *rpoB* культуры одновременно выращивали на плотной среде Л-Й с препаратом в концентрации 40 мкг/мл и в жидкой среде Миддлбрука 7H9 (M7H9; ВАСТЕС™ MGIT™ 960) в 1 мкг/мл R. Из выросших колоний накапливали чистые культуры, после чего однократно выполняли их субкультивирование на среде Л-Й без препарата. Гомогенность фенотипически чувствительных к R культур подтверждали с помощью молекулярно-генетической тест-системы Genotype MTBDRplus. Гетерорезистентные смеси (суспензии) готовили путем объединения стандартизированных по 0,5-му стандарту мутности McFarland гомогенных суспензий из устойчивых (с мутациями) и чувствительных (без мутаций) к R культур МБТ. Пропорции устойчивых и чувствительных суспензий составили: 50% и 50%; 20% и 80%; 10% и 90%; 5% и 95%; 2% и 98%; 1% и 99%; 0,5% и 99,5% соответственно. В каждый эксперимент был включен контрольный штамм *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. Дизайн исследования представлен на рисунке.

**Молекулярно-генетическое тестирование.** Определение минорной пропорции МБТ, устойчивой к R в гетерорезистентной популяции, проводили с помощью трех молекулярно-генетических тест-систем – Genotype MTBDRplus (Hain Lifescience, Nehren, Germany), «ТБ-ТЕСТ» и «ТБ-БИОЧИП-1» (ООО «Биочип», Россия). Genotype MTBDRplus позволяет определять

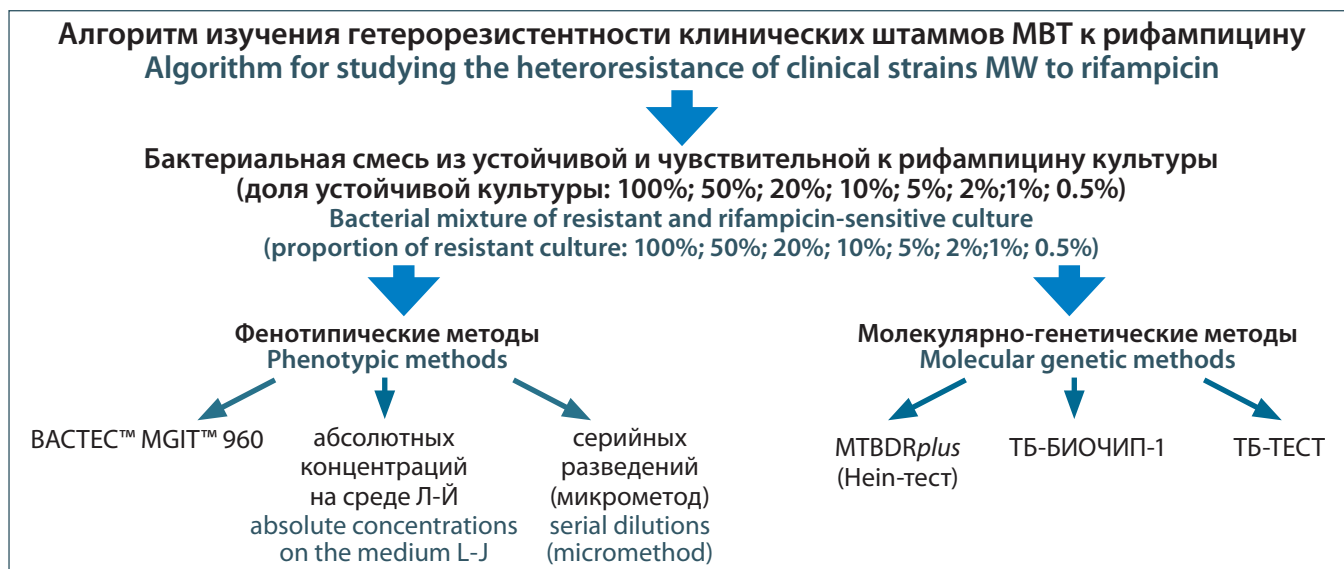


Рис. 1. Дизайн исследования

Figure 1. Research design

наиболее часто встречающиеся типы мутаций, детерминирующие устойчивость к R и изониазиду, которые регистрируются при наличии специфических полос с определенными мутациями (МУТ-зонды) и/или при отсутствии полос с соответствующими зондами дикого типа (Wt). Тест-системы «ТБ-ТЕСТ» и «ТБ-БИОЧИП-1» основаны на технологии гибридизации нуклеиновых кислот на биологических микрочипах. «ТБ-БИОЧИП-1» предназначена для определения 27 мутаций, детерминирующих устойчивость к R, и 11 мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду. «ТБ-ТЕСТ» позволяет одновременно определять расширенный спектр мутаций (суммарно 116 генетических детерминант устойчивости), ответственных за развитие лекарственной устойчивости к основным препаратам первого (изониазид, R, этамбутол) и второго (фторхинолоны, аминогликозиды и капреомицин) ряда, и устанавливать генотипы наиболее эндемичных для РФ штаммов МБТ. Секвенирование RRDR области гена *rpoB* проводили на секвенаторе GS Junior («Roche», Германия).

**Фенотипическое определение чувствительности.** Выявление устойчивости к R в гетерорезистентной популяции МБТ проводили тремя бактериологическими (культуральными) методами:

- 1) ускоренным методом с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС™ MGIT™ 960 в жидкой среде *M7H9* при использовании критической концентрации (КК) R 1,0 мкг/мл в соответствии с рекомендациями производителя [20];
- 2) традиционным методом абсолютных концентраций на плотной среде Л-Й при использовании КК R 40 мкг/мл согласно общепринятому стандарту [1];
- 3) методом серийных микроразведений (микрометод) в жидкой среде *M7H9* в стерильных 96-луночных планшетах при использовании 11 концентраций R в двукратных разведениях

(0,125 – 128 мкг/мл) с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препарата. МИК – самая низкая концентрация, ингибирующая видимый рост бактерий. Исследование было выполнено в соответствии с методикой, рекомендованной Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам [18]. Чувствительными к R считали штаммы с МИК ≤1,0 мкг/мл.

Согласно методикам исследования, полученные гетерорезистентные суспензии засеивали на питательные среды и инкубировали при температуре 37 °С. Учет результатов исследования в анализаторе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 осуществлялся автоматически при максимальном времени инкубации посевов 14 дней. Результаты определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) методом абсолютных концентраций учитывали дважды – на 21-й и 28-й дни после посева. Результаты, полученные микрометодом, оценивали также дважды – на 14-й и 21-й дни с начала инкубации посевов.

### Результаты исследования и обсуждение

По данным проведенного исследования гетерорезистентных бактериальных смесей (табл. 1), среди молекулярных тест-систем Genotype MTBDRplus показала наибольшую эффективность в обнаружении устойчивой популяции МБТ с наиболее часто встречаемыми мутациями Ser531Leu (mut3), His526Tyr (mut2A), His526Asp (mut2B), Asp516Val (mut1), которые идентифицируются с помощью специфичных МУТ-зондов и детерминируют высокий уровень устойчивости к R [3, 21]. Предел обнаружения устойчивой популяции в изолятах составил 2% и 5% с мутацией Asp516Val, 5% – с заменами Ser531Leu и His526Tyr, 10% и 50% – для двух изолятов с His526Asp соответственно.

Остальные замены в RRDR области гена *rpoB* тест-системой определяются по отсутствию одного и/или нескольких из

Таблица 1. Эффективность обнаружения устойчивой популяции *M. tuberculosis* в бактериальной смеси различными микробиологическими методами (%)

Table 1. Efficiency of detection of a stable *M. tuberculosis* population in a bacterial mixture by various microbiological methods (%)

Номер смеси Mixture number	Тип мутации / семейство Mutation type / family	Результаты определения доли рифампицин-устойчивых штаммов в бактериальной смеси (%) Results of determining the proportion of rifampicin-resistant strains in the bacterial mixture (%)					
		MTBDRplus	ТБ-ТЕСТ	ТБ-БИОЧИП-1	ВАСТЕС™ MGIT™ 960	Метод микроразведений* Micro-exploration method*	МАК** среда Л-Й MAC** environment L-J*
ТВ1	Ser531Leu / Beijing	10% – Δwt8/ mut3	5,0 Ser531Leu	5,0 Ser531Leu	2,0	0,5	10,0
ТВ1А	Ser531Leu / B0/ W148	5% – Δwt8/ mut3	5,0 Ser531Leu	5,0 Ser531Leu	0,5	0,5	0,5
ТВ2	Asp516Val / LAM	2% – Δwt3,4/ mut1	50,0 Asp516Val	50,0 Asp516Val	2,0	0,5	0,5
ТВ2А	Asp516Val / LAM	5% – Δwt3,4/ mut1	50,0 Asp516Val	50,0 Asp516Val	20,0	0,5	0,5
ТВ3	His526Arg / B0/ W148	100% – Δwt7	100,0 His526Arg	100,0 His526Arg	10,0	10,0	2,0
ТВ3А	His526Arg / B0/ W148	100% – Δwt7	50,0 His526Arg	50,0 His526Arg	5,0	5,0	5,0
ТВ4	His526Asp / Beijing	50% – Δwt7/ mut2B	100,0 His526Arg	100,0 His526Arg	1,0	0,5	5,0
ТВ4А	His526Asp / B0/ W148	10% – Δwt7/ mut2B	100,0 His526Arg	100,0 His526Arg	5,0	10,0	5,0
ТВ5	His526Tyr / B0/ W148	5% – Δwt7/ mut2A	100,0 His526Tyr	100,0 His526Tyr	2,0	1,0	0,5
ТВ5А	His526Tyr / Beijing	5% – Δwt7/ mut2A	100,0 His526Tyr	100,0 His526Tyr	2,0	2,0	нет результата*** no result***
ТВ6	His526Leu / E-A	100% – Δwt7	100,0 His526Leu	100,0 His526Leu	50,0	0,5	20,0 R
ТВ7	His526Cys / Ural	100% – Δwt7	50,0 His526Cys	50,0 His526Cys	100,0	0,5	S
ТВ8	Leu511Pro / Beijing	100% – Δwt2	50,0 Leu511Pro	100,0 Leu511Pro	S	S	S
ТВ8А	Leu511Pro / M5151 / B0/W148	100% – Δwt2,3,4	50,0 Leu511Pro	20,0 Leu511Pro/ M5151	100,0 R	20,0	S
ТВ8В	Leu511Pro / Beijing	100% – Δwt2	100,0 Leu511Pro	100,0 Leu511Pro	S	S	S
ТВ8С	Leu511Pro / Beijing	100% – Δwt2	100,0 Leu511Pro	20,0 Leu511Pro	S	S	S
ТВ8D	Leu511Pro / E-A	100% – Δwt2	100,0 Leu511Pro	50,0 Leu511Pro	S	S	S
ТВ8Е1	Leu511Pro / B0/ W148	100% – Δwt2,3,4	50,0 Leu511Pro	50,0 Leu511Pro	5,0	2,0	S

Примечание: \* – при учете результатов определения ЛЧ на 21-й день инкубации посевов.

\*\* – метод абсолютных концентраций, при учете результатов определения ЛЧ через 28 дней после посева.

\*\*\* – микробная контаминация посева, 1 – мутации Asp516Tyr, Asn518Asp выявлены после секвенирования.

В столбцах, содержащих результаты молекулярно-генетических методов (MTBDRplus, ТБ-ТЕСТ и ТБ-БИОЧИП-1) указаны минимальные доли популяции МБТ с наличием мутаций, ассоциируемых с устойчивостью к рифампицину.

В столбцах, содержащих результаты бактериологического исследования с помощью ВАСТЕС™ MGIT™ 960, микрометода и метода абсолютных концентраций, указана минимальная доля фенотипически устойчивых МБТ; буквой S обозначены результаты в случае бактериологического определения наличия чувствительности культур к рифампицину.

Note: \* – when taking into account the results of the determination of HP on the 21st day of incubation of crops.

\*\* – the method of absolute concentrations, when taking into account the results of the determination of HP 28 days after sowing.

\*\*\* – microbial contamination of sowing, 1 – mutations Asp516Tyr, Asn518Asp were detected after sequencing.

The columns containing the results of molecular genetic methods (MTBDRplus, TB-TEST and TB-BIOCHIP-1) indicate the minimum proportions of the MBT population with the presence of mutations associated with resistance to rifampicin.

The columns containing the results of a bacteriological study using BACTEC MGIT 960, micromethod and the method of absolute concentrations indicate the minimum proportion of phenotypically stable MBT; the letter S indicates the results in the case of bacteriological determination of the presence of sensitivity of cultures to rifampicin.

Таблица 2. Эффективность молекулярно-генетических тест-систем в обнаружении устойчивой к рифампицину популяции МБТ в гетерорезистентных бактериальных смесях (%)

Table 2. Effectiveness of molecular genetic test systems in detecting rifampicin-resistant MBT populations in heteroresistant bacterial mixtures (%)

Мутация в гене Mutation in the gene <i>rpoB</i>	Предел обнаружения резистентной популяции Limit of detection of a resistant population					
	Результаты проведенного исследования The results of the study			Результаты научной литературы Results of scientific literature		
	Genotype MTBDRplus	ТБ-ТЕСТ	ТБ-БИОЧИП-1	Genotype MTBDRplus	GeneXpert MTB/Rif	GeneXpert MTB/Rif Ultra
Ser531Leu	5-10	5	5	5	20-40	20-30
Asp516Val	2-5	50	50	5-10	70-80	40-50
His526Asp	10-50	100	100	5-10	40-60	40-60
His526Tyr	5	100	100	5-10	70-80	60-70

восьми зондов «дикого» типа, то есть без определения типа мутации. При этом наряду с несинонимичными мутациями (ассоциированными с устойчивостью) увеличивается вероятность обнаружения синонимичных, не приводящих к устойчивости, замен. Следовательно, для подтверждения, связана ли мутация с устойчивостью к препарату, необходим либо результат бактериологического тестирования ЛЧ, либо секвенирования (для определения типа мутации). Согласно проведенному исследованию в смесях, содержащих штаммы с мутациями His526Arg (TB3, TB3A), His526Leu (TB6) и His526Cys (TB7), отсутствовали зонды «дикого» типа *Dwt7*, в четырех смесях с мутацией Leu511Pro (TB8, TB8B, TB8C и TB8D) – *Dwt2*. В двух смесях TB8A и TB8E с этой же мутацией (Leu511Pro) отсутствовали три зонда «дикого» типа *Dwt2*, *wt3*, *wt4*. Секвенирование RRDR области гена *rpoB* подтвердило наличие в смеси TB8A замены Met515Ile и выявило в TB8E дополнительно две мутации Asp516Tyr и Asn518Asp, последняя из которых не приводит к устойчивости МБТ к Rif [2, 7]. Предел обнаружения резистентной популяции в смесях с отсутствием *Dwt7* и *Dwt2* или одновременно *Dwt2*, *Dwt3* и *Dwt4* зондов составил 100%.

В отличие от Genotype MTBDRplus, тест-системы «ТБ-БИОЧИП-1» и «ТБ-ТЕСТ» позволяют определять нуклеотидные замены (тип мутации), но только те, которые включены в мультиплексную ПЦР с последующей гибридизацией с соответствующими иммобилизованными зондами на биочипе. Обе тест-системы, как и Genotype MTBDRplus, показали наилучшие результаты для двух изолятов с мутацией Ser531Leu (встречается в 81–83% среди всех Rif-устойчивых штаммов), продемонстрировав способность выявлять 5% устойчивой популяции. Для обнаружения резистентной популяции МБТ с другими наиболее часто встречаемыми мутациями – Asp516Val (TB2, TB2A) и заменами His526Asp (TB4, TB4A), His526Tyr (TB5, TB5A) – для тестов необходимо присутствие более высокого содержания мутантов по сравнению с Genotype MTBDRplus, предел которых варьировал от 50 до 100%. Для смесей с редко встречаемыми мутациями His526Arg (TB3, TB3A), His526Leu (TB6) и His526Cys (TB7) необходимо их 100%-ное присутствие, что

сопоставимо с полученными данными с помощью Genotype MTBDRplus.

В четырех из шести бактериальных смесей с мутацией Leu511Pro получены переменные результаты: для тест-системы «ТБ-БИОЧИП-1» необходимо присутствие 20% (TB8C), 50% (TB8D) и 100% (TB8, TB8B) мутантной популяции, для «ТБ-ТЕСТ» – 50% (TB8) и 100% (TB8B, TB8C, TB8D). В смеси TB8A обе мутации Leu511Pro и Met515Ile определены только тестом «ТБ-БИОЧИП-1», так как замена Met515Ile не включена в «ТБ-ТЕСТ». Предел обнаружения мутантной популяции составил для «ТБ-БИОЧИП-1» 20%, для «ТБ-ТЕСТ» – 50%.

В бактериальной смеси TB8E, в которой тест-системой Genotype MTBDRplus «косвенно» определены и подтверждены секвенированием замены Leu511Pro, Asp516Tyr и Asn518Asp, обоими тестами определена только замена Leu511Pro. Мутация Asp516Tyr определяется обоими тестами, и ее отсутствие в смесях с разным соотношением мутантных популяций связано, вероятно, с недостаточным их количеством для ее детекции. Напротив, замена Asn518Asp не включена в мультиплексную ПЦР с последующей гибридизацией на биочипе в обоих тест-системах. Вместе с тем предел обнаружения резистентной популяции в бактериальной смеси составил 50% для «ТБ-БИОЧИП-1» и «ТБ-ТЕСТ», что в два раза выше по сравнению с результатами Genotype MTBDRplus.

Нами были сопоставлены полученные результаты с данными из литературы, посвященной эффективности молекулярно-генетических тест-систем, одобренных ВОЗ, в обнаружении устойчивости к Rif в гетерорезистентных бактериальных смесях (таблица 2). Следует отметить, что среди представленных в таблице тест-систем только Genotype MTBDRplus и GeneXpert MTB/Rif Ultra заявлены как тесты для диагностики гетерорезистентности. В отличие от GeneXpert MTB/Rif, тест-система GeneXpert MTB/Rif Ultra основана на анализе кривых плавления, благодаря чему возможна детекция устойчивости к Rif в гетерорезистентных популяциях МБТ.

Данные настоящего исследования и из литературы [12], представленные в таблице 2, демонстрируют сопоставимые

результаты обнаружения резистентной популяции с помощью Genotype MTBDRplus для всех четырех замен, а также ее преимущество в сравнении с GeneXpert MTB/Rif и GeneXpert MTB/Rif Ultra. Тест-системы «ТБ-ТЕСТ» и «ТБ-БИОЧИП-1» показали одинаковые результаты с Genotype MTBDRplus для мутации Ser531Leu (наличие 5% устойчивой популяции в смеси) и преимущество по сравнению с GeneXpert MTB/Rif и GeneXpert MTB/Rif Ultra. Предел обнаружения резистентной популяции с мутацией Asp516Val соотносится с результатами GeneXpert MTB/Rif и GeneXpert MTB/Rif Ultra, но уступает при обнаружении устойчивой популяции с мутациями в 526 кодоне His на Asp и Tyr.

Таким образом, можно констатировать, что эффективность молекулярно-генетического определения гетерорезистентности МБТ к Rif варьирует среди тест-систем. Это связано со способом детекции мутаций, направленным либо на выявление в первую очередь наиболее распространенных типов замен по МУТ-зондам в тесте Genotype MTBDRplus, либо одновременно всех типов мутаций, ассоциированных с резистентностью, в сложном многопараметрическом анализе на биочипе («ТБ-БИОЧИП-1» и «ТБ-ТЕСТ»).

Результаты бактериологического исследования гетерорезистентных смесей показывают, что методы с использованием жидкой среды M7H9 в BACTEC™ MGIT™ 960 и серийных микроразведений способны выявлять устойчивую популяцию МБТ лучше молекулярно-генетических тест-систем (табл. 1).

Из 18 клинических штаммов с различными типами мутаций в гене *rpoB*, 12 с заменами Ser531Leu, Asp516Val, His526Arg, His526Asp, His526Tyr, His526Leu, His526Cys и два в сочетании с Leu511Pro мутаций Met515Ile, Asp516Tyr, Asn518Asp (по данным секвенирования) были устойчивыми в системе BACTEC™ MGIT™ 960. Четыре штамма только с так называемой «спорной» заменой Leu511Pro в системе были чувствительными. По данным ряда авторов, «спорные» замены, выявляемые в МБТ, стали причиной расхождений как между молекулярными и фенотипическими, так и между различными бактериологическими результатами определения ЛЧ [2, 16, 19, 23]. Причина диссонанса результатов определения ЛЧ связана с близкими значениями МИК препарата таких штаммов к КК, используемой для определения ЛЧ к R в BACTEC™ MGIT™ 960, что не позволяет оценивать их как устойчивые [10, 19].

Были отмечены случаи неблагоприятных результатов лечения при использовании Rif в стандартном режиме у больных, выделяющих подобные штаммы [26]. J. van Ingen и соавт. (2011) на основе фармакокинетических расчетов оценки потенциала R для лечения туберкулеза было показано, что МИК препарата до 1 мкг/мл можно безопасно преодолеть, применяя дозу в 20 мг/кг в схемах лечения [25]. D.H. Jeong и соавт. (2018) в своей работе описали два случая излечения легочного туберкулеза у пациентов, выделяющих МБТ с мутацией Leu511Pro в *rpoB*,

в режим терапии которых был включен Rif в повышенной дозе – 20 мг/кг в сутки [11].

Известно, что один процент устойчивых клеток в микобактериальной популяции является критическим уровнем, сверх которого клинический эффект химиотерапии будет отрицательным или маловероятным [5]. В бактериологии критическую пропорцию 1% (10% для пиразинамида) используют для дифференциации чувствительных и устойчивых штаммов МБТ при тестировании методом пропорций на среде, содержащей противотуберкулезный препарат в КК. Превышение порогового значения 1% характеризует штамм как устойчивый. На плотных средах Л-Й и агаровых с помощью метода пропорций возможно определять гетерорезистентность. Однако из-за трудоемкости этот метод не используют в повседневной практике микобактериологических лабораторий нашей страны. Для традиционного в России метода абсолютных концентраций обнаружение более 20 колониеобразующих единиц МБТ (что соответствует пропорции 1%) к моменту оценки роста на плотной питательной среде Л-Й, содержащей препарат в КК, свидетельствует о наличии лекарственной устойчивости. Тем не менее при тестировании ЛЧ этим методом о присутствии гетерорезистентной популяции можно судить косвенным образом путем сравнения интенсивности роста МБТ в контрольной пробирке с питательной средой Л-Й без препарата и в опытной пробирке – с препаратом. Отметим, что принцип определения ЛЧ с помощью автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 разработан на основе метода пропорций.

Результаты изучения чувствительности гетерорезистентных суспензий МБТ к R бактериологическими методами представлены в таблице 3. При использовании автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 только в двух гетерорезистентных смесях с заменами Ser531Leu (TB1A) и His526Asp (TB4) обнаружен 1% устойчивых особей. Для устойчивой популяции с мутациями также с Ser531Leu (TB1) и двумя Asp516Val (TB2) и His526Tyr (TB5 и TB5A) предел обнаружения составил 2%. Таким образом, у значительной части – 9 (64,3%) из 14 (с подтвержденной фенотипической устойчивостью) гетерорезистентных смесей – устойчивость была определена при наличии 5% и менее резистентных бактерий, что в целом обеспечивает высокий уровень выявления таковых в BACTEC™ MGIT™ 960. В суспензии TB6 со «спорной» мутацией His526Leu в системе BACTEC™ MGIT™ 960 устойчивость выявлена только при наличии 50% и более мутантных МБТ, а с заменой His526Cys (TB7) – только в присутствии 100% этой популяции. В двух смесях TB8A и TB8E, также со «спорной» мутацией Leu511Pro, но с дополнительными заменами, устойчивость обнаружена при наличии разных долей мутантных особей: в одной суспензии только при наличии 100% популяции с Leu511Pro и Met515Ile, а в другой – уже при 5% с тремя заменами Leu511Pro, Asp516Tyr

Таблица 3. Результаты определения доли устойчивой популяции *M. tuberculosis* к рифампицину в гетерорезистентных суспензиях бактериологическими методами

Table 3. Results of determination of the proportion of *M. tuberculosis* resistant population to rifampicin in heteroresistant suspensions by bacteriological methods

Рифампицин-устойчивые МБТ Rifampicin-resistant MBT	Результат исследования чувствительности The result of the sensitivity study																	
	Ser531Leu		Asp 516Val		His526								Leu511Pro					
	TB1	TB1A	TB2	TB2A	Arg		Asp		Tyr		Leu	Cys	TB8	M515I	TB8B	TB8C	TB8D	TB8E1
					TB3	TB3A	TB4	TB4A	TB5	TB5A	TB6	TB7		TB8A				
ВАСТЕС™ MGIT™ 960, n = 144																		
Доля устойчивых культур составила 65 (45,1%; ДИ 37,2–53,4) The part of sustainable crops was 65 (45,1%; CI 37,2–53,4)																		
100%	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	R
50%	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	–	S	–	–	–	R
20%	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	–	S	–	–	–	R
10%	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	–	S	–	–	–	R
5%	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	–	S	–	–	–	R
2%	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	S	S	–	S	–	–	–	S
1%	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	–	S	–	–	–	S
0,5%	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	–	S	–	–	–	S
Метод абсолютных концентраций (учет результатов на 21-й день инкубации), n = 136 The method of absolute concentrations (taking into account the results on the 21st day of incubation), n = 136																		
Доля устойчивых культур составила 24 (17,7%; ДИ 12,2–24,9) The part of sustainable crops was 24 (17,7%; CI 12,2–24,9)																		
100%	R	R	R	R	R	R	R	R	R	X	R	S	S	S	S	S	S	S
50%	S	R	R	R	R	S	S	R	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
20%	S	R	R	S	S	S	S	S	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
10%	S	S	R	S	S	S	S	S	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
5%	S	S	R	S	S	S	S	S	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
2%	S	S	S	S	S	S	S	S	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
1%	S	S	S	S	S	S	S	S	S	X	S	S	–	S	–	–	–	S
0,5%	S	S	S	S	S	S	S	S	S	X	S	S	–	S	–	–	–	S
Метод абсолютных концентраций (учет результатов на 28-й день инкубации), n = 136 The method of absolute concentrations (taking into account the results on the 28st day of incubation), n = 136																		
Доля устойчивых культур составила 60 (44,1%; ДИ 36,1–52,5) The part of sustainable crops was 60 (44,1%; CI 36,1–52,5)																		
100%	R	R	R	R	R	R	R	R	R	X	R	S	S	S	S	S	S	S
50%	R	R	R	R	R	R	R	R	R	X	R	S	–	S	–	–	–	S
20%	R	R	R	R	R	R	R	R	R	X	R	S	–	S	–	–	–	S
10%	R	R	R	R	R	R	R	R	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
5%	S	R	R	R	R	R	R	R	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
2%	S	R	R	R	R	S	S	S	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
1%	S	R	R	R	S	S	S	S	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S
0,5%	S	R	R	R	S	S	S	S	R	X	S	S	–	S	–	–	–	S

и Asn518Asp. Это обстоятельство свидетельствует об увеличении степени устойчивости в присутствии более одной мутации в гене *groV*, что подтверждается значениями МИК при исследовании методом микроразведений (смеси TB8A и TB8E) и позволяет выявлять резистентность в системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960.

По данным Z. Zhang и соавт., пределы обнаружения резистентной популяции к R для суспензий с мутацией Ser531Leu составили 2–20%, Asp516Val – 10% и His526Arg – 0,5–10%, что является близким к нашим результатам исследования [27].

**Методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Л-Й** способность обнаруживать 1% устойчивой популяции МБТ к Rif в смесях, по сравнению с результатами в ВАСТЕС™ MGIT™ 960, зависит от времени инкубации посевов. При учете результатов на 21-й день ни у одной из изученных суспензий не был обнаружен 1% устойчивых МБТ. Увеличение времени инкубации до 28 дней позволило выявить резистентную популяцию с мутациями в четырех смесях: TB1A с Ser531Leu, TB2 и TB2A с Asp 516Val, TB5 с His526Tyr. При разных сроках учета результатов в смесях TB7 с мутацией His526Cys



Таблица 3. Продолжение

Table 3. Continuation

Рифампицин- устойчивые МБТ Rifampicin- resistant MBT	Результат исследования чувствительности The result of the sensitivity study																	
	Ser531Leu		Asp 516Val		His526								Leu511Pro					
	TB1	TB1A	TB2	TB2A	Arg		Asp		Tyr		Leu	Cys	TB8	M515I	TB8B	TB8C	TB8D	TB8E1
					TB3	TB3A	TB4	TB4A	TB5	TB5A	TB6	TB7		TB8A				
Метод серийных микроразведений (учет результатов на 14-й день инкубации), n = 144 Serial micro-breeding method (accounting for results on the 14th day of incubation), n = 144																		
Доля устойчивых культур составила 56 (38,9%; ДИ 31,3–47,0) The part of sustainable crops was 56 (38,9%; CI 31,3–47,0)																		
100%	>128	128*	128	32	64	64	128	16	128	32	16	4	0,5	2	0,25	0,25	0,25	32
50%	128	128	128	16	0,25	1	128	0,25	128	8	16	4	0,25	2	0,25	0,25	0,25	0,5
20%	128	64	64	16	0,25	1	32	0,25	128	8	8	2	0,25	0,5	0,25	0,25	≤0,12	0,5
10%	128	32	64	8	0,25	0,5	32	0,25	128	0,5	8	2	0,25	0,12	0,25	0,25	≤0,12	0,25
5%	128	8	64	8	0,25	0,5	2	0,25	64	0,5	4	2	0,25	0,12	0,25	0,25	≤0,12	0,25
2%	64	0,5	16	2	0,25	0,25	1	0,25	64	0,5	2	1	0,25	0,12	0,25	0,25	≤0,12	0,25
1%	8	0,5	0,5	1	0,25	0,25	1	0,25	0,5	0,5	1	1	0,25	0,12	0,25	0,25	≤0,12	0,25
0,5%	8	0,5	0,5	1	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,5	1	1	0,25	0,12	0,25	0,25	≤0,12	0,25
Метод серийных микроразведений (учет результатов на 21-й день инкубации), n = 144 Serial micro-breeding method (accounting for results on the 21th day of incubation), n = 144																		
Доля устойчивых культур составила 91 (63,2%; ДИ 55,2–70,6) The part of sustainable crops was 91 (63,2%; CI 55,2–70,6)																		
100%	>128	128	128	32	>128	>128	128	64	>128	32	32	8	0,5	4	0,5	0,5	0,5	64
50%	>128	128	128	32	16	128	128	16	>128	32	32	8	0,5	4	0,25	0,5	0,5	32
20%	>128	64	128	32	16	64	32	16	>128	16	16	8	0,25	2	0,5	0,5	0,5	32
10%	>128	32	64	16	8	8	32	4	>128	16	16	4	0,25	0,12	0,25	0,5	0,25	32
5%	>128	8	64	16	0,5	8	32	0,5	>128	2	16	4	0,25	0,12	0,25	0,5	0,25	16
2%	>128	8	64	16	0,5	1	8	0,5	>128	2	8	4	0,25	0,25	0,5	0,5	0,25	8
1%	>128	8	64	16	0,5	1	4	0,5	>128	1	8	4	0,5	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5
0,5%	>128	8	64	8	0,5	1	4	0,5	1	1	2	2	0,5	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5

Примечание: R – устойчивый, S – чувствительный, \* – значение МИК, X – микробная контаминация посева, 1 – мутации Asp516Tyr, Asn518Asp выявлены после секвенирования.

Note: R – resistant, S – sensitive, \* – MIC value, X – microbial contamination, 1 – mutations Asp516Tyr, Asn518Asp were detected after sequencing.

и TB8A, TB8E с Leu511Pro и дополнительными заменами устойчивость обнаружена не была даже при содержании 100% мутантной популяции, тогда как определена с помощью Bactec MGIT 960 и микрометода, значения МИК Rif которых составили 4, 2 и 32 мкг/мл при минимальном количестве дней инкубации (14 дней). Эти данные показывают, что с помощью метода абсолютных концентраций у штаммов с данными мутациями возможны ложно чувствительные результаты. Исследование также продемонстрировало, что в отношении бактериальных смесей, содержащих 10% и менее устойчивых особей, с самой распространенной и часто выявляемой в РФ мутацией Ser531Leu, получить результаты устойчивости на 21-й день не удалось. Стоит заметить, что первоначально результаты чувствительности МБТ учитывали через 4–6 недель после посева [6]. Данные о ЛЧ для суспензии TB5A с мутацией His526Tyr получить не удалось из-за контаминирования посева посторонней микрофлорой.

Определение методом серийных микроразведений также показало, что недельная отсрочка учета чувствительности по-

ложительно сказывалась на результатах исследования. Продление времени культивирования посевов позволило размножиться менее многочисленной резистентной популяции. Так, рекомендованный как критерий 1% устойчивых особей обнаружен только в одной смеси TB1 с мутацией Ser531Leu (МИК 8 мкг/мл) при учете результатов на 14-й день, тогда как при учете на 21-й день в 8 смесях: TB1, TB1A, TB2, TB2A, TB4, TB5, TB6, TB7 с мутациями Ser531Leu, Asp516Val, His526Asp, His526Tyr, His526Leu, His526Cys (МИК от 4 до >128 мкг/мл). При максимальном количестве дней инкубации посевов (21 день) у 13 (92,8%) из 14 (с подтвержденной фенотипической устойчивостью) гетерорезистентных смесей с МИК от 4 до >128 устойчивость была обнаружена при наличии в популяции 10% и менее резистентных особей, а у 7 суспензий с МИК – от 2 до >128 мкг/мл – даже при 0,5%. Как видно из таблицы 3, чем меньше процент устойчивых бактерий в суспензии, тем меньше значение МИК препарата, что свидетельствует о присутствии большего количества чувствительной популяции МБТ в гетерорезистентной культуре и наоборот. Поэтому в клинической практике

нередко значения МИК среди штаммов с одной и той же мутацией, например, с часто встречаемой Ser531Leu, варьируют от минимальных (примерно 3,6% штаммов) до максимальных значений, что свидетельствует о гетерорезистентности МБТ в образце пациента [3].

Следует отметить, что при тестировании гетерорезистентных смесей тремя бактериологическими методами Bactec MGIT 960, абсолютных концентраций при учете ЛЧ на 28-й и серийных микроразведений на 21-й день культивирования (таблица 1) у 9 (69,2%) из 13 смесей (ТБ5А не учитывали из-за контаминации) с фенотипической устойчивостью были получены близкие результаты выявления резистентной популяции МБТ (от 0,5 до 10% бактерий).

### Заключение

Эффективность определения гетерорезистентности МБТ к Rif зависит от используемого в тест-системе способа детекции мутаций. Тест-системы Genotype MTBDRplus, «ТБ-ТЕСТ» и «ТБ-БИОЧИП-1» показали одинаковые результаты выявле-

ния устойчивой популяции с мутацией Ser531Leu. Genotype MTBDRplus эффективнее определяет замены His526Tyr, His526Asp, Asp516Val и менее эффективно мутации, определяемые по отсутствию зондов «дикого» типа по сравнению с «ТБ-ТЕСТ» и «ТБ-БИОЧИП-1». Среди бактериологических методов метод серийных микроразведений в жидкой среде Миддлбука 7H9 показал наибольшую эффективность при выявлении устойчивости к Rif в гетерорезистентной популяции МБТ при культивировании посевов 21 день, по сравнению с автоматизированной системой Bactec MGIT 960 и методом абсолютных концентраций на плотной среде Л-Й при культивировании посевов 28 дней: доля выявленных устойчивых культур МБТ к Rif составила 63,2; 45,1 и 44,1% соответственно. Доля выявляемых устойчивых штаммов МБТ с помощью Bactec MGIT 960, методом абсолютных концентраций на плотной среде Л-Й при культивировании посевов 28 дней и методом серийных микроразведений при культивировании посевов 14 дней существенно не различалась и составила 45,1, 44,1 и 38,9% соответственно.

### Литература

1. Определение лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам / Приказ № 109 Минздрава России от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – С. 186-198.
2. Andres S., Hillemann D., Rüscher-Gerdes S. et al. Occurrence of rpoB mutations in isoniazid-resistant but rifampin-susceptible Mycobacterium tuberculosis isolates from Germany // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – P. 590-592.
3. Cambau E., Viveiros M., Machado D. et al. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study // J. Antimicrob. Chemother. – 2015. – Vol. 70. – P. 686-696.
4. Campbell E.A., Korzhveva N., Mustaev A. et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase // Cell. – 2001. – Vol. 104. – N. 6. – P. 901-912.
5. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis // Am. Rev. Resp. Dis. – 1965. – Vol. 5. – P. 687-703.
6. Canetti G., Froman S., Grosset J. et al. Mycobacteria: Laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance // Bull WHO. – 1963. – Vol. 29. – P. 565-578.
7. Cavusoglu C., Karaca-Derici Y., Bilgic A. In-vitro activity of rifabutin against rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates with known rpoB mutations // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. - Vol. 10. – N. 7. – P. 662-665. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00917.x.
8. Folkvardsen D.B., Thomsen V.O., Rigouts L. et al. Rifampin heteroresistance in Mycobacterium tuberculosis cultures as detected by phenotypic and genotypic drug susceptibility test methods // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51. – N. 12. – P. 4220-4222.
9. Hofmann-Thiel S., van Ingen J., Feldmann K. et al. Mechanisms of heteroresistance to isoniazid and rifampin of Mycobacterium tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – N. 2. – P. 368-374.
10. Jamieson F.B., Guthrie J.L., Neemuchwala A. et al. Profiling of rpoB mutations and MICs for rifampin and rifabutin in Mycobacterium tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – P. 2157-2162.
11. Jeong D.H., Kang Y.W., Kim J.Y. et al. Successful Treatment with a High-dose Rifampin-containing regimen for Pulmonary Tuberculosis with a Disputed rpoB Mutation // Intern. Med. – 2018. – Vol. 57(22). – P. 3281-3284.
12. Kamela C.S.Ng., Supply Ph., Cobelens F.G.J. et al. How well do routine molecular diagnostics detect rifampin heteroresistance in Mycobacterium tuberculosis? // J. Clin Microbiol. – 2019. – Vol. 57. - N. 11: e00717-19. doi: 10.1128/JCM.00717-19.
13. Kao C.Y., Lee A.Y., Huang A.H. et al. Heteroresistance of Helicobacter pylori from the same patient prior to antibiotic treatment. // Infect. Genet. Evol. – 2014. – Vol. 23. – P.196-202.
14. Kumar P., Balooni V., Kumar B. et al. High degree of multi-drug resistance and hetero-resistance in pulmonary TB patients from Punjab state of India // Tuberculosis (Edinb). – 2014. – Vol. 94. – N. 1. – P. 73-80.
15. Mekonnen D., Admassu A., Mulu W. et al. Multidrug-resistant and heteroresistant Mycobacterium tuberculosis and associated gene mutations in Ethiopia. // Intern. J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 39. – P. 34-38.
16. Ocheretina O., Escuyer V. E., Mabou M.M. et al. Correlation between genotypic and phenotypic testing for resistance to rifampin in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Haiti: investigation of cases with discrepant susceptibility results // PloS One. – 2014. – Vol. 9. – N. 3. – e9056.
17. Post F.A., Willcox P.A., Mathema B. et al. Genetic polymorphism in Mycobacterium tuberculosis isolates from patients with chronic multidrug-resistant tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190. – N. 1. – P. 99-106.

18. Reference protocol for MIC determination of anti-tuberculous agents against isolates of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in Middlebrook 7H9 broth. EUCAST. Version 6.1. 4th of July, 2019. [Электронный ресурс] URL: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Mycobacteria\\_Methods\\_in\\_AMST/Technical\\_protocol\\_AMST\\_MIC\\_reference\\_method\\_190719.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Mycobacteria_Methods_in_AMST/Technical_protocol_AMST_MIC_reference_method_190719.pdf) (Дата обращения 20.09.2022).
19. Rigouts L., Gumusboga M., Bram de Rijk W. et al. Rifampin resistance missed in automated liquid culture system for *Mycobacterium tuberculosis* isolates with specific *rpoB* mutations // *J. Clinical Microbiol.* – 2013. – Vol. 51. – N. 8. – P. 2641-2645.
20. Siddiqi S. H., Rusch-Gerdes S., Alexander H. et al. MGIT Procedure Manual for BACTEC™MGIT™ 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) – 2006. [Электронный ресурс] URL: [https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2016/02/mgit\\_manual\\_nov2006.pdf](https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2016/02/mgit_manual_nov2006.pdf) (Дата обращения 20.09.2022).
21. Springer B., Calligaris-Maibach R., Ritter C. et al. Tuberculosis drug resistance in an area of low endemicity in 2004 to 2006: semiquantitative drug susceptibility testing and genotyping // *J. Clinical Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – N. 12. – P. 4064-4067.
22. Telenti A., Imboden P., Marchesi F. et al. Detection of rifampicin resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 647-651.
23. Van Deun A., Barrera L., Bastian I. et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains with highly discordant rifampin susceptibility test results // *J. Clinical Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – N. 11. – P. 3501-3506.
24. Van Deun A., Decroo T., Piubello A. et al. Principles for constructing a tuberculosis treatment regimen: the role and definition of core and companion drugs // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22. – P. 239-245.
25. Van Ingen J., Aarnoutse R., de Vries G. et al. Low-level rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains raise a new therapeutic challenge // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – N. 7. – P. 990-992.
26. Williamson D.A., Roberts S.A., Bower J.E. et al. Clinical failures associated with *rpoB* mutations in phenotypically occult multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16. – N. 2. – P. 216-220.
27. Zhang Z., Wang Y., Pang Yu. et al. Comparison of different drug susceptibility test methods to detect rifampin heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2014. – Vol. 58. – N. 9. – P. 5632-5635.

#### Об авторах

**Исакова Александра Ивановна** – врач клинической лабораторной диагностики Централизованной бактериологической лаборатории туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

Тел. +7 (499) 268-70-33, тел./факс +7 (499) 785-20-82

e-mail: isakovaaleks@gmail.com

**Михайлова Юлия Дмитриевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

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

Тел. +7 (499) 268-70-33, тел./факс +7 (499) 785-20-82

e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

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

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

Тел./факс +7 (499) 785-20-82

e-mail: crazytare@mail.ru

**Носова Елена Юрьевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

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

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

e-mail: rna68@rambler.ru

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

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

Тел. +7 (499) 268-08-16, тел./факс +7 (499) 785-20-82

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

## ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К БЕДАКВИЛИНУ БЫСТРОРАСТУЩИХ МИКОБАКТЕРИЙ КОМПЛЕКСА *M. CHELONAE* – *M. ABSCESSUS*

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

**Введение.** Микобактерии комплекса *M. chelonae* – *abscessus* (в первую очередь *M. abscessus*) являются наиболее частыми возбудителями микобактериозов среди быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

**Материалы и методы.** Изучена ЛЧ к бедаквилину комплекса *M. Chelonae* – *M. abscessus* (43 – *M. chelonae* и 64 – *M. abscessus*). Исследование проводили методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона с использованием 96-луночного планшета.

**Результаты исследования.** Спектр МИК бедаквилина в отношении *M. chelonae* и *M. abscessus* был определен в диапазоне 0,0015–2,0 мкг/мл и 0,0015–1,0 мкг/мл. МИК50 для *M. chelonae* и *M. abscessus* составил 0,015 и 0,007 мкг/мл, МИК90 – 0,12 и 0,06 мкг/мл соответственно. Установленные предварительные эпидемиологические пограничные значения (ECOFF) для клинических изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus* составили 0,25 и 0,12 мкг/мл соответственно. Устойчивость к бедаквилину была обнаружена у 1 штамма *M. chelonae* и 2 штаммов *M. abscessus*.

**Заключение.** Показатели ЛЧ к бедаквилину *M. chelonae* и *M. abscessus* в разных исследованиях различаются, что является отражением взаимодействия возбудителя и макроорганизма в разных условиях влияния среды. Но развитие таких исследований необходимо для создания в итоге реальных критериев оценки ЛЧ к бедаквилину.

**Ключевые слова:** *M. chelonae*, *M. abscessus*, бедаквилин, лекарственная чувствительность, минимальные ингибирующие концентрации

## STUDY OF DRUG SENSITIVITY TO BEDAQUILINE OF FAST-GROWING MYCOBACTERIA COMPLEX *M. CHELONAE* – *ABSCESSUS*

*M.V. Makarova, Yu.D. Mikhailova, E.N. Khachataryants, V.I. Litvinov*  
Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Health Department

**Introduction.** *Mycobacteria chelonae* – *abscessus* complex (primarily *M. abscessus*) are the most common causative agents of mycobacteriosis among fast-growing non-tuberculosis mycobacteria (NTM).

**Materials and methods.** The drug sensitivity to bedaquiline of the *M. chelonae* – *abscessus* complex has been studied (43 – *M. chelonae* and 64 – *M. abscessus*). The study was carried out by the method of serial microdilutions in a liquid medium Muller-Hinton using a 96-well plate.

**Results.** The MIC spectrum of bedaquiline against *M. chelonae* and *M. abscessus* was determined in the range of 0.0015–2.0 µg/ml and 0.0015–1.0 µg/ml, respectively. MIC50 for *M. chelonae* and *M. abscessus* was 0.015 and 0.007 µg/ml, MIC90 was 0.12 and 0.06 µg/ml, respectively. Established preliminary epidemiological cut-off values (ECOFF) for clinical isolates of *M. chelonae* and *M. abscessus* were 0.25 and 0.12 µg/mL, respectively. Bedaquiline resistance was found in 1 strain of *M. chelonae* and 2 strains of *M. abscessus*.

**Conclusion.** The indicators of drug sensitivity to bedaquiline of *M. chelonae* and *M. abscessus* differ in different studies, which is a reflection of the interaction of the pathogen and the macroorganism in different environmental conditions. However, the development of such studies is necessary to create, as a result, real criteria for assessing drug sensitivity to bedaquiline.

**Key words:** *M. chelonae*, *M. abscessus*, bedaquiline, drug susceptibility, minimum inhibitory concentrations

## Введение

Микобактерии комплекса *M. chelonae* – *M. abscessus* (в первую очередь *M. abscessus*) являются наиболее частыми возбудителями патологии (микобактериозов) у человека среди быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) [4, 15, 28, 45, 51, 58]. Они вызывают поражения легких, кожи, костей и суставов, мягких тканей (и других органов и тканей) [4, 27, 28, 39].

Эти микобактерии обладают лекарственной устойчивостью ко многим противотуберкулезным (ПТП) и другим антибактериальным препаратам (АБП), которые применяют для лечения соответствующей патологии [1, 14, 28, 29, 36, 41, 59, 60]. Понятно, что лечение таких заболеваний является крайне сложной проблемой [13, 21, 26, 28, 29, 48, 49, 52].

Необходимо отметить, что АБП, которые действуют только на НТМБ, фактически не разрабатывают, поэтому после внедрения в клиническую практику новых противотуберкулезных (и других) препаратов проводят исследования лекарственной чувствительности (ЛЧ) к ним и НТМБ для последующего внедрения в клиническую практику.

Одним из таких новых АБП является бедаквилин – диарилхинолон, который ингибирует АТФ-синтазу *M. tuberculosis* и других бактерий [10, 33, 34]. Его эффективность в отношении *M. tuberculosis* показана в опытах *in vitro* [6, 11, 23], он также успешно применяется для лечения туберкулеза [2, 3, 5, 7, 9, 30, 31, 44, 64].

Эффективность бедаквилина в отношении *M. abscessus* показана в эксперименте на рыбках Данио (*zebrafish*) [24] и линейных мышах [40, 46].

В ряде работ было изучено действие бедаквилина *in vitro* на НТМБ [16, 43, 61], в том числе *M. chelonae* – *M. abscessus* [8, 12, 17, 18, 34, 42, 56, 65], этот препарат был также активен против *M. abscessus*, находящихся в макрофагах [63]. В литературе также имеются сведения об использовании бедаквилина в терапии микобактериозов, вызванных НТМБ, в том числе *M. abscessus* [26, 32, 50, 54, 61, 62].

## Материалы и методы исследования

Было исследовано 107 культур быстрорастущих НТМБ комплекса *M. chelonae* – *M. abscessus* (43 – *M. chelonae* и 64 – *M. abscessus*), выделенных от пациентов, находившихся на лечении в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) или проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре. В ряде случаев культуры от одного пациента были получены неоднократно, при этом для исследования брали по одной первичной культуре и только в тех случаях, когда выделяли штаммы одного и того же вида.

Культуры выделяли, как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – Миддлбрука 7H9 (в авто-

матизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960). Определение вида изолятов НТМБ проводили микробиологическими (культуральные и биохимические тесты) и молекулярно-генетическими (тест-система GenoType CM/AS – HainLifescience, Германия) методами.

Определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) бедаквилина в отношении изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus* проводили методом двукратных серийных микроразведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона (М-Х) в 96-луночном полистироловом планшете в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) [19]. Для исследований *in vitro* использовали порошкообразную субстанцию бедаквилина фумарата (Janssen Pharmaceutica NV, Бельгия), предоставленную ОАО «Фармстандарт-УфаВита» (Россия) и содержащую 82,72% активного вещества.

В лунки планшета вносили последовательные двукратные разведения бедаквилина в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрациях от 0,0015 до 2,0 мкг/мл в количестве 5 мкл. Суспензию исследуемой культуры, приготовленную по 0,5 стандарту Макфарланда, разводили в 100 раз в среде М-Х и инокулировали в объеме 200 мкл в каждую лунку планшета с препаратом и без препарата (контроль). Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 3–7 дней. Наименьшую концентрацию бедаквилина, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, регистрировали как МИК, при условии наличия роста микроорганизма в контрольной лунке.

Предварительно чувствительность всех изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus* изучили методом микроразведений в бульонной среде М-Х с помощью тест-системы *Sensititre RAPMyco* (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания) к 15 АБП в двукратно увеличивающихся концентрациях (мкг/мл): амикацину (AMI) 1,0–64,0; амоксициллин-клавулановой кислоте (AUG2) 2,0–64,0; доксицилину (DOX) 0,12–16,0; имипенему (IMI) 2,0–64,0; кларитромицину (CLA) 0,06–16,0; линезолиду (LZD) 1,0–32,0; миноциклину (MIN) 1,0–8,0; моксифлоксацину (MXF) 0,25–8,0; тигециклину (TGC) 0,015–4,0; тобрамицину (TOB) 1,0–16,0; триметоприм/сульфаметоксазолу (SXT) 0,25/4,8–8,0/152,0; цефепиму (FEP) 1,0–32,0; цефоксицину (FOX) 4,0–128,0; цефтриаксону (AXO) 4,0–64,0; ципрофлоксацину (CIP) 0,12–4,0.

Количество штаммов, устойчивых к этим АБП, устанавливали с помощью оценочных критериев, предложенных CLSI [19, 20].

Для оценки полученных результатов изучения ЛЧ *M. chelonae* и *M. abscessus* также использовали значения МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> (концентрации препарата, подавляющие рост 50 и 90% культур соответственно), а также ECOFF (*epidemiological cut-off values*) – значение МИК, характеризующее верхний предел для популяции «дикого» типа с помощью ECOFFinder statistical calculator – EUCAST [25].

Таблица 1. Диапазон МИК бедаквилина, установленных в отношении клинических изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus*

Table 1. Range of MIC bedaquiline established in relation to clinical isolates of *M. chelonae* and *M. abscessus*

Вид НТМБ Type of NTMB	Число штаммов Number of strains	МИК (мкг/мл) • MIC (mcg/ml)									
		0,0015	0,003	0,007	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	1,0	2,0
<i>M. chelonae</i> (n = 43)	абс.	4	3	7	9	8	5	5	1	–	1
	%	9,3	7,0	16,3	20,9	18,6	11,6	11,6	2,3	–	2,3
<i>M. abscessus</i> (n = 64)	абс.	7	9	16	13	11	5	1	–	2	–
	%	10,9	14,1	25,0	20,3	17,2	7,8	1,6	–	3,1	–

**Результаты исследования**

Сведения о спектре МИК бедаквилина для изученного комплекса НТМБ представлены в таблицах 1–3.

Как видно из таблиц, спектр МИК бедаквилина для *M. chelonae* и *M. abscessus* был определен в диапазоне 0,0015–2,0 и 0,0015–1,0 мкг/мл соответственно, рост большинства штаммов *M. chelonae* (72,1%) и *M. abscessus* (87,5%) подавляла концентрация препарата ≤ 0,03 мкг/мл.

Таблица 2. Показатели лекарственной чувствительности *M. chelonae* и *M. abscessus* к бедаквилину

Table 2. Indicators of drug sensitivity of *M. chelonae* and *M. abscessus* to bedaquiline

Вид НТМБ Type of NTMB	МИК <sub>50</sub> (мкг/мл) MIC <sub>50</sub> (mcg/ml)	МИК <sub>90</sub> (мкг/мл) MIC <sub>90</sub> (mcg/ml)	ЕСОФФ (мкг/мл) (mcg/ml)
<i>M. chelonae</i>	0,015	0,12	0,25
<i>M. abscessus</i>	0,007	0,06	0,12

Таблица 3. Сведения о лекарственной чувствительности изученных изолятов *M. chelonae* и *M. abscessus* к основным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения патологии, вызываемой быстрорастущими НТМБ

Table 3. Information on the drug sensitivity of the studied isolates of *M. chelonae* and *M. abscessus* to the main antibacterial drugs used to treat pathology caused by fast-growing NTMB

АБП Anti-bacterial drugs	Вид НТМБ • Type of NTMB									
	<i>M. abscessus</i> (n = 64)					<i>M. chelonae</i> (n = 43)				
	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	Число устойчивых штаммов Number of resistant strains		МИК <sub>50</sub> (мкг/мл) MIC <sub>50</sub> (mcg/ml)	МИК <sub>90</sub> (мкг/мл) MIC <sub>90</sub> (mcg/ml)	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	Число устойчивых штаммов Number of resistant strains		МИК <sub>50</sub> (мкг/мл) MIC <sub>50</sub> (mcg/ml)	МИК <sub>90</sub> (мкг/мл) MIC <sub>90</sub> (mcg/ml)
абс. abs.		%	абс. abs.				%			
AMI	≤ 1,0 – ≥ 64,0	7	10,9	2,0	32,0	≤ 1,0 – ≥ 64,0	3	6,9	2,0	16,0
AUG2	2,0 – ≥ 64,0	–	–	64,0	64,0	2,0 – ≥ 64,0	–	–	64,0	64,0
DOX	8 – ≥ 16,0	64	100,0	16,0	16,0	8,0 – ≥ 16,0	28	65,1	16,0	16,0
IMI	4,0 – ≥ 64,0	43	67,2	64,0	64,0	8,0 – ≥ 64,0	21	48,8	32,0	64,0
CLA	≤ 0,006 – 16,0	13	20,3	1,0	16,0	0,5 – 64,0	18	41,9	2,0	16,0
LZD	1,0–32,0	4	6,3	2,0	16,0	2,0–32,0	2	4,7	4,0	16,0
MIN	4,0 – ≥ 8,0	–	–	8,0	8,0	1,0 – ≥ 8,0	–	–	8,0	8,0
MXF	0,25 – 8,0	29	45,3	4,0	8,0	0,25 – 8,0	16	37,2	2,0	8,0
TGC	0,12 – 8,0	–	–	2,0	4,0	0,03 – 4,0	–	–	1,0	4,0
TOB	1,0 – 16,0	21	32,8	4,0	16,0	1,0 – 16,0	19	43,0	4,0	16,0
SXT	0,25/4,8 – ≥ 8,0/152,0	54	84,4	8,0/152,0	8,0/152,0	0,25/4,8 – ≥ 8,0/152,0	28	65,1	8,0/152,0	8,0/152,0
FEP	8,0 – ≥ 32,0	–	–	32,0	32,0	1,0 – ≥ 32,0	–	–	32,0	32,0
FOX	16,0 – 128,0	19	29,7	64,0	128,0	16,0 – 128,0	7	16,3	32,0	128,0
AXO	16,0 – ≥ 64,0	–	–	64,0	64,0	4,0 – ≥ 64,0	–	–	64,0	64,0
CIP	2,0 – ≥ 4,0	46	73,0	2,0	32,0	0,5 – ≥ 4,0	17	39,5	2,0	16,0

Примечание: амикацин (AMI); амоксициллин-клавулановая кислота (AUG2); доксициклин (DOX); имипенем (IMI); кларитромицин (CLA); линезолид (LZD); миноциклин (MIN); моксифлоксацин (MXF); тигециклин (TGC); тобрамицин (TOB); триметоприм/сульфаметоксазол (SXT); цефипим (FEP); цефоксицин (FOX); цефтриаксон (AXO); ципрофлоксацин (CIP).

Note: amikacin (AMI); amoxicillin-clavulanic acid (AUG2); doxycycline (DOX); imipenem (IMI); clarithromycin (CLA); linezolid (LZD); minocycline (MIN); moxifloxacin (MXF); tigecycline (TGC); tobramycin (TOB); trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT); cefipim (FEP); cefoxacin (FOX); ceftriaxone (AXO); ciprofloxacin (CIP).

Таблица 4. Сведения литературы о лекарственной чувствительности *M. chelonae* – *M. abscessus* к бедаквилину

Table 4. Literature data on the drug sensitivity of *M. chelonae* – *M. abscessus* to bedaquiline

Вид (подвид) НТМБ Type (subspecies) of NTMB	Кол-во изученных штаммов или № музейного штамма The number of strains studied or the number of the museum strain	Метод / Среда Method / Medium	Диапазон МИК MIC range	МИК <sub>50</sub> (мкг/мл) MIC <sub>50</sub> (mcg/ml)	МИК <sub>90</sub> (мкг/мл) MIC <sub>90</sub> (mcg/ml)	Авторы Authors
<i>M. chelonae</i>	3	MP в агаре 7H10	0,06–0,5	–	–	Huitric E. et al., 2007 [34]
	P50274	РЕМА	0,062	>2,0	–	Aguilar-Ayala D. et al., 2017 [8]
	ATCC14472	РЕМА	2,0	–	–	Yu X. et al., 2019 [65]
<i>M. abscessus (complex)</i>	P50243 P50344	РЕМА	0,062 0,25	>2,0 >2,0	–	Aguilar-Ayala D. et al., 2017 [8]
	218	MP в М-Х	0,016 – >16,0	0,13	>16,0	Pang Y. et al., 2017 [47]
	16	MP в агаре 7H10	0,12–1,0	0,5	1,0	Vesenbeckh S. et al., 2017 [62]
	11	MP в М-Х	0,031–0,125	0,062	0,125	Dupont C. et al., 2017 [24]
	163	MP в М-Х	0,007–1,0	0,062	0,125	Li B. et al., 2018 [42]
	ATCC199771	MP в М-Х	0,12–0,25	–	–	Brown-Elliott B., Wallace R., 2019 [17]
	88	MP в М-Х	0,004–0,25	0,12	0,12	
	49	MP в М-Х	0,016–0,25	0,062	0,125	Kim D. et al., 2019 [37]
	8	MP в бульоне 7H9	–	0,25	0,5	Ruth M. et al., 2019 [54]
		М-Х	–	1,0	1,0	
	17	MP в бульоне 7H9	0,02–0,38	0,06	0,21	Sorayah R. et al., 2019 [57]
	ATCC19977	РЕМА	0,5	–	2,0	Yu X. et al., 2019 [65]
	18	MP в М-Х	0,32–0,128	0,64	0,128	Viljoen A. et al., 2019 [63]
	20	MP	0,25–1,0	1,0	1,0	Gumbo T. et al., 2020 [32]
	12	MP в бульоне 7H9	0,08–0,42	0,28	0,36	Sarathy J. et al., 2020 [55]
	70	MP в М-Х	0,06–0,25	0,13	0,25	Asami T. et al., 2021 [12]
	211	MP в М-Х	0,008–0,25	0,06	0,12	Chew K. et al., 2021 [18]
61	MP в М-Х	≤0,025–0,8	0,1	0,2	Sehulthess R. et al., 2022 [56]	
61	MP в М-Х	0,05–1,6	0,4	0,8		

Примечание: MP – метод микроразведений, М-Х – среда (бульон) Мюллера-Хинтона, 7H9, 7H10 – среды Миддлбука, РЕМА – микрометод с применением резазурина (красителя).

Note: MR is a micro-dilution method, M-X is a medium (broth) Muller-Hinton, 7H9, 7H10 – Middlebrook media, REMA – micromethod using rezazurin (dye).

МИК<sub>50</sub> в отношении *M. chelonae* составил 0,015 мкг/мл, МИК<sub>90</sub> – 0,12 мкг/мл; в отношении *M. abscessus* – 0,007 мкг/мл и 0,06 мкг/мл соответственно. Предварительные установленные значения ECOFF для *M. chelonae* – 0,25 мкг/мл, для *M. abscessus* – 0,12 мкг/мл.

Среди изученных штаммов, оцененных с использованием установленных предварительных значений ECOFF, 1 (2,3%) штамм *M. chelonae* и 2 (3,1%) *M. abscessus* были признаны устойчивыми к бедаквилину.

При изучении ЛЧ *M. chelonae* и *M. abscessus* к другим АБП, которые, по данным литературы, применяют для лечения микобактериозов, вызываемых этими НТМБ, установлено,

что *M. abscessus* в большинстве случаев были устойчивы к доксициклину (100%), имипинему (67,2%), триметоприм/сульфаметоксазолу (34,4%), ципрофлоксацину (73,0%), а *M. chelonae* – к доксициклину (65,1%), триметоприм/сульфаметоксазолу (65,1%).

Штамм *M. chelonae*, в отношении которого определена устойчивость к бедаквилину, также был устойчив к доксициклину, имипинему, триметоприм/сульфаметоксазолу и тобрамицину. Штаммы *M. abscessus*, устойчивые к бедаквилину, также были устойчивы к доксициклину, моксифлоксацину, тобрамицину, триметоприм/сульфаметоксазолу и цефокситину.

В целом можно констатировать, что эти штаммы были устойчивыми к большинству АБП, применяющимся для лечения соответствующей патологии, что при наличии устойчивости к бедаквилину делает перспективы лечения микобактериозов, вызываемых этими НТМБ, крайне неблагоприятными.

### Обсуждение результатов

НТМБ представляют собой патогены, которые могут вызывать значительное, но часто недооцениваемое бремя болезней во всем мире. Микобактериозы даже чаще, чем туберкулез, встречаются в промышленно развитых странах, но их распространенность, вероятно, растет во всем мире. Тем не менее эти бактерии остаются недостаточно изученными по сравнению с *M. tuberculosis*. Несомненно, необходимы значительные усилия для улучшения диагностики НТМБ-инфекций в целом и, в частности, микобактериозов, вызванных *M. abscessus*, а также для разработки более безопасных и эффективных схем лечения. Среди быстрорастущих микобактерий этот вид был выделен как важный человеческий патоген, ответственный за широкий спектр инфекций мягких тканей, диссеминированных инфекций и тяжелых хронических легочных инфекций, [4, 27, 28, 29, 38, 39].

Особенно следует отметить, что *M. abscessus* вызывают патологию в основном у пациентов с иммуносупрессией и муковисцидозом [4, 22, 28, 29, 53].

*M. chelonae* чаще, чем *M. abscessus*, обнаруживают в окружающей среде (воде и др.), они реже являются причиной патологических изменений у человека. Однако в последние годы появилось значительное количество работ о заболеваниях, вызванных *M. chelonae* после хирургических вмешательств, косметических процедур (и др.) [4, 35, 39].

Лечение патологии, вызванной этими НТМБ (особенно *M. abscessus*) – сложная проблема, в первую очередь из-за их устойчивости к большинству классов АБП, включая макролиды, аминогликозиды, рифамицины и др. Наиболее эффективными (но также далеко не всегда) в этом отношении являются макролиды [26, 28, 29, 32, 49, 50].

В связи с этим постоянно проводятся испытания новых препаратов, которые разработаны для лечения другой патологии, как правило, туберкулеза.

Таким препаратом в настоящее время в первую очередь является бедаквилин. Его эффективность в отношении *M. tuberculosis* бесспорно доказана в исследованиях *in vitro* [6,

10, 23]. И сегодня он является основным в комплексном лечении туберкулеза [2, 3, 5, 9, 30, 31, 44].

В настоящее время имеется уже значительное количество работ, в которых описаны результаты исследований действия бедаквилина *in vitro* на НТМБ, в том числе на *M. chelonae* – *M. abscessus* (табл. 4).

По данным литературы, спектр МИК *M. chelonae* составил 0,06–2,0 мкг/мл, *M. abscessus* – 0,004 – > 16,0 мкг/мл, а по данным настоящей работы – 0,0015–2,0 и 0,0015–1,0 соответственно. МИК<sub>50</sub> *M. Chelonae*, по данным литературы, составил > 2,0 мкг/мл, *M. abscessus* – 0,06 – >2,0 мкг/мл, а настоящей работы – 0,015 и 0,007 соответственно. МИК<sub>90</sub> *M. abscessus*, по данным литературы, – 0,12 – >16,0, а настоящей работы – 0,06. Понятно, что показатели ЛЧ к бедаквилину в разных исследованиях различаются, что является отражением взаимодействия возбудителя и макроорганизма в разных условиях влияния среды.

Особо следует отметить, что спектр МИК, как и МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> бедаквилина, практически не отличались у штаммов, устойчивых и чувствительных к кларитромицину: спектр МИК – 0,015–0,25 мкг/мл, 0,016–0,25 мкг/мл (подвид *abscessus*, *n* = 12) и 0,016–0,5 мкг/мл (подвид *massiliense*, *n* = 18); МИК<sub>50</sub> – 0,062 и 0,062 (оба подвида), МИК<sub>90</sub> – 0,125 и 0,125 (оба подвида) [37].

Также можно констатировать, что, по данным литературы, сегодня уже имеется определенное количество штаммов, устойчивых к бедаквилину, например, по Y. Pang и соавт. (2017) – 20,0% *M. abscessus* (подвид *abscessus*) и 25,8% *M. abscessus* (подвид *massiliense*). В настоящей работе были обнаружены лишь 3 таких штамма: 1 – *M. chelonae* и 2 – *M. abscessus*.

### Заключение

Таким образом, охарактеризован спектр МИК бедаквилина в отношении микобактерий комплекса *M. chelonae* – *M. abscessus*, а также определены МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> и ECOFF для микобактерий этого комплекса. Следует подчеркнуть, что полученные данные характеризуют ситуацию в г. Москве в целом, так как культуры НТМБ поступают в МНПЦБТ из всех учреждений г. Москвы. Эти данные необходимы для того, чтобы в комплексе с результатами других (немногочисленных) проведенных работ позволили создать панель для оценки ЛЧ микобактерий этого комплекса (с учетом особенностей в каждом регионе).

### Литература

1. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Литвинов В.И. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий / Под ред. Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова // М.: МНПЦБТ. – 2021. – 504 с.
2. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Филиппов А.В., Литвинова Н.В., Родина О.В., Гармаш Ю.Ю., Сафонова С.Г., Богородская Е.М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.



3. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-42.
4. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / Под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова // М.: МНПЦБТ, 2014. – 256 с.
5. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 2. – С. 29-35.
6. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Михайлова Ю.Д., Свириденко М.А., Хахалина А.А., Сафонова С.Г. Изучение взаимосвязи значений минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных, с наличием чувствительности/устойчивости к ПТП и их принадлежностью к генетическим семействам // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. – 2021. – № 4. – С. 17-26.
7. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., Романов В.В., Васильева И.А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22-26.
8. Aguilar-Ayala D., Snockaert M., André E., Andries K., Gonzalez-Y-Merchand J., Vandamme P. et al. In vitro activity of bedaquiline against rapidly growing nontuberculous mycobacteria // *J. Med. Microbiol.* – 2017. – Vol. 66. – N. 8. – P. 1140-1143. doi: 10.1099/jmm.0.000537.
9. Ahmad N., Ahuja S., Akkerman O., Alffenaar J., Anderson L., Baghaei P. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment – 2017 // *Lancet*. – 2018. – N. 392 (10150). – P. 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
10. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H., Neefs J. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 2005. – N. 307 (5707). – P. 223-227. doi: 10.1126/science.1106753.
11. Andries K., Vilellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L. et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – N. 7:e102135. doi: 10.1371/journal.pone.0102135.
12. Asami T., Aono A., Chikamatsu K., Igarashi Y., Morishige Y., Murase Y. et al. Efficacy estimation of a combination of triple antimicrobial agents against clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in vitro // *JAC Antimicrob. Resist.* – 2021. – N. 3:dlab004. doi: 10.1093/jacamr/dlab004.
13. Benwill J., Wallace R. *Mycobacterium abscessus*: challenges in diagnosis and treatment // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2014. – N. 6. – P. 506-510. doi: 10.1097/QCO.0000000000000104.
14. Brown-Elliott B., Nash K., Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25. – N. 3. – P. 545-582. doi: 10.1128/CMR.05030-11.
15. Brown-Elliott B., Phillely J. Rapidly Growing Mycobacteria // *Microbiol. Spectr.* – 2017 (a). – N. 1. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016.
16. Brown-Elliott B., Phillely J., Griffith D., Thakkar F., Wallace R. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017 (b). – Vol. 61. – N. 2:e01798-16. doi: 10.1128/AAC.01798-16.
17. Brown-Elliott B., Wallace R. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63:e01919-18. doi: 10.1128/AAC.01919-18.
18. Chew K., Octavia S., Go J., Ng S., Tang Y., Soh P. et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium abscessus* complex and feasibility of standardizing treatment regimens // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2021. – Vol. 76. – N. 4. – P. 973-978. doi: 10.1093/jac/dkaa520.
19. CLSI. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition: document M24-A2.* CLSI, Wayne, PA, USA, 2011.
20. CLSI. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardia spp., and other aerobic actinomycetes. (3rd ed.)*, CLSI, Wayne, PA, USA, 2018.
21. Daley C., Iaccarino J., Lange C., Cambau E., Wallace R., Andrejak C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56. – N. 1:2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
22. Degiacomi G., Sammartino J., Chiarelli L., Riabova O., Makarov V., Pasca M. *Mycobacterium abscessus*, an emerging and worrisome pathogen among cystic fibrosis patients // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – N. 23:5868. doi: 10.3390/ijms20235868.
23. Diacon A., Pym A., Grobusch M., de los Rios J., Gotuzzo E., Vasilyeva I. et al. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
24. Dupont C., Viljoen A., Thomas S., Roquet-Banères F., Herrmann J., Pethe K. et al. Bedaquiline inhibits the ATP synthase in *Mycobacterium abscessus* and is effective in infected zebrafish // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61:e01225-17. doi: 10.1128/AAC.01225-17.
25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST subcommittee on MIC distributions and epidemiological cut-off values (ECOFFs). 2014. [Электронный ресурс] URL: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2017/MIC\\_and\\_ECOFF/EUCAST\\_MIC\\_and\\_ECOFF\\_discussion\\_document\\_version\\_3\\_20170309.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2017/MIC_and_ECOFF/EUCAST_MIC_and_ECOFF_discussion_document_version_3_20170309.pdf). (Дата обращения 01.11.2022).
26. Flume P., Griffith D., Chalmers J., Daley C., Olivier K., O'Donnell A. et al. Development of drugs for nontuberculous mycobacterial disease: clinicians' interpretation of a US Food and Drug Administration Workshop // *Chest*. – 2021. – Vol. 159. – N. 2. – P. 537-543. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2055.
27. Gonzalez-Santiago T., Drage L. Nontuberculous mycobacteria: skin and soft tissue infections // *Dermatol. Clin.* – 2015. – Vol. 33. – N. 3. – P. 563-577. doi: 10.1016/j.det.2015.03.017.

28. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B., Catanzaro A., Daley C., Gordin F. et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – N. 4. – P. 367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
29. Griffith D., Daley C. Treatment of Mycobacterium abscessus pulmonary disease // *Chest.* – 2022. – Vol. 161. – N. 1. – P. 64-75. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.035.
30. Guglielmetti L., Mougari F., Lopes A., Raskine L., Cambau E. Human infections due to nontuberculous mycobacteria: the infectious diseases and clinical microbiology specialists' point of view // *Future Microbiol.* – 2015. – Vol. 10. – N. 9. – P. 1467-1483. doi: 10.2217/fmb.15.64.
31. Guglielmetti L., Chiesi S., Eimer J., Dominguez J., Masini T. et al. Bedaquiline and delamanid for drug-resistant tuberculosis: a clinician's perspective // *Future Microbiol.* – 2020. – Jun; 15. – P. 779-799. doi: 10.2217/fmb-2019-0309.
32. Gumbo T., Cirrincione K., Srivastava S. Repurposing drugs for treatment of Mycobacterium abscessus: a view to a kill // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75. – N. 5. – P. 1212-1217. doi: 10.1093/jac/dkz523.
33. Hards K., Robson J., Berney M., Shaw L., Bald D., Koul A. et al. Bactericidal mode of action of bedaquiline // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70. – N. 7. – P. 2028-2037. doi: 10.1093/jac/dkv054.
34. Huitric E., Verhasselt P., Andries K., Hoffner S. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – N. 11. – P. 4202-4204. doi: 10.1128/AAC.00181-07.
35. Hypolite T., Grant-Kels J., Chirch L. Nontuberculous mycobacterial infections: a potential complication of cosmetic procedures // *Int. J. Womens Dermatol.* – 2015. – Vol. 1. – N. 1. – P. 51-54. doi: 10.1016/j.ijwd.2014.12.007.
36. Johansen M., Herrmann J., Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of Mycobacterium abscessus // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2020. – N. 7. – P. 392-407. doi: 10.1038/s41579-020-0331-1.
37. Kim D., Jhun B., Moon S., Kim S., Jeon K., Kwon O. et al. In vitro activity of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63:e00665-19. doi: 10.1128/AAC.00665-19.
38. Koh W. Nontuberculous Mycobacteria-Overview // *Microbiol. Spectr.* – 2017. – N. 1. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016.
39. Kumar C., Shrivastava K., Singh A., Chauhan V., Varma-Basil M. Skin and soft-tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: An overview // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2021. – N. 3. – P. 293-300. doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_110\_21.
40. Le Moigne V., Raynaud C., Moreau F., Dupont C., Nigou J., Neyrolles O. et al. Efficacy of bedaquiline, alone or in combination with imipenem, against Mycobacterium abscessus in C3HeB/FeJ Mice // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64. – N. 6:e00114-20. doi: 10.1128/AAC.00114-20.
41. Lerat I., Cambau E., Roth Dit Bettoni R., Gaillard J., Jarlier V., Truffot C., Veziris N. In vivo evaluation of antibiotic activity against Mycobacterium abscessus // *J. Infect. Dis.* – Vol. 209. – N. 6. – P. 905-912. doi: 10.1093/infdis/jit614.
42. Li B., Ye M., Guo Q., Zhang Z., Yang S., Ma W. et al. Determination of MIC distribution and mechanisms of decreased susceptibility to bedaquiline among clinical isolates of Mycobacterium abscessus // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62:e00175-18. doi: 10.1128/AAC.00175-18.
43. Litvinov V., Makarova M., Kudlay D., Nikolenko N., Mikhailova J. In vitro activity of bedaquiline against Mycobacterium avium complex // *J. Med. Microbiol.* – 2021. – Vol. 70. – N. 10. doi: 10.1099/jmm.0.001439.
44. Mirzayev F., Viney K., Linh N., Gonzalez-Angulo L., Gegia M., Jaramillo E., Zignol M., Kasaeva T. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57. – N. 6:2003300. doi: 10.1183/13993003.03300-2020.
45. Mougari F., Guglielmetti L., Raskine L., Sermet-Gaudelus I., Veziris N., Cambau E. Infections caused by Mycobacterium abscessus: epidemiology, diagnostic tools and treatment // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* – 2016. – N. 12. – P. 1139-1154. doi: 10.1080/14787210.2016.1238304.
46. Obregón-Henao A., Arnett K., Henao-Tamayo M., Massoudi L., Creissen E., Andries K. et al. Susceptibility of Mycobacterium abscessus to antimycobacterial drugs in preclinical models // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – N. 11. – P. 6904-6912. doi: 10.1128/AAC.00459-15.
47. Pang Y., Zheng H., Tan Y., Song Y., Zhao Y. In vitro activity of bedaquiline against nontuberculous mycobacteria in China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61:e02627-16. doi: 10.1128/AAC.02627-16.
48. Pennington K., Vu A., Challener D., Rivera C., Shweta F. et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2021. – Vol. 24:100244. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100244.
49. Philley J., DeGroot M., Honda J., Chan M., Kasperbauer S., Walter N., Chan E. Treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease // *Curr. Treat. Options Infect. Dis.* – 2016. N. 4. – P. 275-296. doi: 10.1007/s40506-016-0086-4.
50. Philley J., Griffith D. Medical management of pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease // *Thorac. Surg. Clin.* – 2019. – Vol. 29. – N. 1. – P. 65-76. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.001.
51. Prevots D., Marras T. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // *Clin. Chest Med.* – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 13-34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
52. Raju R., Raju S., Zhao Y., Rubin E. Leveraging advances in tuberculosis diagnosis and treatment to address nontuberculous mycobacterial disease // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22. – N. 3. – P. 365-369. doi: 10.3201/eid2203.151643.
53. Richards C., Olivier K. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 40. – N. 6. – P. 737-750. doi: 10.1055/s-0039-1693706.
54. Ruth M., Sangen J., Remmers K., Pennings L., Svensson E., Aarnoutse R. et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol. 74. – N. 4. – P. 935-943. doi: 10.1093/jac/dky526.

55. Sarathy J., Ganapathy U., Zimmerman M., Dartois V., Gengenbacher M., Dick T. TBAJ-876, a 3,5-dialkoxy-pyridine analogue of bedaquiline, is active against *Mycobacterium abscessus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64:e02404-19. doi: 10.1128/AAC.02404-19.
56. Schulthess B., Akdoğan Kittana F., Hömke R., Sander P. In vitro bedaquiline and clofazimine susceptibility testing in *Mycobacterium abscessus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66. – N. 5:e0234621. doi: 10.1128/aac.02346-21.
57. Sorayah R., Manimekalai M., Shin S., Koh W., Gruber G., Pethe K. Naturally-occurring polymorphisms in QcrB are responsible for resistance to telacebec in *Mycobacterium abscessus* // *ACS Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 5:2055–2060. doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00322.
58. To K., Cao R., Yegiazaryan A., Owens J., Venketaraman V. General overview of nontuberculous mycobacteria opportunistic pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – N. 8:2541. doi: 10.3390/jcm9082541.
59. van Ingen J., Boeree M., van Soolingen D., Mouton J. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Drug Resist. Updat.* – 2012. – Vol. 15. – N. 3. – P. 149-161. doi: 10.1016/j.drug.2012.04.001.
60. van Ingen J., Kuijper E. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Future Microbiol.* – 2014. – Vol. 9. – N. 9. – P. 1095-1110. doi: 10.2217/fmb.14.60.
61. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Krieger D., Bettermann G., Bauer T., Rüssmann H. et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections // *Eur. Respir. J.* – 2017(a). – Vol. 49. – N. 3: 1601969. doi: 10.1183/13993003.01969-2016.
62. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Roth A., Bettermann G., Krieger D., Bauer T., Rüssmann H., Mauch H. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *Mycobacterium abscessus* infections // *Eur. Respir. J.* – 2017(b). – Vol. 49. – N. 5:1700083. doi: 10.1183/13993003.00083-2017.
63. Viljoen A., Raynaud C., Johansen M., Roquet-Banères F., Herrmann J., Daher W., Kremer L. Verapamil improves the activity of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* in vitro and in macrophages // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63:e00705-19. doi: 10.1128/AAC.00705-19.
64. WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization, 2013.
65. Yu X., Gao X., Li C., Luo J., Wen S., Zhang T. et al. In Vitro Activities of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63. – N. 8:e00031-19. doi: 10.1128/AAC.00031-19.

#### Об авторах

**Макарова Марина Витальевна** – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук, ORCID: 0000-0002-2686-0952

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. +7 (495) 603-30-33; факс: +7 (499) 785-20-82  
e-mail: makarova75@yandex.ru

**Михайлова Юлия Дмитриевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук, ORCID:0000-0001-6849-0702

Адрес:107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. +7 (495) 603-30-33; факс: +7 (499) 785-20-82  
e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

**Хачатурьянц Елена Николаевна** – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук, ORCID:0000-0002-9125-50-38

Адрес:107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел.: +7 (499) 268-70-33; факс: +7 (499) 785-20-82  
e-mail: hen65b@mail.ru

**Литвинов Виталий Ильич** – научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-5335-7690

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. +7 (499) 268-04-15; факс: +7 (499) 785-20-82  
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru



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



# «ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ В МЕГАПОЛИСЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ»

## МАТЕРИАЛЫ X ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

*В соответствии с планом научно-образовательных и конгрессно-выставочных мероприятий на 2022 год под патронатом Департамента здравоохранения города Москвы ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели 1–2 сентября 2022 года X Ежегодную конференцию московских фтизиатров «Латентная туберкулезная инфекция в мегаполисе: эпидемиология, методы диагностики и ведения пациентов», целью которой было дальнейшее совершенствование работы противотуберкулезных учреждений города Москвы.*

*В этом номере журнала мы завершаем публикацию поступивших в адрес Оргкомитета конференции тезисов, охватывающих все многообразие проблемы защиты населения от туберкулеза.*

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

*Редакционная коллегия*

# ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

## МОЧЕПОЛОВОЙ ТУБЕРКУЛЕЗ В ЭПОХУ COVID-19 В УЗБЕКИСТАНЕ

З.Р. Рашидов<sup>1</sup>, С.К. Алиджанов<sup>2</sup>

### Цель исследования

Провести когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости мочеполовым туберкулезом в период пандемии COVID-19.

### Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости мочеполовым туберкулезом, по данным клиники Республиканского специализированного научно-практического центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан за 2018–2021 годы. Проанализированы данные 2866 больных с внелегочными формами туберкулеза (ВЛТ), из них 1208 больных с мочеполовым туберкулезом (МПТ). Полученные в ходе исследования результаты статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007. Различия между группами определяли с использованием критерия  $\chi^2$ .

### Результаты исследования

Среди всех 2866 пациентов с ВЛТ, выявленных за анализируемый период, в допандемийный период зарегистрировано наибольшее количество случаев (737) в 2019-м и наименьшее (558) – в 2020 году. В 2021 году наблюдали прирост пациентов на 53,2% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 2020-м (первым годом пандемии) – 855 больных. Наименьшее количество пациентов в 2020 году обусловлено карантинными мероприятиями. Клиника в течение 2,5 месяцев находилась на карантине.

В 2021-м отмечен большой пул выявления пациентов за счет широкого внедрения методов лучевой диагностики: ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии – так называемое «отсроченное выявление». При этом увеличение числа больных отмечено при всех формах ВЛТ.

При анализе структуры ВЛТ отмечен примерно одинаковый уровень МПТ и костно-суставного туберкулеза на лидирующих позициях среди всех форм ВЛТ за этот период (39,2–41,7%). Статистически значимых различий между этими формами не обнаружено.

Нами также был проведен анализ структуры клиниче-

ских форм МПТ за этот период. В 2019 году число больных с МПТ составило 300, в 2020-м – 219, а 2021-м – уже 362 человека. Отмечено снижение числа больных с ограниченными формами МПТ, а число пациентов с сочетанными формами, особенно ВИЧ-инфицированных, растет, преимущественно – случаи полового туберкулеза, причем заболевание у таких больных протекает по доантибактериальному сценарию. В 2021 году отмечено 3-кратное увеличение больных со свещевыми формами по сравнению с допандемийным периодом (с 0,7 до 2,7%). Также наблюдается 3-кратное увеличение больных с сочетанием МПТ с туберкулезом других органов (с 4,6 до 13,2%).

Выявление *Mycobacterium tuberculosis* у больных с МПТ также увеличилось в 4,3–5 раз в 2021 году по сравнению с допандемийным периодом. Это можно объяснить более широким применением молекулярно-генетических методов исследования.

Наибольшее число случаев сочетания МПТ с COVID-19 наблюдали в 2020 году – у 13,2% больных.

Хотелось бы обратить внимание на выявление больных с кальцинозом стенок мочевого пузыря в эпоху пандемии COVID-19. Сочетание с инкрустирующим циститом имело место у 4 (1,1%) больных.

### Обсуждение

Пандемия COVID-19 потребовала принятия дополнительных мер инфекционной безопасности в противотуберкулезном учреждении:

- организации фильтр-боксов для пациентов в каждом подразделении;
- определения маршрутизации при госпитализации больных в обсервационные отделения отдельно для госпитализаций в плановом порядке и по неотложным показаниям;
- дифференцированного подхода к обследованию пациентов на COVID-19 при помощи метода полимеразной цепной реакции (для плановой госпитализации) и экспресс-метода определения иммуноглобулинов М и G (при госпитализации по неотложным показаниям);
- формирования бригады для обследования на COVID-19 в амбулаторных условиях;

<sup>1</sup> Ташкентский педиатрический медицинский институт Минздрава Республики Узбекистан, кафедра хирургических болезней.

<sup>2</sup> Республиканский специализированный научно-практический центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент.

– разработки мероприятий контроля состояния здоровья сотрудников (отдельные фильтр-боксы, проведение совещаний в режиме видеоселекторов, контроль обследования на COVID-19 после временной нетрудоспособности, вакцинация).

#### **Заключение**

Пандемия COVID-19 оказала значительное негативное влияние на все службы отечественного и мирового здравоохране-

ния. Диагностика ВЛТ, а тем более МПТ, в год пандемии была затруднена из-за ограничения посещений пациентами лечебно-профилактических учреждений, закрытия или перепрофилирования части из них, уменьшения числа специалистов из-за самоизоляции, переориентировки и заболеваемости COVID-19. Тем не менее роль ВЛТ по-прежнему велика.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАЗЕОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНОГО С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННЫЙ СПОНТАННЫМ ПНЕВМОТОРАКСОМ**

*О.В. Родина<sup>1</sup>, М.П. Корчагин<sup>1,2</sup>*

#### **Актуальность исследования**

Казеозная пневмония является одной из остро прогрессирующих форм туберкулеза легких. Летальность достигает 50–60% случаев. Наличие казеозной пневмонии требует проведения дифференциальной диагностики между специфическим поражением и нетуберкулезной природой заболевания, обусловленной крупозной пневмонией, инфарктом легкого, абсцессом легкого.

#### **Цель исследования**

Анализ клинической картины и дифференциальной диагностики казеозной пневмонии у больного туберкулезом легких.

#### **Материалы и методы исследования**

Проанализирована история болезни пациента с казеозной пневмонией, находившегося на лечении в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом».

#### **Результаты исследования**

Пациент Г., 51 год, туберкулезный контакт не установлен. Болен туберкулезом с ноября 2020 года, обратился к врачу с жалобами на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, общую слабость, одышку при физической нагрузке. На основании проведенного клинико-лабораторного, рентгенологического исследования (КТ органов грудной клетки), выявления кислотоустойчивых микобактерий туберкулеза (КУМ) в мокроте методом люминесцентной микроскопии был установлен диагноз: Казеозная пневмония левого легкого в фазе обсеменения, МБТ (+). Госпитализирован в противотуберкулезный стационар, где пациенту была назначено лечение по I режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол). Пациент не был привержен к лечению, злоупотреблял алкоголем, психоактивными веществами, противотуберкулезную терапию получал в стационаре 1 месяц, далее лечение прервал. Через 9 месяцев от начала заболевания (ко-

нец лета 2021 г.) самочувствие ухудшилось, появилась одышка, по скорой медицинской помощи (СМП) доставлен в Клинику № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом, где при КТ органов грудной клетки выявлен спонтанный пневмоторакс (осложнение основного заболевания). КТ органов грудной клетки: в правой плевральной полости определялся свободный воздух, правое легкое коллабировано. В С<sub>8</sub> левого легкого парамедиастинально участок уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». Левое легкое 0–25%. Верхняя доля и С<sub>6</sub> левого легкого разрушены, представлены участком консолидации, интимно прилежащего к неравномерно утолщенной апикальной и костальной плевре, с наличием в структуре системы разновеликих каверн и деформированных просветов дренирующих бронхов. Левое легкое уменьшено в объеме, корень дистопирован кверху. В видимых отделах правого и левого легкого, диффузно, определялись участки центрлобулярной и парасептальной эмфиземы. Бронхи в зоне патологических изменений деформированы, стенки утолщены, просветы расширены, отдельные с содержимым в дистальных отделах. Трахея воздушна. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Средостение умеренно смещено влево. Множественности, гиперплазии, уплотнений и кальцинатов ВГЛУ не выявлено. Выпота в серозных полостях нет. По сравнению с исследованием от мая 2021 года отмечено появление пневмоторакса справа и участка уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» в С<sub>8</sub> левого легкого. Заключение: Правосторонний пневмоторакс. КТ-признаки левосторонней вирусной пневмонии (в т. ч. COVID-19), КТ-1, легкой степени. КТ-картина фиброзно-кавернозного туберкулеза левого легкого. Смешанная эмфизема легких. Пациенту было выполнено дренирование правой плевральной полости, фибробронхоскопическая клапанная бронхоблокация верхнего долевого бронха

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

(ФБС КББ ВДБ) справа. После проведенной хирургической манипуляции на КТ органов грудной клетки правое легкое было расправлено, левое легкое без динамики.

По полученным лабораторным данным от первого поступления пациента (ноябрь 2020 года), в мокроте методом посева были выявлены МБТ с устойчивостью к изониазиду, рифампицину. Выставлен диагноз: Фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ+, МЛУ к изониазиду, рифампицину. Осложнение: Спонтанный тотальный пневмоторакс справа. Противотуберкулезная терапия изменена на IV режим химиотерапии согласно схеме: бедаквилин 400 мг по схеме, левофлоксацин 1,0; линезолид 0,6; этамбутол 1,2; циклосерин 0,5; пиразинамид 1,0. В результате проведенной терапии легкое расправилось, состояние пациента стабильное. Противотуберкулезную терапию полу-

чал в полном объеме, без признаков побочных реакций со стороны печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек. На КТ органов грудной клетки через 8 месяцев химиотерапии по IV режиму отмечена положительная динамика.

#### **Заключение**

Случай демонстрирует тяжесть течения казеозной пневмонии у пациента, длительно не обращавшегося за медицинской помощью, наличия фоновой патологии ХОБЛ, буллезной эмфиземы, что привело к осложнению в виде тотального спонтанного пневмоторакса менее пораженного легкого. Проведенное хирургическое вмешательство и этиотропное лечение по IV режиму привели к положительной динамике в виде клинического улучшения, КТ динамики (формирование цирроза верхней доли левого легкого), прекращения бактериовыделения.

*Корчагин Михаил Павлович, тел. +7 (968) 461-84-17, e-mail: mihailsun@mail.ru*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БЕДАКВИЛИН В РЕЖИМАХ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

*О.Е. Русских, Е.В. Савинцева*

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск*

#### **Введение**

Повышение эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в настоящий момент является актуальной задачей. Сложности в лечении наблюдаются особенно у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), так как в этой группе сконцентрированы все негативные эпидемиологические и медико-социальные предикторы туберкулеза, сочетающиеся с иммуносупрессией и метаболической перестройкой организма. По данным литературы, для повышения результатов лечения данной категории больных применяют новые противотуберкулезные препараты, одним из которых является бедаквилин. Бедаквилин в настоящее время, согласно российским и международным рекомендациям, является основным препаратом при формировании схемы лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией. Необходимо отметить, что результатов научных исследований применения бедаквилина в режимах химиотерапии у больных ТБ/ВИЧ недостаточно. Все это создает предпосылки для дальнейшего изучения применения новых противотуберкулезных препаратов, включая бедаквилин, с целью повышения эффективности лечения туберкулеза и оценки безопасности его применения у этой группы больных.

#### **Цель исследования**

Оценить эффективность и безопасность противотуберкулезного препарата бедаквилин в режимах лечения больных

туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике.

#### **Материалы и методы исследования**

Работа проведена на базе БУЗ Удмуртской Республики «Республиканская клиническая туберкулезная больница Минздрава Удмуртской Республики» в отделении для больных ТБ/ВИЧ. Проанализированы результаты лечения в интенсивную фазу (ИФ) 60 больных ТБ/ВИЧ с лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ, которым в режим химиотерапии был включен бедаквилин. Все больные получали АРВТ на момент назначения бедаквилина. Эффективность терапии оценивали по критериям прекращения бактериовыделения, положительной клинической и рентгенологической картине. Безопасность применения препарата бедаквилин оценивали по отсутствию побочных эффектов, описанных в литературе.

#### **Результаты исследования**

При поступлении в стационар на лечение 44 человека (73,3%) имели жалобы интоксикационного и респираторного характера. Среди интоксикационных симптомов чаще всего отмечали слабость (95,5%), снижение массы тела (68,2%), повышение температуры тела (84,0%), причем субфебрилитет отмечен у 43,2% больных, у остальных 56,8% больных имело место повышение температуры до гектических значений. В структуре респираторных жалоб: кашель с мокротой слизисто-гнойного характера (95,5%), одышка

при физической нагрузке и в покое (95,5%). В клинической структуре туберкулеза преобладал инфильтративный – 33 чел. (55,0%), диссеминированный диагностирован у 14 чел. (23,3%), из них у 7 чел. (50,0%) – с развитием менингоэнцефалита, фиброзно-кавернозный – у 4 чел. (6,7%), кавернозный – у 2 чел. (3,3%), цирротический туберкулез – у 1 чел. (1,7%). Рентгенологически были отмечены изменения в виде: обширных инфильтратов (42,6%), интенсивных очагов (15,0%), полостей распада (6,7%), диссеминаций (10,0%), фиброзных изменений в легких (8,3%), участков с петрификацией (5,0%), изменений со стороны внутригрудных лимфатических узлов (3,3%), каверн (5,0%), кальцинатов (4,1%). Всем больным выполнены тесты на лекарственную устойчивость МБТ: устойчивость к 3 противотуберкулезным препаратам зарегистрирована у 6 чел. (10,0%), у остальных 54 чел. (90,0%) устойчивость имелась к 5 препаратам и более. Все больные получали лечение по IV (45 чел.; 75,0%) и V (15 чел.; 25,0%) режимам химиотерапии, включавшее бедаквилин в дозах, предусмотренных федеральными клиническими рекомендациями. Для оценки побочных явлений препарата бедаквилин в ходе лечения всем больным ежемесячно выполняли электрокардиографическое исследование для анализа интервала QT. Оказалось, что большинство больных – 46 человек (76,6%), были с низкой приверженностью к лечению и не закончили интенсивную фазу химиотерапии. Необходимо отметить, что только 14 чел. (23,3%) закончили шестимесячный курс лечения. Учитывая низкую приверженность у 46 больных, более отдаленные результаты лечения оценить не удалось. Через 2 месяца применения бедаквилина в режимах химиотерапии у 40 чел. (66,7%) наблюдали положительную клиническую динамику: исчезли жалобы интоксикационного характера в 91% случаев, нормализовалась

температура тела (81,0%), уменьшилась или прекратилась одышка (79,5%). Положительную рентгенологическую динамику оценивали по уменьшению полостей распада в легочной ткани и по рассасыванию очагово-инфильтративных изменений, которые были зарегистрированы у 40 чел. (66,7%). Однако медленно-положительную динамику на рентгенограммах наблюдали у 7 чел. (11,7%), без динамики – у 7 чел. (11,7%), отрицательная динамика – у 6 чел. (9,9%). Прекращение бактериовыделения по данным бактериологических исследований (микроскопия и посев мокроты на плотные питательные среды) зафиксировано к концу 2-го месяца лечения у 36 чел. (60,0%). В группе больных с сохраненной приверженностью к лечению (14 чел.) через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения зарегистрировано у 11 чел. (78,5%). Положительная рентгенологическая динамика зарегистрирована в виде закрытия полости распада у 1 чел. (7,1%), уменьшения полостей распада – у 2 чел. (14,2%), а рассасывания очагово-инфильтративных изменений – у всех 14 чел. (100%). Необходимо отметить, что сочетание бедаквилина и АРВТ у больных ТБ/ВИЧ в данном исследовании не сопровождалось взаимным отягощением и развитием нежелательных реакций, описанных в литературе.

#### Заключение

Полученные результаты исследования показали, что новый противотуберкулезный препарат бедаквилин позволяет получить хорошие результаты лечения уже на ранних сроках интенсивной фазы химиотерапии самой эпидемически опасной группы больных с ТБ/ВИЧ (прекращение бактериовыделения у 60,0% больных). Кроме того, у всех больных ТБ/ВИЧ применение бедаквилина не вызвало критического удлинения интервала QT и проявлений аритмии и хорошо сочеталось с АРВТ.

*Савинцева Елена Валерьевна, тел. +7 (950) 167-38-77, e-mail: dzuseov@gmail.com*

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕМ ЛЕГКИХ

*Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова*

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

Пациенты с туберкулемами легких относятся к категории олигобациллярных, у них обнаружить микобактерии туберкулеза и определить лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам традиционными микробиологическими методами достаточно сложно.

#### Цель исследования

Оптимизация этиологической диагностики туберкулем легких и определения лекарственной чувствительности возбудителя на основе применения молекулярно-генетических методов.

#### Материалы и методы исследования

Изучены образцы мокроты у 34 пациентов с впервые выявленными туберкулемами легких, находившихся на лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. Из них: мужчин – 30 (88,2%), женщин – 4 (11,8%) человека. Возраст обследованных – от 28 до 66 лет. Больных с бактериовыделением было – 18 (52,9%), с наличием деструкций – 22 (64,7%) пациента. Исследования проводились методом сполитипирования и гибридизации на биологическом



микрочипе с применением набора реагентов «Сполиго-био-чип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Результаты реакции учитывали с помощью аппаратно-программного комплекса «Чипдетектор-01» и специальной программы ImaGeWare®, позволяющей проводить сравнение сполиготипа с профилем сполиготипирования базы данных SpolDB4 ([http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd\\_myco.html](http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_myco.html)). Дополнительно проведено визуальное сравнение выявленных генотипов МБТ с базой данных SITVITWEB ([www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE)). Определение ЛУ возбудителя туберкулеза проводили микробиологическими методами посева на твердые (Левенштейна-Йенсена и Финна 2) и жидкие питательные среды в системе ВАСТЕС™ MGIT 960™, а также методом биологических микрочипов (с использованием тест-систем «ТВ-Биочип MDR» и «ТВ-Биочип 2» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва).

### Результаты исследования и обсуждение

Среди всех клинических образцов мокроты, полученных от больных с туберкулемами, было выявлено 8 генотипов МБТ (Beijing, Haarlem 4, Ural, T, EA 15, LAM, Microti, Manu). Наиболее часто встречающимися генотипами были T1 и T5 – у 10 (29,4%), Beijing – у 8 (23,5%), Haarlem 4 + Ural – у 6 (17,7%) пациентов. Другие генотипы регистрировались в единичных случаях: EA 15 – у 2 (5,9%), LAM9 – у 2 (5,9%), Microti – у 4 (11,8%), Manu – у 2 (5,9%) чел. Лекарственная устойчивость (ЛУ) была обнаружена

у 14 (41,2%) чел., из них МЛУ – в 6 (17,7%) случаях, только к рифампицину (P) – в 4 (11,8%), к изониазиду (H) – в 4 (11,8%). МЛУ была представлена мутациями в гене kat G ser315→Thr (1) + в гене rpoB ser 531→Leu – у 2 чел., ser315→Thr (1) + His526→Arg – у 2 чел., сочетанием мутаций в гене inhA – inhA\_T15+ в гене rpoB ser 531→Gln – еще у 2 пациентов. В целом мутации в генах, кодирующих ЛУ к H (включая больных МЛУ), были выявлены в гене katG ser 315→Thr (1) у 8 (23,5%) пациентов, в гене inhA – у 2 (5,9%), в гене ahpC – 0. Мутации в гене rpoB, кодирующим ЛУ к P, среди всех пациентов были представлены следующим образом: ser 531→Gln – 4 чел. (11,8%), His 526→Asp – 2 (5,9%), Ser 531→Leu – 2 (5,9%), His526→Gln – 2 (5,9%), Leu 511→Arg – 2 (5,9%), Leu 511→Pro – 2 (5,9%).

### Выводы

На территории Саратовской области среди больных с туберкулемами легких в исследуемой группе чаще всего выявлялись генотипы T, Beijing, Haarlem с высоким уровнем ЛУ – 41,2%, МЛУ/Р – 29,4%. Самым частым видом мутаций, кодирующим ЛУ к H, была ser 315→Thr (1) – 23,5%, в гене rpoB – ser 531→Gln (11,8%). Таким образом, у больных туберкулемами легких, несмотря на ограниченные процессы со скудным бактериовыделением, отмечен высокий уровень лекарственной устойчивости, регистрируемой молекулярно-генетическими методами.

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

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ АУТОИМУННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Т.Ю. Салина

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

### Актуальность исследования

В последние годы в России и в мире отмечается улучшение диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний, что связано с разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), целенаправленно воздействующих на различные звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний. Однако наряду с выраженным положительным лечебным эффектом от применения ГИБП появилась новая проблема увеличения риска развития инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза. Ситуация усугубляется тем, что пациенты с тяжелой аутоиммунной патологией и высокой степенью активности процесса вынуждены длительно применять и другие иммуносупрессивные препараты (глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), цитостатики в высоких дозах), а при их неэффективности еще и ГИБП, которые изменяют иммунобиологическое состояние организма, силу иммунного ответа, могут приводить

к формированию неадекватных реакций и затруднять интерпретацию иммунологических диагностических тестов. Таким образом, создается группа высокого риска заболевания туберкулезом, связанная как с повышенной восприимчивостью к туберкулезу в силу снижения реактивности макроорганизма, так и значительной опасностью реактивации латентной туберкулезной инфекции и трудностями ее распознавания.

### Цель исследования

Оценить эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных с тяжелой аутоиммунной патологией на фоне длительной иммуносупрессивной терапии.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 41 пациент, из них: мужчин – 21 (51,2%), женщин – 20 (48,8%) человек, в возрасте от 22 до 70 лет, средний возраст – 44,7 ± 7,8 года. У всех пациентов отмечали тяжелые формы аутоиммунных заболеваний

с высокой степенью активности, с наличием генерализованных поражений и длительностью процесса от 2 до 40 лет, в среднем срок заболевания составил  $14,8 \pm 2,7$  года. Клинические формы аутоиммунных заболеваний были представлены следующим образом: анкилозирующий спондиллит – 12 (29,3%), псориазический артрит – 10 (24,4%), ревматоидный артрит – 11 (26,8%), системная красная волчанка – 1 (2,4%), склеродермия – 2 (4,9%), рассеянный склероз – 5 (12,2%) пациентов. Сопутствующая патология диагностирована у 16 (39%) человек, включая ХОБЛ, бронхиальную астму, сахарный диабет, внебольничную пневмонию, ВИЧ-инфекцию, заболевания мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. Пациенты в течение длительного времени получали базисную иммуносупрессивную терапию в высоких дозах: ГКС (метилпреднизолон и дексаметазон) – 10 (24,4%), пульс-терапию ГКС – 6 (14,6%), антимаболизаторы (метатрексат, лефлуномид) – 10 (24,4%), цитостатики (циклофосфан) – 2 (4,9%) человека. Лечение ГИБП было назначено 16 (39,0%) пациентам, длительность их приема составила от 1 до 10 лет. Из них: ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (инflixимаб, этанерцепт, цертолизумаб, голимумаб, адалимумаб) получали 11 человек, ингибиторы интерлейкиновых рецепторов (тоцилизумаб, канакинумаб, секукинумаб) – 3 человека, антитела к мембранным рецепторам CD20 (ретуксимаб) – 1 человек, и у 1 человека был назначен иммуномодулятор для лечения рассеянного склероза – копаксон. Эти пациенты были направлены на консультацию в областной клинический противотуберкулезный диспансер в связи с появлением положительных результатов иммунологических проб – пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), IGRA-тестов. После консультации фтизиатра всем пациентам проводили клинико-рентгенологическое обследование для исключения активного туберкулеза легочной и внелегочной локализации.

### Результаты исследования и обсуждение

Средний размер папулы пробы Манту с 2 ТЕ у этой группы больных составил  $14,2 \pm 4,1$  мм, медиана – 15, мода – 20, интервал – от 8 до 20 мм. Проба с АТР проведена у 32 (78,1%) пациентов, положительный результат получен у 5 (15,6%) чел., гиперергический (папула 15 мм и более, наличие лимфангоита, везикул) – у 20 (69,5%), отрицательный результат – у 7 (21,8%) чел. Средний размер папулы при пробе с АТР у пациентов с положительными и гиперергическими результатами составил  $17,7 \pm 5,1$  мм, медиана – 20, мода – 21, интервал от 10 до 25 мм. IGRA-тесты были выполнены 9 (21,9%) пациентам. Квантифероновый тест поставлен 8, из них: у 7 чел. зафиксирован положительный результат и в 1 случае – сомнительный. Тест T-SPOT.TB выполнен 1 пациенту и получен положительный

результат. Изменения в легких до начала лечения по результатам рентгенографии и КТ органов грудной клетки выявлены у 9 (21,9%) пациентов, из них: у 3 – интерстициальные изменения в легких, обусловленные основным заболеванием, у 1 пациента – диссеминированный туберкулез легких, у 4 – неактивные посттуберкулезные изменения в виде кальцинатов, плотных очагов, фиброза легких, у 1 – внебольничная пневмония. Таким образом, по результатам обследования в 1 (2,4%) случае был выявлен активный туберкулез легких, у 4 (9,8%) – остаточные посттуберкулезные изменения и у 36 (87,8%) диагностирована латентная туберкулезная инфекция. Всем пациентам с латентной туберкулезной инфекцией проводилась химиопрофилактика двумя препаратами в комбинации изониазид + пиразинамид или изониазид + этамбутол в течение 3 месяцев, при необходимости по результатам пробы с АТР в динамике химиопрофилактика была продолжена, у отдельных пациентов проводили повторные курсы. После одного курса химиопрофилактики негитивация пробы с АТР была достигнута только в 1 из 25 случаев (4%), уменьшение размера папулы – у 9 (36%), остался без изменений – у 9 (36%), сохранялся гиперергический – у 6 (24%) человек. Средний размер папулы после лечения составил  $15,8 \pm 4,9$  мм, медиана – 16 мм, мода – 20 мм, интервал колебаний – 0–23 мм. При повторном обследовании и многолетнем (более 5 лет) наблюдении за этими пациентами активный туберкулез легких не был выявлен ни в одном случае.

### Выводы

У пациентов с тяжелой аутоиммунной патологией на фоне длительной иммуносупрессивной терапии имеется повышенный риск развития туберкулезной инфекции, что подтверждается высоким процентом положительных (15,6%) и гиперергических результатов пробы с АТР (69,5%) и требует обязательного обследования на туберкулез этой категории пациентов.

Тщательное клинико-рентгенологическое и иммунологическое обследование у фтизиатра до начала терапии и мониторинг за латентной туберкулезной инфекцией в процессе применения иммуносупрессивной терапии позволяет предотвратить развитие активного туберкулеза легких и внелегочных локализаций.

Отсутствие угасания результатов пробы с АТР у значительного (60%) числа пациентов после однократного трехмесячного курса химиопрофилактики туберкулеза указывает на необходимость длительного, возможно, многолетнего наблюдения за этими пациентами и проведения повторных курсов химиопрофилактики и обследования для исключения активации туберкулезной инфекции.

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

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОСОНОГРАФИИ СРЕДОСТЕНИЯ В МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

*И.В. Сивокозов, Я.О. Чесалина, И.Ю. Шабалина, Г.В. Евгуценко, Л.А. Семенова,  
Т.Г. Смирнова, Н.Л. Карпина*

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

### Актуальность исследования

Диагностика специфического поражения средостения остается сложной задачей как для клинициста, так и для специалистов в области диагностических интервенций.

### Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность биопсий средостения под контролем эндосонаграфии в диагностике туберкулеза ВГЛУ.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 39 пациентов с установленным диагнозом туберкулеза ВГЛУ, которым с целью диагностики выполняли игловую биопсию средостения под контролем эндобронхиальной либо эндоскопической ультразвукографии. Возраст пациентов колебался от 2 до 80 лет, мужчины составляли меньшую часть выборки (14 чел.). Средняя длительность заболевания составила 30 недель. Всем пациентам была выполнена биопсия средостения под контролем эндосонаграфии любым из доступов. Анализировали эффективность цитоморфологической верификации, а также результативность микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза.

### Результаты исследования

Эффективность цитологической верификации гранулематозного воспаления в лимфатических узлах составила 44% (у 17 из 39 пациентов), гистологическое подтверждение диагноза было получено у 13/39 пациентов (33%). Суммарная эффективность цитоморфологической верификации диагноза составила 56% (19/34). Подтверждение диагноза методом ПЦР было получено у 6 из 39 пациентов (15%), культуральными методами – у 3 из 39 пациентов (8%). Значимых осложнений при выполнении биопсии средостения отмечено не было.

### Выводы

Биопсия средостения под контролем эндосонаграфии является достаточно эффективным методом для цитоморфологической верификации туберкулеза ВГЛУ, позволяя подтвердить диагноз у более чем половины пациентов. Вместе с тем эффективность культурального и ПЦР-исследований в типировании возбудителя характеризуется значительно более низкими показателями верификации.

*Сивокозов Илья Владимирович, тел. + 7 (967) 045-79-05, e-mail: sivokozov@bronchology.ru*

## ОЦЕНКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК БИОСОЦИАЛЬНОЙ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СТРАТЕГИЙ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

*С.В. Смердин, В.И. Митрушкина, И.П. Чернова, А.И. Тлиф, И.А. Лапырева, А.В. Груздева*

*ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»*

### Цель исследования

Определение стратегий в создании дифференцированных программ первичной профилактики туберкулеза для различных социальных групп.

### Материалы и методы исследования

Больным (в возрасте от 29 до 60 лет, средний возраст – 40) был установлен диагноз туберкулеза различных локализаций в сочетании с ВИЧ-инфекцией на стадиях IVБ и IVВ (с иммунодефицитом CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> менее 200 клеток в 1 мм<sup>3</sup>), с продолжительностью течения заболевания более двух лет при

сопутствующих наркоманиях, алкоголизме, гепатитах В и С, синдромах поражения центральной и периферической нервной системы, а также заболеваниях органов ЖКТ. Все пациенты более 6 месяцев получали противотуберкулезные препараты и антиретровирусную терапию, причем даже в условиях стационарного лечения не отмечалось полной приверженности к терапии.

Опрос проводили в мини-группах, в удовлетворительном состоянии пациентов, в палатах. Результаты опросов занесены в базу данных, состоящую из 540 полей, выполнены сортировка

и анализ полученных результатов по ряду критериев для совокупности из 149 респондентов (45 женщин и 104 мужчины).

### Результаты исследования

Никогда не состояли в браке 74%, в разводе пребывали 23%, в браке – только 3% больных. Низкую репродуктивную мотивацию выразили 68% респондентов. Выявлены половые различия в семейном статусе, репродуктивных характеристиках, а также в спектре гендерных установок. Не обнаружено половых различий в самооценках зависимого поведения и в установках на потребление психоактивных веществ. Позитивное отношение к потреблению алкоголя выразили 58% респондентов, 45% указали на запойное потребление, причем 39% полагали, что полностью здоровы, а прекрасное самочувствие отметили 45% больных, что свидетельствует о снижении когнитивных функций и критики к собственному состоянию. Все это может обуславливать низкую комплаентность. Феноменология гендерных образов представлена символизмом при опиатных аддикциях и отсутствием детализации биологических признаков пола на рисунках у всех респондентов.

### Выводы

Рассмотрение туберкулеза в контексте коморбидности с ВИЧ-инфекцией и с аддикциями, использование репродук-

тивных и гендерных категорий как дополнительных маркеров показывают, что в обширной когорте больных туберкулезом существует биосоциальная группа, отличающаяся такими характеристиками, которые свидетельствуют, что она не участвует в воспроизводстве и элиминируется из популяции. Низкая приверженность к лечению может быть обусловлена когнитивным дефицитом вследствие аддикций. Актуальность настоящего исследования определяется высокой распространенностью психических нарушений у больных ВИЧ-инфекцией. Это, с одной стороны, является одним из критериев тяжести ВИЧ-процесса, с другой – определяет риски поведенческих нарушений, которые сказываются на комплаенсе в отношении применения высокоактивной антиретровирусной терапии и терапии противотуберкулезными препаратами, а также определяет негативные социально-эпидемиологические последствия (распространение заражения ВИЧ и наркотизации). В этой связи программы профилактики должны быть дифференцированными и учитывать коморбидную этапность. Разработка данной темы позволит улучшить прогноз за счет коррекции поведенческих нарушений, что поможет ресоциализировать и адаптировать эту категорию больных в их социальной и биологической роли.

*Митрушкина Вера Ивановна, тел. + 7 (916) 217-59-31, e-mail: vmitrushkina@rambler.ru*

## ЭВОЛЮЦИОННАЯ СМЕНЯЕМОСТЬ ИЛИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛИНИЙ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 ЗА ГОД НАБЛЮДЕНИЯ В МОСКВЕ

*Г.И. Спешиллов, И.Ю. Тарновецкий, А.Г. Комаров, И.А. Штинова, О.Г. Шпакова, Е.А. Слущкий, В.С. Симонова, В.А. Пузанов*

*ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы»*

### Актуальность исследования

Методы молекулярной эпидемиологии, основанные на способах расшифровки полного генома вируса, являются ведущими в деле отслеживания изменений в геномах эволюционирующих РНК-вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2. Кроме того, геномный надзор использует приложения секвенирования следующего поколения (NGS), обеспечивая доступность данных о полном геноме вируса. Такой подход способствует более раннему прогнозированию, а также созданию эффективных стратегий по смягчению и сдерживанию вспышек до того, как они распространятся на той или иной территории. Настоящие возможности лабораторной диагностики исключительно востребованы для целей эпидемиологического надзора за распространением COVID-19, и молекулярное типирование штаммов играет все более важную роль в этом процессе.

### Цель исследования

Отследить эволюционную сменяемость генетических линий коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 за год наблюдения в г. Москве.

### Материалы и методы исследования

В качестве материала для исследования использовали назофарингиальные мазки от пациентов с подозрением на COVID-19. Критерием для отбора образцов являлась концентрация РНК SARS-CoV-2, соответствующая пороговому числу циклов менее 30. Для ОТ-ПЦР и выделения РНК использовали различные наборы реагентов: ПОЛИВИР SARS-CoV-2 Express (ЛИТЕХ, Россия), АмплиПрайм SARS-CoV-2 DUO, SARS-CoV-2 «CoV-2-Тест» (ТестГен, Россия), «ОТ-ПЦР-РБ-SARS-CoV-2» (Синтол, Россия), МагноПрайм ФАКТ-Р (НекстБио, Россия). Подготовка библиотек для секвенирования проводили в два этапа. На первом этапе проводили обратную транскрипцию

и обогащение образца последовательностями вирусного генома с помощью специфичных праймеров, согласно инструкции производителя (Диасистемс, Россия). На втором этапе проводили индексирование продуктов ОТ-ПЦР без промежуточной очистки, с использованием набора адаптерных олигонуклеотидов (Диасистемс, Россия), совместимых с платформой MiSeq (Illumina, США). Индексированные библиотеки смешивали в равных объемах и делали двойную очистку на 0,6 объема магнитных частиц AMPure, согласно инструкции производителя (Beckman Coulter Life Sciences, США). Секвенирование проводили на платформе MiSeq (Illumina, США), с использованием набора реактивов MiSeq 600 cycles v3, запускаемого в режиме чтения 2 × 250 п.о. Аннотирование последовательностей осуществлялось с применением баз данных Pango-lineage (версия 4.1.2).

### Результаты исследования

ГБУЗ «ДЦЛИ ДЗМ» лидирует в России в рейтинге институтов по числу загруженных данных полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 в национальную российскую базу VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia). В результате проведенных нами исследований, ретро- и проспективного анализа была выявлена т. н. эволюционная сменяемость генетических линий SARS-CoV-2. В период с июля 2021 года до середины января 2022 года в Москве преобладал штамм Дельта (AY.122), но с середины декабря (13.12.2021) были обнаружены первые образцы со штаммом Омикрон (BA.1, BA.1.17.2). Немногим более чем за месяц эти штаммы почти полностью вытеснили штаммы генетических линий (ГЛ) Дельта. Кроме того, наблюдалась динамика ГЛ, при которой один из них последовательно вытеснял другой. Так, например, с 13 декабря 2021 года по 10 января 2022 года нами были выявлены 19 ГЛ Омикрон: BA.1, BA.1.17.2, BA.1.15, BA.1.15.1, BA.1.1, BA.1.10, BA.1.14, BA.1.1.1, BA.1.19, BA.1.18, BA.1.1.15, BA.1.17. С 10 января 2022 года в Москве появилась «датская» разновидность BA.2 (стелс-омикрон), которая стала быстро вытеснять остальные ГЛ – по данным секвенирования от запуска 6 мая 2022 года, ее относительная численность составляла более 88% от исследуемых образцов.

Следующая генерация штаммов SARS-CoV-2, а именно «южноафриканская», варианты BA.4 и BA.5, были впервые идентифицированы в ДЦЛИ начиная с 19 июня 2022 года – именно эти ГЛ в экспоненциальном росте начали определять основу

многочисленных популяционных ГЛ штаммов SARS-CoV-2 в Москве. Данное определение основано на анализе распространности и популяционном составе всего 1793 проб с SARS-CoV-2 за период с 19.06 по 21.07.2022 года (фиксированное время приостановки сбора информации для анализа базы данных с целью подготовки публикаций). В соответствии с правилами регистрации разновидностей вируса по базе Pango-lineage были определены следующие штаммы «новой» генерации: BA.4, BA.4.1, BA.4.1.1, BA.4.6, BA.5, BA.5.1, BA.5.1.3, BA.5.1.4, BA.5.2, BA.5.2.1, BA.5.2.2, BA.5.2.3, BA.5.2.4, BA.5.3, BA.5.3.1, BA.5.3.3, BA.5.5, BA.5.6, BE.1, BE.1.1, BF.1, BF.3, BF.4, BF.5. Среди «ранних» штаммов продолжали регистрироваться AY.122, B.1.1.529, BA.1, BA.1.1, BA.1.17.2, BA.2, BA.2.10, BA.2.10.1, BA.2.12.1, BA.2.14, BA.2.17, BA.2.23, BA.2.3, BA.2.3.9, BA.2.31, BA.2.35, BA.2.38, BA.2.40.1, BA.2.45, BA.2.51, BA.2.56, BA.2.75, BA.2.76, BA.2.79, BA.2.9, BA.2.9.3, ХАС – итого 312 образцов с «ранними» штаммами SARS-CoV-2, доля которых среди всех диагностированных субштаммов SARS-CoV-2 составила 17,4%. При этом базовыми штаммами из «ранних» генераций явилось семейство BA.2, доля которого во всей этой популяции достигла 93,6%, или 16,3% от всех выделенных в обозначенный период наблюдения штаммов. Недавно еще столь активный дельта-штамм AY.122 составил лишь менее 1% (3 шт.) от всей популяции «ранних», или 0,17% от всех выделенных в обозначенный период наблюдения штаммов.

### Заключение

Настоящая волна коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в Москве характеризуется распространением преимущественно новой генерации штаммов и, в частности, генетических линий BA.4/BA.5 Омикрона при сохранении распространения генетических линий более «ранних», в т. ч. дельта-штаммов.

На основании анализа обширной базы данных, использования современных молекулярно-биологических методов и доказательной медицины утвердилось убеждение о сменяемости генетических линий SARS-CoV-2 в процессе эволюционного развития коронавирусной инфекции.

Пузанов Владимир Алексеевич, тел. + 7 (903) 580-92-26, e-mail: PuzanovVA@dcli.ru

# ВЛИЯНИЯ ТРАНССТЕРНАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ ГЛАВНОГО БРОНХА С ПЛАСТИКОЙ ПЕРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Р.В. Тарасов, Е.В. Красникова, М.И. Чушкин, Е.А. Шергина, Д.В. Донченко, М.А. Багиров  
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

## Актуальность исследования

Пациентам с распространенным деструктивным туберкулезом легких, осложненным эмпиемой плевры с бронхоплевральными свищами, показано выполнение транстернальной окклюзии. Из-за длительного течения и фибротизации ткани пораженного легкого у этих больных формируется медиастинальная легочная грыжа, что служит причиной последующего нарушения вентиляции и газообмена, а также приводит к прогрессированию туберкулеза в оставшихся очагах единственного легкого. В ФГБНУ «ЦНИИТ» разработана методика одномоментного выполнения транстернальной окклюзии главного бронха и пластики переднего средостения сетчатым имплантом с целью коррекции грыжи. Целью исследования являлась оценка эффективности данного метода по результатам спирометрии и газового состава крови.

## Материалы и методы исследования

Применялся полипропиленовый сетчатый имплант фирмы «Джонсон&Джонсон». Особенности операции: после выполнения стернотомии выделяли, перевязывали и пересекали легочную артерию и главный бронх с последующим укреплением центральной и периферической культи последнего. Выполняли переднюю медиастинопластику путем закрытия грыжевых ворот имплантом и фиксации последнего по периферии. Грудину зашивали подхватом сетчатого импланта лавсановыми нитями. Проводили оценку функции внешнего

дыхания и газового состава крови у 13 больных до и через 3 месяца после операции.

## Результаты исследований через 3 месяца после операции

Динамика показателей ФЖЕЛ (функциональная жизненная емкость легких), ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1 секунду), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ПОС (пиковая объемная скорость), СОС 25, 50, 75 (средняя объемная скорость выдоха на уровнях 25, 50 и 75% ФЖЕЛ), рО<sub>2</sub>, рСО<sub>2</sub> представлены в таблице.

Показатели ФЖЕЛ и ПОС через 3 месяца снизились на 2%, ОФВ<sub>1</sub> возрос на 5%, СОС 25–50–75% уменьшились на 11%, 10% и 7% соответственно. Показатель ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ увеличился на 9%, что говорит об уменьшении степени обструкции после выполнения пластики переднего средостения. Статистически значимые отличия наблюдались только при сравнении до и после операционных показателей ФЖЕЛ, все остальные отличия статистически не значимы. При оценке газового состава крови показатель рО<sub>2</sub> снизился на 1%. ( $p > 0,05$ ), рСО<sub>2</sub> возрос на 4% ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

Данный метод позволяет не только выполнить окклюзию пораженного легкого, но и восстановить анатомическое положение единственного легкого, тем самым снизив риск прогрессирования туберкулеза. Кроме того, методика статистически достоверно не ухудшает показатели функции внешнего дыхания и газообмена.

**Таблица. Показатели функции внешнего дыхания и газового состава крови у больных до и после (через 3 месяца) проведения ТОГБ с пластикой переднего средостения сетчатым имплантом**

*Table. Indicators of external respiration function and blood gas composition in patients before and after (after 3 months) TOHA with anterior mediastinal plasty with a mesh implant*

Показатели ФВД FVD indicators	До операции Медиана (5%; 95% процентиля) Before surgery Median (5%; 95% percentiles) $n = 13$	Через 3 мес. после операции Медиана (5%; 95% процентиля) 3 months after surgery Median (5%; 95% percentiles) $n = 12$	U-критерий Манна-Уитни; P U-test Mann-Whitney; P
ФЖЕЛ, % от д.в.	45,3 (26,66; 73,1)	44,45 (31,54; 54,24)	0; $p < 0,05$ *
ОФВ <sub>1</sub> , % от д.в.	26,1 (18,84; 49,06)	27,45 (16,8; 42,63)	74; $p > 0,05$
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	58,2 (38,96; 96,62)	63,2 (40,38; 94,59)	84,5; $p > 0,05$
ПОС, % от д.в.	23,7 (14,78; 46,56)	23,15 (14,38; 37,31)	68; $p > 0,05$
СОС 25% от д.в.	18,4 (5,54; 34,8)	16,35 (6,51; 30,46)	68; $p > 0,05$
СОС 50% от д.в.	13,9 (4,22; 30)	12,55 (6,55; 25)	76; $p > 0,05$
СОС 75% от д.в.	13,5 (6,22; 30,2)	12,5 (8,89; 27,99)	77; $p > 0,05$
рО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	71 (53,8; 83,6)	70,5 (56,65; 81,6)	78,5; $p > 0,05$
рСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	42 (36,24; 50,86)	39,5 (35,99; 41,95)	37; $p < 0,05$ *

\* U-критерий Манна-Уитни в выборке до- и послеоперационного показателя для 5% ошибки составляет 41.

Тарасов Руслан Вячеславович, e-mail: etavnai@yandex.ru

# ПАТОГЕННОСТЬ «НОВЫХ» и «РАННИХ» ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛИНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, РАСПРОСТРАНЕННЫХ В ЕДИНЫЙ ВРЕМЕННОЙ ПЕРИОД И ВОЗМОЖНОСТЬ ПОВТОРНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

*И.Ю. Тарновецкий, Г.И. Спешиллов, А.Г. Комаров, И.А. Штинова, О.Г. Шпакова,*

*Е.А. Слуцкий, В.С. Симонова, В.А. Пузанов*

*ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований)*

*Департамента здравоохранения города Москвы»*

## Актуальность исследования

К февралю 2022 года штаммы SARS-CoV-2 Омикрон стали доминирующими в большинстве стран. Первый случай заражения штаммом B.1.1.529 в России зафиксирован в начале декабря 2021 года, и к июню 2022 года «новые» генерации Омикрона начали формировать очередную волну распространения коронавирусной инфекции в Москве. В настоящее время становится все более очевидным, что «новые» генерации существенно отличаются от предыдущих вариантов SARS-CoV-2 по ряду ключевых характеристик.

## Цель исследования

Описать первые 1481 случай инфицирования SARS-CoV-2 генетическими линиями (ГЛ) Омикрона BA.4/BA.5/BE/BF в параллельном развитии с 312 случаями инфицирования «ранними» ГЛ в зависимости от тяжести течения заболевания и диагностированных в ДЦЛИ за период с 19 июня по 21 июля 2022 года.

## Материалы и методы исследования

В качестве материала для исследования использовали назофарингиальные мазки от пациентов с подозрением на COVID-19, поступивших в ДЦЛИ. Критерием для отбора образцов являлась концентрация РНК SARS-CoV-2, соответствующая пороговому числу циклов менее 30. Для ОТ-ПЦР и выделения РНК использовали различные наборы реагентов: ПОЛИВИР SARS-CoV-2 Express (ЛИТЕХ, Россия), АмплиПрайм SARS-CoV-2 DUO, SARS-CoV-2 «CoV-2-Тест» (ТестГен, Россия), «ОТ-ПЦР-PB-SARS-CoV-2» (Синтол, Россия), МагноПрайм ФАСТ-Р (НекстБио, Россия). Приготовление библиотек для секвенирования проводили в два этапа. На первом этапе проводили обратную транскрипцию и обогащение образца последовательностями вирусного генома с помощью специфичных праймеров согласно инструкции производителя (Диасистемс, Россия). На втором этапе проводили индексирование продуктов ОТ-ПЦР без промежуточной очистки, с использованием набора адаптерных олигонуклеотидов (Диасистемс, Россия), совместимых с платформой MiSeq (Illumina, США). Индексированные библиотеки смешивали в равных объемах и делали двойную очистку на 0,6 объема магнитных частиц AMPure согласно инструкции производителя (Beckman Coulter Life Sciences, США). Секвенирование проводили на платформе MiSeq (Illumina, США), с использованием набора реактивов

MiSeq 600 cycles v3, запускаемого в режиме чтения 2x250 п.о. Аннотирование последовательностей осуществлялось с применением баз данных Pango-lineage (версия 4.1.2).

## Результаты исследования

В означенный период наблюдения всего было инфицировано 1793 пациента, из них 1138 (63,5%) женщин. Обращает на себя внимание, что «новыми» (BA.4/ BA.5/BE/BF) ГЛ коронавирусной инфекции был инфицирован 1481 пациент (82,6%), из них 945 женщин (63,8%). При этом среднетяжелые и тяжелые случаи заболевания (по факту госпитализации больных), обусловленные инфицированием «новыми» ГЛ, были диагностированы лишь у 110 пациентов (7,4%). Несколько иная картина наблюдается в отношении активности т. н. «ранних» ГЛ коронавирусной инфекции. Пул инфицированных пациентов, сформированный «ранними» генерациями составил в целом 312 пациентов, в т.ч. 193 женщины (61,9%). При этом среднетяжелые и тяжелые случаи заболевания, обусловленные инфицированием «ранними» ГЛ, были диагностированы у 109 больных (34,9%), из них женщин было 60 (55%). Таким образом, в случаях инфицирования «ранними» генерациями коронавирусной инфекции риски среднетяжелого и тяжелого течения заболевания составляли более 1/3 от зарегистрированных случаев, при инфицировании же «новыми» генерациями их доля не достигала и 8% от зарегистрированных случаев.

Кроме того, при ретроспективном анализе находившихся под наблюдением 18 003 пациентов за период с 8 августа 2021 года по 22 июля 2022 года были выявлены 5 повторно заболевших (один из них мужчина) коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, что составило 0,03%. Все пятеро получали лечение амбулаторно, и лишь в одном случае, при повторном заболевании, пациент был госпитализирован. В четырех случаях из пяти первичное заболевание было обусловлено инфицированием штаммами Дельта и в последующем (при повторном заболевании) – штаммами Омикрон. Примечательно, что ранее, на основании обзора научной литературы, сообщалось об отсутствии данных о риске повторного заражения Омикроном после предшествующего заражения Омикроном [В.И. Вечорко и соавт., 2022, doi:10.15829/1728-8800-2022-3228]. Нами же был выявлен один пациент, который был инфицирован при обоих случаях штаммами Омикрон. Именно этот пациент был

единственным из пяти, который был вакцинирован ЭпиВак вакциной за 25 недель до первого случая и, соответственно, за 40 недель до повторного случая заболевания коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, или всего лишь через 15 недель после выявления первого случая. Принимая во внимание необходимость формирования специфического иммунитета после первичного заболевания (даже без учета такового же после вакцинации) в течение нескольких недель, период от времени сформированного полноценного (?) иммунитета до повторного заболевания заметно сокращен, предположительно, до 10–11 недель.

### Заключение

Как результат относительно короткого, но активного периода эволюционного развития отмечено значимое снижение

патогенности «новых» генераций коронавирусной инфекции даже в сравнении с параллельно регистрируемыми штаммами, ранее активно формировавшимися случаи среднетяжелых и тяжелых проявлений предыдущей волны распространения инфекции на территории Москвы.

Установлен факт первого доказанного случая повторного инфицирования генетическими линиями Омикрон ранее вакцинированного пациента при относительно коротких сроках между заболеваниями.

Представляется все более очевидной выраженная тенденция эпидемиологических процессов на фоне вакцинации значительной когорты населения или излечения от коронавирусной инфекции, демонстрирующая вероятность постепенного перехода COVID-19 в разряд сезонных инфекций по примеру гриппа.

*Пузанов Владимир Алексеевич, тел. + 7 (903) 580-92-26, e-mail: PuzanovVA@dcli.ru*

## МАРКЕРЫ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*О.Р. Терентьева<sup>1</sup>, Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>*

### Введение

Одним из факторов, влияющих на течение и исходы туберкулеза, является анемия. По своей природе она может быть либо железодефицитной (ЖДА), либо перераспределительной, определяемой как «анемия хронических больных» (АХБ). Последняя связана не с истинным дефицитом железа в организме, а с перемещением его из крови в клетки тканевой макрофагальной системы. Анемия и обусловленная ею гипоксия тканей оказывают негативное влияние на состояние защитных и компенсаторных систем организма больного, тем самым утяжеляя течение туберкулеза и тормозя репаративные процессы. В литературе имеется определенный объем информации об анемии, вызванной нарушением обмена железа у больных туберкулезом. Вместе с тем изучение лабораторных показателей обмена железа у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией не проводилось. Это представляет большой интерес, поскольку сама ВИЧ-инфекция тоже может влиять на показатели обмена железа.

### Цель исследования

Изучить в сравнительном аспекте частоту изменения показателей обеспеченности организма железом у больных туберкулезом органов дыхания, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и без ВИЧ-инфекции.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 284 больных туберкулезом органов дыхания, которые были разделены на две группы. В основную группу вошел 141 больной туберкулезом органов дыхания, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ). Группу сравнения

составили 143 пациента с туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции (ТБ).

Оценку обеспеченности организма железом проводили по показателям концентрации сывороточного железа (Fe), трансферрина (ТФ) и ферритина (ФТ), по показателям количества эритроцитов, уровня гемоглобина, среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) и относительную ширину распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение (RDW-SD). Клиническая характеристика обследованных групп больных показала, что в группе больных с ВИЧ-инфекцией впервые выявленный туберкулез был диагностирован у 50 (35,5%) пациентов, а в группе больных без ВИЧ-инфекции – у 52 (36,4%), ранее леченный туберкулез соответственно – у 72 (51,1%) и 70 (48,9%), рецидивы – соответственно у 19 (13,4%) и 21 (14,7%) больных. Распад в легочной ткани в обеих группах наблюдали более чем у половины пациентов (соответственно 53,2% и 70,6%). Бактериовыделение в группе больных с ВИЧ-инфекцией выявлено у 58,9%, а в группе сравнения – в 65,0% случаев.

### Результаты исследования

Поскольку нормальные значения ряда исследованных показателей метаболизма железа у здоровых мужчин и женщин существенно различаются, обработку полученных результатов проводили отдельно для мужчин и женщин, сопоставляя с физиологическими значениями, принятыми для тех и других.

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва.

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.



Обнаружено, что у больных ТБ/ВИЧ мужчин снижение сыровоточного железа меньше нижней границы нормы имело место в 47,6%, а в группе ТБ – в 27,3% случаев ( $p < 0,01$ ). Концентрация ТФ в сыворотке крови в группе больных ТБ/ВИЧ мужчин снижалась в 69,9%, а в группе больных ТБ – в 31,2% случаев ( $p < 0,01$ ). Уровень ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ повышался в 19,4%, а в группе ТБ – 8,3% случаев ( $p < 0,05$ ).

У женщин снижение уровня железа в группе больных ТБ/ВИЧ наблюдали в 39,5%, а в группе ТБ – лишь в 2,2% случаев ( $p < 0,01$ ), снижение уровня ТФ наблюдали соответственно в 55,2% и 24,3% ( $p < 0,01$ ). У 15,7% женщин, больных ТБ/ВИЧ, и у 10,6%, больных ТБ, наблюдали снижение уровня ферритина ниже 15 нг/мл. Анализ частоты изменений показателей клинического анализа крови как у мужчин, так и у женщин сви-

детельствовал о гипохромном характере анемии. Выявлена отрицательная связь между содержанием железа и уровнем СРБ, а также тесные и прямые корреляции между уровнем ФТ и СРБ у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

#### Заключение

Анализ уровня маркеров обмена железа у обследованных групп больных позволил заключить, что у мужчин во всех случаях снижение железа было обусловлено не истинным дефицитом железа, а перераспределением его в организме в рамках системного воспалительного ответа. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и туберкулезом без ВИЧ-инфекции, выявлено значительное снижение уровня ферритина, что свидетельствовало о наличии у них истинного дефицита железа.

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

## НАРУШЕНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ СОЧЕТАНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

*М.И. Чушкин, Е.А. Шергина, А.И. Нагаев, Г.М. Куклина, Н.Л. Карпина*

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

#### Актуальность исследования

В последние годы увеличивается число больных с сочетанием туберкулеза и хронических заболеваний легких (ХЗЛ). Возникает необходимость вооружения врачей-фтизиатров знаниями особенностей функциональных изменений легких при коморбидной патологии. Однако публикаций, посвященных данным функциональных нарушений вентиляционной способности легких при сочетании туберкулеза с ХЗЛ, недостаточно.

#### Цель исследования

Изучить изменения вентиляционной способности легких у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хроническими заболеваниями легких.

#### Материалы и методы исследования

Обследован 331 больной с сочетанной патологией: туберкулез и хронические заболевания легких. Среди клинических форм туберкулеза легких выделялись следующие: цирротический туберкулез (ЦТЛ) – 59 чел., фиброзно-кавернозный (ФКТ) – 46, диссеминированный (ДТЛ) – 30, ограниченные формы туберкулеза (очаговый туберкулез и одиночные туберкулемы) (ОФТ) – 154, инфильтративный (ИТЛ) – 42 чел. ХЗЛ представлены: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у 154 пациентов, хроническим бронхитом (ХБ) – у 24, бронхоэктатической болезнью (БЭБ) – у 57, бронхиальной астмой в фазе ремиссии (БАфр) – у 72, саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких (СВГЛУ и Л) – у 9, гиперсенситивным пневмонитом (ГП) – у 15 пациентов. Среди обследованных – 195 мужчин и 136 женщин. Возраст пациен-

тов – от 18 до 80 лет (средний  $52,8 \pm 14,7$  года). Все пациенты лечились стационарно или наблюдались амбулаторно в Центре диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» в период с 2017 по 2021 год. Тип исследования: когортное ретроспективное.

Всем пациентам в первые дни пребывания в стационаре или при первичном амбулаторном обращении выполнена спирометрия. В качестве функциональных показателей определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких – индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ%), пиковую объемную скорость форсированного выдоха (ПОС), максимальные объемные скорости форсированного выдоха на уровне 75, 50 и 25% ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>25</sub>). Интегральным показателем вентиляционной способности считали ОФВ<sub>1</sub> и использовали его для определения степени снижения вентиляционной функции легких согласно рекомендациям ATS/ERS 2005 года. Степень отклонения от должных величин представлена в виде среднего и стандартного отклонения,  $M \pm \sigma$ .

#### Результаты исследования

Выявлено, что наиболее часто и более выраженными были изменения вентиляционной функции у больных с цирротическим и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (у 98 и 87% больных соответственно) с тяжелой степенью нарушения функции при ЦТЛ (ОФВ<sub>1</sub>  $40,6 \pm 14,3\%$  д. в.) и со сред-

ней степенью нарушения при ФКТЛ (ОФВ<sub>1</sub> 51,7 ± 16,1% д. в.). У больных с ИТЛ и ОФТ изменения функции легких выявляли реже (у 62 и 60% больных соответственно) и с умеренной степенью тяжести изменений (ОФВ<sub>1</sub> 61,8 ± 16,3 и 63,0 ± 15,4% д. в. соответственно). У больных ДТЛ частота выявления и степень выраженности изменений занимали промежуточное положение между данными при ЦТЛ, ФКТ и ИТЛ, ОФТ и составляли 77% при ОФВ<sub>1</sub> 53,4 ± 18,1% д. в. По степени вклада в структуру нарушений вентиляционной функции при всех формах туберкулеза легких обструктивные нарушения преобладают по частоте и выраженности над рестриктивными. Максимальную частоту снижения ЖЕЛ наблюдали у больных ЦТЛ и ФКТЛ (у 78 и 72% больных соответственно), максимальная выраженность снижения ЖЕЛ при ЦТЛ (58,9 ± 12,4% д.в.). При всех остальных формах туберкулеза частоту снижения ЖЕЛ определяли в 34–47% случаев, умеренной степени, средняя величина снижения ЖЕЛ составляет в пределах 60–64% д. в., наименьшая степень снижения ЖЕЛ наблюдается при ИТЛ (70,4 ± 7,3% д. в.).

Анализ средних значений показателей ОФВ<sub>1</sub> при всех возможных сочетаниях форм туберкулеза легких с сопутствующими ХЗЛ показал существенное влияние на ухудшение вентиляционной функции легких при наличии ХОБЛ и БЭБ. При всех формах туберкулеза легких (кроме ЦТЛ) степень тяжести нарушений вентиляционной функции легких увеличивается в основном за счет обструктивных изменений: при ФКТ средняя величина ОФВ<sub>1</sub> снижается со средней степени (51,1 ± 10,1% д. в.) до тяжелой (48,8 ± 11,0% д. в.), при ДТЛ – с умеренной (62,4 ± 12,3% д. в.) до средней степени снижения (51,5 ± 12,1% д. в.), при ИТЛ и ОТЛ с легких (74,4 ± 11,2%

д. в. и 72,2 ± 9,4% д. в. соответственно) – до средних степеней снижения (57,3 ± 13,5 и 58,4 ± 12,1% д. в. соответственно). Такие же изменения функции легких определяли при ДТЛ, ИТЛ и ОТЛ при сопутствующей БЭБ: при ИТЛ с умеренной до тяжелой степени, при ИТЛ и ОТЛ – с легкой до тяжелой. Минимальный ущерб функции легких наносили БАФр, СВГЛУ и Л, ГП и ХБ, в основном выражающийся в ухудшении проходимости мелких бронхов. При ЦТЛ степень нарушения функции настолько выражена, что при наличии сопутствующих ХЗЛ существенно не меняется, за исключением некоторого ухудшения функции при сопутствующей БЭБ, за счет более выраженных рестриктивных изменений (ЖЕЛ с 58,9 ± 12,4 до 36,4 ± 12,3% д. в.).

### Заключение

При сочетании туберкулеза и хронических заболеваний легких частота функциональных нарушений достигает 98%. Вентиляционные нарушения носят преимущественно (78%) смешанный, обструктивно-рестриктивный характер с преобладанием по частоте и выраженности обструктивных изменений. Характер, частота и степень изменения вентиляционных нарушений зависят от комбинации клинической формы туберкулеза и нозологической формы хронического заболевания легких. Наиболее агрессивными из ХЗЛ по отношению к легочной функции у больных туберкулезом являются ХОБЛ и БЭБ. При всех формах туберкулеза легких степень тяжести нарушений вентиляционной функции легких увеличивается в основном за счет обструктивных изменений. При ЦТЛ степень нарушения функции настолько выражена, что сопутствующие ХЗЛ в меньшей степени влияют на функцию легких и определяются степенью изменения при ЦТЛ.

*Шергина Елена Александровна, тел. 8 (499) 785-90-48, e-mail: fdcniit@yandex.ru*

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗНЫМИ РЕЖИМАМИ ХИМИОТЕРАПИИ

*В.А. Шорохова, О.Г. Комиссарова, С.Н. Андреевская, Р.Ю. Абдуллаев*

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

### Введение

Одной из возможных причин низкой эффективности противотуберкулезной терапии может быть изменение структуры микробного сообщества кишечной микробиоты под влиянием препаратов, применяемых для лечения туберкулеза. Микробиота человека представляет собой совокупность множества видов микроорганизмов, которые в норме и при патологии сосуществуют с ним. Кишечная микробиота обладает огромным метаболическим потенциалом и осуществляет синтетическую, пищеварительную, дезинтоксикационную функции, участвует в регуляции водно-солевого баланса, в создании колонизаци-

онной резистентности, регуляции иммунного ответа, участвует в метаболизме лекарственных веществ и гормонов. Дисбаланс в состоянии кишечной микробиоты в процессе лечения может привести к нарушению вышеуказанных функций.

### Цель исследования

Изучение изменения состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным туберкулезом легких в процессе лечения по I и IV режимам химиотерапии.

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 24 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких, в возрасте от 18 до 47 лет,

с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких. Больные были разделены на две группы в зависимости от режима химиотерапии согласно спектру лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: в первую группу включены 12 пациентов, лечение которых проводили по I режиму химиотерапии (1-я группа). Во вторую группу вошли 12 пациентов, в лечении которых использовали IV режим химиотерапии (2-я группа).

Состояние кишечной микробиоты исследовали путем бактериологического метода исследования нативных фекалий до начала, через 1 неделю и 1 месяц лечения. Культивируемые сообщества кишечной микробиоты оценивали по общему количеству микроорганизмов и по относительному распределению флотипов в паттерне каждого пациента. Были изучены следующие флотипы: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* Для удобства анализа изменения структурного разнообразия микробного сообщества кишечной микробиоты было введено понятие энтеротип (определяли по преобладающему в сообществе микроорганизму). Также определяли степень нарушения кишечной микрофлоры согласно отраслевому стандарту.

#### Результаты исследования и обсуждение

До начала химиотерапии у больных обследованных групп наблюдали 4 энтеротипа, в состав которых входили представители нормофлоры. При этом для большинства больных в обеих группах было характерно наличие бифидо-энтеротипа. В процессе лечения у больных обеих групп наблюдали резкое снижение числа *Bifidobacterium* с одновременным повышением *Lactobacillus*, *E. coli*, *Enterococcus* и *Klebsiella*, которое выявляли уже через 1 неделю химиотерапии и которое сохранялось через 3 месяца лечения. Также начиная с 1 недели после начала лечения разнообразие энтеротипов в обеих группах

увеличилось, обнаруживали энтеротипы, представленные 3–4 флотипами, включая условно-патогенную и патогенную микрофлору. Было установлено, что через одну неделю лечения изменения, затрагивающие структуру микробиоты, были более существенными при применении IV режима химиотерапии. Но в дальнейшем (через 1 и 3 месяца лечения) сравниваемые группы по этому показателю значимо не различались.

Обращал на себя внимание тот факт, что в процессе лечения в обеих группах нарастала частота встречаемости энтеротипа коли, но более значительно в группе пациентов, получавших I режим химиотерапии. Кроме того, в обеих группах в составе половины энтеротипов, которые появлялись в процессе лечения, преобладали *E. coli* типичные.

Анализ результатов исследования степени нарушений кишечной микробиоты показал, что в процессе лечения в обеих группах усугублялись исходные нарушения состояния кишечной микробиоты в виде повышения частоты встречаемости дисбиоза 2-й и 3-й степени. На начальном этапе лечения в группе пациентов, получавших IV режим химиотерапии, количество больных с 3-й степенью дисбиоза выявлялось чаще по сравнению с больными, получавшими I режим химиотерапии. На последующих сроках значимых различий по этому показателю между сравниваемыми группами не наблюдалось.

#### Заключение

Анализ результатов исследования состояния кишечной микробиоты показал, что при применении IV режима химиотерапии на начальном этапе (через одну неделю лечения) наблюдали более выраженные нарушения состояния кишечной микробиоты. Вероятно, это было связано с тем, что в состав I режима ХТ входил один антибиотик широкого спектра действия (рифампицин), а в IV режим – несколько (левофлоксацин, линезолид). В дальнейшем (через 1 и 3 месяца лечения) эти различия нивелировались.

Шорохова Виолетта Андреевна, тел. + 7 (906) 713-33-34, e-mail: shelakova.07@inbox.ru

## ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л.А. Эргешева, Н.Л. Карпина

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

#### Актуальность исследования

Руководство ВОЗ 11 марта 2020 года объявило о пандемии, вызванной штаммом коронавируса SARS-CoV-2. Большое внимание было уделено вирусной пневмонии, осложнению COVID-19. Установлено, что течение и степень ее тяжести во многом зависят от коморбидного фона больных. Влияние COVID-19 на течение хронических заболеваний легких до конца не изучено, а имеющиеся данные базируются на малом числе наблюдений и противоречивы. В связи с этим изучение

отдаленных последствий COVID-19 и его влияние на течение уже имеющихся хронических респираторных заболеваний является актуальной задачей.

#### Цель исследования

Изучить влияние COVID-19 на течение хронических респираторных заболеваний.

#### Материалы и методы исследования

На базе консультативного отделения Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ

«Центральный НИИ туберкулеза» обследовано 68 пациентов за период с октября 2020 года по апрель 2022 года. Среди обследованных пациентов было 28 мужчин (41,2%) и 40 женщин (58,8%). Средний возраст составил  $54,2 \pm 14,5$  года. Критерии включения в исследование: пациенты с хроническими респираторными заболеваниями, перенесшие COVID-19; возраст пациентов 18 лет и старше. Критерии не включения в исследование: отсутствие в анамнезе у пациентов хронических респираторных заболеваний и COVID-19; отказ пациента от исследования. В анамнезе у пациентов, включенных в исследование, из хронических респираторных заболеваний преобладали саркоидоз ВГЛУ и легких – у 25 чел. (36,7%), ХОБЛ – у 21 (30,9%) и бронхиальная астма – у 12 (17,6%) ( $p < 0,05$ ). Другие хронические респираторные заболевания имели место в единичных случаях: гиперсенситивный пневмонит – у 4 чел. (5,8%), бронхоэктатическая болезнь – у 4 (5,8%), ревматоидное легкое – у 2 (2,9%). Проведены: 1) анализ жалоб, изучение анамнеза жизни, анамнеза бронхолегочного заболевания, сопутствующих заболеваний, осмотр и физикальное обследование; 2) анализ данных архива мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК).

### Результаты исследования

Из когорты обследованных пациентов 50,0% были госпитализированы в инфекционные отделения различных клиник по поводу COVID-19. Сравнительный анализ потребности в госпитализации по поводу COVID-19 показал, что пациенты с ХОБЛ и бронхиальной астмой нуждались в госпитализации с одинаковой частотой: 62,0% (13 из 21 чел.) и 75,0% (9/12) соответственно ( $p > 0,05$ ). Также не было выявлено достоверных различий в частоте госпитализации пациентов с саркоидозом ВГЛУ и легких и гиперсенситивным пневмонитом: 44% (11/25), 50,0% (6/12) соответственно ( $p > 0,05$ ). По данным МСКТ ОГК, у большинства пациентов – 42 из 68 (61,0%) ( $p < 0,05$ ) была выявлена вирусная пневмония, с поражением легких от 5 до 95%. Поражение легких в пределах КТ1 и КТ2 имело место в равных долях – 22,1% (15/68) ( $p > 0,05$ ), и достоверных различий с поражением легких в пределах КТ3 не было выявлено – 13,2% (9/68) ( $p > 0,05$ ). Поражение легких в пределах КТ4 было зарегистрировано значительно реже – 4,4% наблюдений (3/68) ( $p = 0,003$ ). Сравнительный анализ степени вирусного поражения легких по данным МСКТ ОГК в группе пациентов с конкретной нозологией респираторного заболевания не выявил взаимосвязи между этими показателями ( $p > 0,05$ ). Анализ данных МСКТ ОГК в динамике через 3–6 мес. после лечения выявил, что в большем числе наблюдений – 69,0% (29/42) ( $p < 0,001$ ) – имели место остаточные изменения в легких в виде фиброза и участков консолидации легочной ткани. Проведенный анализ частоты обострения

хронического респираторного заболевания у пациентов в течение 1–3 и 3–6 месяцев после COVID-19 показал, что у 43 из 68 чел. (63,2%) было выявлено обострение. При этом значительно преобладала частота обострения в течение 1–3 месяцев – 50% наблюдений (34/68) против частоты обострения в течение 3–6 мес. – 13,2% (9/68) ( $p < 0,001$ ). Только у пациентов с ХОБЛ и БА были получены статистически значимые различия в частоте обострения заболевания в срок 1–3 мес. и 3–6 мес. после COVID-19: 66,7% против 11,1% ( $p < 0,001$ ) и 66,7% против 16,7% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Наиболее часто в постковидном периоде (срок 1–12 мес.) у пациентов сохранялись жалобы на слабость, кашель и одышку различной степени выраженности – у 46 чел. (67,6%) ( $p < 0,05$ ), у 12 чел. (17,6%) отмечали повышение АД с гипертоническими кризами и у одного пациента (1,4%) развился острый коронарный синдром. Повторная госпитализация для легочной реабилитации потребовалась 28 чел. (42%).

### Выводы

1. В когорте пациентов с хроническими респираторными заболеваниями госпитализация по поводу COVID-19 потребовалась в 50,0% наблюдений, при этом не было выявлено взаимосвязи между нозологической формой хронического респираторного заболевания и потребностью в госпитализации по поводу COVID-19 ( $p > 0,05$ ).

2. В большинстве наблюдений (61,0%) ( $p < 0,05$ ) у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями течение COVID-19 осложнено вирусной пневмонией с поражением легких от 5 до 95%. Взаимосвязи между степенью вирусного поражения легких, частотой вирусной пневмонии и нозологией хронического респираторного заболевания не установлено ( $p > 0,05$ ).

3. Установлена высокая (63,2%) частота обострения хронического респираторного заболевания в течение от 1–3 мес. до 6 мес. после новой коронавирусной инфекции. При этом в 50,0% наблюдений выявлено обострение в течение 1–3 мес. по сравнению с частотой обострения в течение 6 мес. (13,2%) ( $p < 0,001$ ).

4. Доказано, что только у пациентов с ХОБЛ и БА имело место статистически значимое различие в частоте обострения заболевания в срок 1–3 мес. после новой коронавирусной инфекции: 66,7% против 11,1% ( $p < 0,001$ ) и 66,7% против 16,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

5. Установлено, что у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями наиболее часто в постковидном периоде (срок от 1 до 12 мес.) сохранялись жалобы на слабость, кашель, одышку различной степени выраженности – 67,6% ( $p < 0,05$ ) и в большем числе наблюдений – 69,0% ( $p < 0,001$ ) имели место остаточные изменения в легких в виде фиброза и участков консолидации легочной ткани

Эргешева Лейла Атаджановна, тел. + 7 (906) 760-23-15, e-mail: Lcniit@mail.ru

## ВНУТРИЛЕГОЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПАРАСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

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

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России

### Актуальность исследования

Для первичного туберкулеза характерно развитие параспецифических реакций, которые наблюдаются как у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), так и с заболеванием туберкулезом. В настоящее время наиболее часто выявляемой параспецифической реакцией является периферическая полиадения, отражающая иммунологический ответ организма на внедрение возбудителя. Применение МСКТ (мультиспиральной компьютерной томографии) органов грудной полости позволило выявлять минимальные специфические изменения, а также внутрилегочные лимфатические узлы, которые не являются признаком заболевания туберкулезом. Однако их визуализация у детей с ЛТИ позволяет в комплексе с другими данными обследования судить о состоянии иммунной реакции организма.

### Цель исследования

Определение частоты выявления внутрилегочных лимфатических узлов у детей с ЛТИ, характеристика специфической сенсibilизации организма детей с ЛТИ при наличии у них внутрилегочных лимфатических узлов по результатам оценки пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР (аллергеном туберкулезным рекомбинантным).

### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 65 историй болезни детей в возрасте 4–14 лет за 2020–2021 годы на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ № 3. Всем детям проведено комплексное обследование с применением внутрикожных иммунологических проб (Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР), рентгенологического исследования с использованием МСКТ органов грудной полости, лабораторного, бактериологического, молекулярно-генетического методов исследований. Было выделено две группы пациентов: 1-я группа – 33 ребенка с ЛТИ, 2-я группа (сравнения) – 32 ребенка с активным туберкулезом органов дыхания.

### Результаты исследования

Дети с ЛТИ были из установленного контакта с больным туберкулезом в 36,4% случаев, дети 2-й группы – в 50,0% случаев. Большинство детей обеих групп были вакцинированы против туберкулеза: 93,9% и 87,5% пациентов 1-й и 2 групп, поствакцинальный рубчик был сформирован у 77,4% ( $n = 31$ ) и

у 67,9% ( $n = 28$ ) привитых детей 1-й и 2-й групп соответственно. При проведении МСКТ органов грудной полости внутрилегочные лимфатические узлы были визуализированы у детей с ЛТИ в  $45,5 \pm 8,6\%$  случаев, у детей с активным туберкулезом реже – в  $21,9 \pm 7,3\%$  случаев ( $p < 0,05$ ). Обращало внимание, что у детей с ЛТИ при наличии внутрилегочных лимфатических узлов туберкулезный контакт был установлен в  $6,7 \pm 6,5\%$  случаев ( $n = 15$ ), тогда как при отсутствии их визуализации в 9 раз чаще – в  $61,1 \pm 11,5\%$  случаев ( $n = 18$ ). У пациентов 2-й группы при выявлении внутрилегочных лимфатических узлов контакт с больным туберкулезом имел место у 5 из 7 пациентов, при отсутствии их выявления – в  $48,0 \pm 10,0\%$  случаев ( $n = 25$ ).

Оценка туберкулиновой пробы у детей с ЛТИ при наличии внутрилегочных лимфатических узлов выявила гиперергическую чувствительность в  $6,7 \pm 6,5\%$  случаев ( $n = 15$ ), при отсутствии их визуализации – в  $22,2 \pm 9,8\%$  случаев ( $n = 18$ ). У пациентов 2-й группы при выявлении внутрилегочных лимфатических узлов гиперергическая чувствительность к туберкулину наблюдалась у 2 из 7 детей, при их отсутствии – в  $12,0 \pm 9,8\%$  случаев ( $n = 25$ ). Оценка результатов пробы с АТР выявила гиперергические результаты у детей с ЛТИ при наличии внутрилегочных лимфатических узлов – в  $13,3 \pm 8,8\%$  случаев ( $n = 15$ ), при их отсутствии более чем в два раза чаще – в  $33,3 \pm 11,1\%$  случаев ( $n = 18$ ). У детей 2-й группы при наличии внутрилегочных лимфатических узлов не было выявлено гиперергических реакций на АТР, при их отсутствии они наблюдались в  $44,0 \pm 9,9\%$  случаев ( $n = 25$ ).

### Выводы

1. Наличие внутрилегочных лимфатических узлов было более характерно для детей с латентной туберкулезной инфекцией, у которых они были визуализированы при проведении МСКТ органов грудной полости в  $45,5 \pm 8,6\%$  случаев, что было чаще, чем у детей с активным туберкулезом ( $21,9 \pm 7,3\%$  случаев,  $p < 0,05$ ).

2. У детей с ЛТИ при наличии внутрилегочных лимфатических узлов гиперергическая чувствительность на АТР наблюдалась в  $13,3 \pm 8,8\%$  случаев ( $n = 15$ ), при отсутствии внутрилегочных лимфатических узлов – в  $33,3 \pm 11,1\%$  случаев ( $n = 18$ ).

3. Развитие реакции внутрилегочной лимфатической системы способствует формированию более высокой резистентности организма к туберкулезной инфекции.

Яровая Юлия Анатольевна, тел. + 7 (812) 321-33-36, e-mail: Julia\_Yarovaya@mail.ru

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ

## ВЫЯВЛЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ОБРАЗЦАХ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ, ВЫВЕДЕННОГО ИЗ ОБРАЩЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

В.Г. Акимкин<sup>1</sup>, И.А. Храпунова<sup>1,2</sup>, С.А. Попов<sup>3</sup>, М.В. Альварес Фигероа<sup>1</sup>, В.А. Пузанов<sup>4</sup>

### Актуальность исследования

Мероприятия инфекционного контроля предполагают широкий спектр разнообразных клинико-лабораторных исследований. Исследование образцов с объектов окружающей среды на содержание микобактерий туберкулеза – *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ) – необходимо для оценки обсемененности зданий, сооружений и предметов, имевших в прошлом длительный контакт с инфекционным агентом, вследствие чего они могут контаминироваться и впоследствии служить источником туберкулезной инфекции. Для возможности использования территорий, на которых располагаются подобные объекты, применяют комплекс дезинфекционных мероприятий, эффективность которых, особенно в отношении образцов почвы и стен зданий с нарушенной целостностью, недостаточно изучена.

### Цель исследования

Оценить качество дезинфекционных мероприятий в отношении МБТ, проводимых на объектах внешней среды и подвергавшихся в прошлом контакту и длительной экспозиции с МБТ бактериовыделителей, путем сравнительного изучения образцов в смывах внешней среды до дезинфекционной обработки и после проведения дезинфекционных мероприятий.

### Материалы и методы исследования

Очевидно, что дизайн исследований предполагал работу с контрольными образцами, обозначающими границы аналитической чувствительности используемых методов, а также непосредственно с образцами внешней среды.

Объекты: три помещения площадью 35,5 м<sup>2</sup>, ранее (около 8 лет) отчужденные от санатория «Красная Роза» (г. Балашиха) – центра специализированной медицинской помощи больным внелегочными формами туберкулеза. Исследуемые материалы: смывы с поверхностей помещений (стены, потолки, полы и др.), в которых находился дезкамерный блок для обеззараживания

постельных принадлежностей и вещей больных туберкулезом, пробы грунта из прилегающей к обследуемой части здания территории. Образцы отбирали в соответствии с картографическими данными в количестве четырех образцов на помещение, а характеризующие объект внешней среды пробы грунта – три образца, всего 53 образца до обработки дезинфицирующими средствами. В ходе исследования готовили контрольные образцы, состоящие из проб внешней среды (грунта, смывов с поверхностей) с заведомо известным негативным содержанием МБТ и аналогичные 10 образцов с добавленными в лабораторных условиях различным количеством МБТ. Деконтаминацию и концентрацию, люминесцентную микроскопию, посев на плотные питательные среды проводили в соответствии с Приказом Минздрава России № 109, посев на жидкие питательные среды проводили в системе ВАСТЕС™ MGIT 960™ в соответствии с инструкцией производителя, исследование образцов для выявления ДНК *M. tuberculosis complex* производили методом ПЦР с индикацией результатов в реальном времени (набор реагентов «АмплиСенс® МТС-FL» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), контрольные образцы (10 образцов) готовили на основе образцов грунта и смывов, взятых из зон с заведомо отрицательным содержанием в них МБТ, и лабораторных штаммов *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv и *M. terrae* методом последовательных разведений с шагом 1:10 рабочей суспензии МБТ из начальной концентрации 100 микробных тел/мл. Смывы производили в систему сбора образцов SRK™ Envernonmental system (Copan).

Для оценки наличия МБТ проводили сравнительное изучение опытных образцов с контрольными, которые содержали от 20 до 400 микробных тел МБТ на 2 мл образца смывов и на 20 г грунта. Изготовление лабораторных контрольных образцов производили путем приготовления суспензии выросших в лабораторных условиях штаммов H<sub>37</sub>Rv в физрастворе,

<sup>1</sup> ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва.

<sup>2</sup> Институт профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра эпидемиологии современных технологий вакцинации, г. Москва.

<sup>3</sup> ГБУЗ Московской области «Мытищинская противотуберкулезная больница», г. Мытищи.

<sup>4</sup> ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

насыщенном смывами (более 6) с объектов окружающей среды, заведомо не содержащих МБТ. Контрольные образцы готовили методом последовательных разведений с шагом 1:10 рабочей суспензии МБТ из начальной концентрации 1000 микробных тел/мл.

В результате исследований методом люминесцентной микроскопии обработанных, декальцинированных и концентрированных 34 образцов из трех обследованных помещений (смывов со стен, потолков, окон, грунта – по 20 г) во всех контрольных образцах при концентрации КУМ 400 клеток/образец были определены единичные КУМ. В образцах, десятикратно менее нагруженных, все препараты были отрицательными, т. е. метод демонстрировал пределы способности люминесцентной микроскопии. В результате исследований образцов внешней среды на выявление ДНК *M. tuberculosis complex* молекулярно-генетическими методами в контрольных образцах (ПЦР-РВ) получены идентичные с микроскопией результаты – во всех образцах с концентрацией 200–400 клеток/образец были получены положительные результаты, при снижении концентрации в 10 раз ДНК *M. tuberculosis complex* обнаруживали в низкой концентрации. Таким образом, подобранная техника предварительной обработки качественно отличных образцов, включающих ингредиенты внешней среды, позволяла обнаруживать КУМ и ДНК (включая МБТ) в опытных образцах.

#### Результаты исследования

В результате исследований образцов внешней среды на выявление МБТ до обработки дезинфекционными средствами в 2 из 16 образцов внешней среды до обработки были обнаружены следовые количества ДНК МБТ методом ПЦР-РВ. Посевы не позволили получить рост культуры МБТ в силу более

быстрого роста нетуберкулезных микобактерий, которые были выявлены в обилии в образцах внешней среды методами люминесцентной микроскопии (полиморфные КУМ) и идентифицированы при исследовании полученных культур. После дезинфекционных мероприятий ни один из методов не выявил живых или целых клеток из числа кислотоустойчивых микроорганизмов бактериологическими методами, ПЦР в реальном времени также не выявила ДНК МБТ.

#### Заключение

1. В образцах внешней среды после проведения комплекса дезинфекционных мероприятий жизнеспособных МБТ, по итогам использования современных методов лабораторной диагностики с заданной чувствительностью, не обнаружено (наличие не исключено) всеми регламентированными методами люминесцентной микроскопией, ПЦР-РВ, культивированием на чувствительных жидких и стандартных плотных питательных средах. Примером качества полноты дезинфекционной обработки служит отрицательный результат роста любых микроорганизмов, в том числе индикаторных микобактерий – *M. terrae*.

2. Настоящая модель лабораторного контроля дезинфекционных мероприятий с использованием контрольных образцов и лабораторных штаммов *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv и *M. terrae* может быть использована с целью оценки бактериальной обсемененности различных объектов и грунта в очагах туберкулезной инфекции и, соответственно, после проведения специальных дезинфекционных мероприятий как в отношении зданий, так и в части оценки объектов окружающей среды и грунта.

Пузанов Владимир Алексеевич, тел. + 7 (903) 580-92-26, e-mail: PuzanovVA@dcli.ru

## ФОРМИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО КОМОРБИДНЫМ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМ ИНФЕКЦИЯМ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ (ПАНДЕМИИ COVID-19)

В.М. Коломиец, Н.А. Польшикова

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

#### Актуальность исследования

При появлении пандемий, как COVID-19, изучение клинико-эпидемиологических проявлений коморбидности в инфекционной патологии имеет практическое значение для разработки конкретных противоэпидемических мероприятий. Особенный интерес представляет формирование эпидемической ситуации (ЭС) по коморбидным социально-значимым инфекциям, прежде всего ВИЧ-ассоциированному туберкулезу (ВИЧ/ТБ), который развивается у 50–75% больных

ВИЧ-инфекцией и становится проблемой государственного масштаба [О.Б. Нечаева, 2021]. Эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в России остается напряженной [С.А. Стерликов с соавт., 2020]. Хотя регламентированный Правительством России уровень показателя заболеваемости ТБ к 2020 году (61,6 на 100 тыс. всего населения) достигнут, в экстремальных условиях (как пандемия COVID-19) ЭС может измениться из-за локдаунов, когда могут сократиться обследования на коморбидные инфекции [Л.И. Русакова и соавт., 2021].

### Цель исследования

Установить влияние пандемии COVID-19 на формирование эпидемической ситуации по коморбидной ВИЧ-инфекции в регионе.

### Материалы и методы исследования

Рассмотрены данные статистики Минздрава России за последние 5 лет, а также научные публикации и результаты собственных исследований в регионе. Проанализированы результаты современных эпидемиологических, лабораторно-инструментальных и статистических методов исследований.

### Результаты исследования и обсуждение

Заболеваемость ТБ, наиболее значимым из коморбидных инфекций, с 2017 по 2021 год продолжала снижаться с 33,92 до 12,04 на 100 тыс. населения, смертность – с 7,0 до 3,2 и болезненность – с 92,3 до 35,5 на 100 тыс. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции неоднозначна, заболеваемость составляла в последние годы 24,94, 26,0, 27,0, 26,0, а смертность – 11,0, 15,58 и 18,97 на 100 тыс. населения. При этом наибольшие колебания показателей характерны для заболеваемости детей и подростков, а также сельских жителей. Однако заболеваемость ВИЧ/ТБ как перед, так и в период пандемии остается такой же нестабильной, но с резким снижением в последний год пандемии: 1,42, 2,05, 1,07, 1,59, 0,63 на 100 тыс. населения.

При анализе наблюдаемых в течение 5 лет 5617 больных ТБ установлено, что различные заболевания, которые возможно

было рассматривать как приоритетные факторы риска, наблюдались у 25,45%, но из них ВИЧ-инфекция выявлена лишь у 7,83%. Частота же ВИЧ-инфекции как фактора риска возникновения ТБ постоянно повышалась: с 0,22% в начале пандемии она достигла 6,27%, но уже на спаде пандемии больные ВИЧ/ТБ составили лишь 1,45% из всех проходивших основной курс лечения. Необходимо отметить, что коморбидный ВИЧ/ТБ у женщин диагностирован (единичные случаи) лишь в период пандемии.

Эффективность лечения ВИЧ/ТБ и в до-, и в период пандемии значительно снизилась. Так, если клиническое излечение до пандемии достигнуто у 47,32%, то в период пандемии оно наблюдалось лишь у 25,87%. Коморбидный ВИЧ/ТБ наиболее часто протекал в форме генерализованного процесса (10,34%), внелегочного (5,73%) и диссеминированного ТБ легких (3,16%). При этом в период пандемии именно генерализованный ВИЧ/ТБ составил 80,24%, протекая с выраженными симптомами интоксикации, различными осложнениями, в том числе и у детей [В.М. Коломиец с соавт., 2021].

### Выводы

В условиях пандемии COVID-19 отмечается дальнейшее улучшение эпидемической ситуации по ТБ в отличие от коморбидной инфекции – ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

Коломиец Владислав Михайлович, тел. + 7 (961) 199-05-65, e-mail: vlacom@mail.ru

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОБРАЩЕНИЯ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НОВЫХ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ

И.В. Ноздреватых, О.В. Волкова

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

Медицинские отходы – это особая категория отходов, которые являются источником угрозы для всех, кто с ними соприкасается. В состав медицинских отходов могут входить вещества, которые представляют эпидемиологическую, экологическую, токсикологическую и радиационную опасность. Количество опасных медицинских отходов зависит от профиля медицинской организации, вида оказываемой медицинской помощи и структуры медицинской организации. Неправильная утилизация медицинских отходов может стать причиной инфицирования работников медицинских учреждений, пациентов и других людей, а также иметь экологические последствия.

С выходом в 2021 году новых санитарных правил – СанПиН 2.1.3684-21 – произошло изменение ряда требований к обра-

щению с медицинскими отходами в медицинских организациях. Новый документ уточняет, что к классу А – эпидемиологически неопасным отходам, приближенным по своему составу к твердым коммунальным, теперь относятся использованные средства личной гигиены и предметы ухода за больными неинфекционными заболеваниями. В соответствии с новой классификацией отходы лечебно-диагностических подразделений фтизиатрических стационаров и диспансеров, загрязненные мокротой пациентов, относятся к классу Б, а также отходы из микробиологических, клинико-диагностических лабораторий, фармацевтических и иммунобиологических производств, отходы от производства и хранения биомедицинских клеточных продуктов, непригодные живые вакцины при условии содержания в них возбудителей 3–4-й группы патогенности.



К классу В новый СанПиН относит отходы от деятельности, использующей генно-инженерно-модифицированные организмы в медицинских целях, отходы от производства лекарств и медицинских изделий, хранения биомедицинских клеточных продуктов, а также от использования возбудителей инфекционных заболеваний 1–2-й групп патогенности. Критерием опасности медицинских отходов класса В является инфицирование (возможность инфицирования) отходов микроорганизмами 1–2-й групп патогенности.

СанПиН 2.1.3684-21 изменил требования к хранению и утилизации медицинских отходов разных классов. Хранить необеззараженные отходы классов Б и В можно в течение 7 дней в холодильниках и в течение одного месяца – в морозильных камерах. В настоящее время допускается хранение отходов классов А, а также отходов класса Б, обеззараженные физическими методами с деструкцией, на оборудованных межкорпусных площадках, до последующего вывоза. Отходы класса В по-прежнему необходимо до момента вывоза хра-

нить в специальных подсобных помещениях, в которые нет доступа у посторонних лиц. В документе определена необходимость наличия у медицинской организации документов, которые подтверждают обеззараживание и вывоз медицинских отходов специализированными организациями, распланирован алгоритм действий сотрудников медицинских организаций при нарушении упаковки с медицинскими отходами, не подвергшимися обеззараживанию. Также новый СанПиН уточняет описание системы функционирования производственного контроля. Визуальная и документальная проверка соблюдения режимов обеззараживания касается не только медицинских отходов, но и спецодежды, и инвентаря для их накопления, транспортировки и утилизации.

С выходом новых санитарных правил система обращения с медицинскими отходами в медицинских организациях приняла более конкретный характер, повышающей эффективность противоэпидемической работы.

*Волкова Ольга Владимировна, тел. + 7 (909) 958-16-79, e-mail: VolkovaOV12@zdrav.mos.ru*

## ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МЕГАПОЛИСЕ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*И.В. Ноздреватых*

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

Одним из компонентов, характеризующих «индекс здоровья» населения, является уровень инфекционной заболеваемости, в формировании которого важную роль играют инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

ИСМП в определенной степени отражают качество медицинской помощи, являются одной из важнейших составляющих социального и экономического ущерба в практическом здравоохранении, т. к. утяжеляют течение основного заболевания, увеличивают длительность лечения и количество летальных исходов, приводят к возрастанию социально-экономических потерь.

Проведение модернизации московского здравоохранения в части оснащения дезинфицирующим и стерилизующим оборудованием нового поколения, технологического оборудования, в т. ч. по обеззараживанию воздушной среды, обеспечение санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в части укрепления материально-технической базы, поэтапного исключения человеческого фактора из этих мероприятий, оснащения учреждений медицинскими изделиями одноразового применения, использование индивидуальных комплектов для обработки новорожденных, одноразовых средств ухода за пациентами, разработка и внедрение СОПов,

обучение медицинского персонала и контроль за обеспечением эпидемиологической безопасности при оказании медицинской помощи способствовало снижению заболеваемости, связанной с оказанием медицинской помощи.

За последние 11 лет количество зарегистрированных случаев заболеваний ИСМП в г. Москве (по данным ф. № 2 Федерального статистического наблюдения) снизилось на 41,2% (2010 г. – 2136 сл., 2021 г. – 1255 сл.), что обусловлено недоучетом данной группы инфекций. В 2021 году снижение числа ИСМП обусловлено в основном снижением регистрации внутрибольничных пневмоний (в 3,8 раза), преимущественно вызванных вирусом SARS-CoV-2.

Эпидемический рост заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020–2021 годах отразился на структуре заболеваемости ИСМП. От 38,7 до 40,6% всей внутрибольничной заболеваемости в течение двух последних лет приходится на COVID-19, доля пневмоний составила 25,9% (2020 г.) – 14,9% (2021 г.).

Заболеваемость ИСМП регистрировали преимущественно в стационарах, перепрофилированных для лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), на их долю приходится 37,1–45,1% (2020–2021 гг.) всей регистрируемой

внутрибольничной заболеваемости. В 2021 году, по сравнению с 2020 годом, на 26,4% увеличился удельный вес ИСМП в учреждениях хирургического профиля. Снижается количество регистрируемых случаев ИСМП в акушерских стационарах и перинатальных центрах (5,5–4,9% в 2020–2021 гг. против 9,9% в 2019 г.), в амбулаторно-поликлинической сети (1,65–1,1% в 2020–2021 гг. против 7,3% в 2019 г.).

В течение двух последних лет послеоперационные гнойно-септические инфекции регистрируют преимущественно в хирургических стационарах и отделениях (2020–2021 гг. – 99,6% и 98,7% соответственно), а постинъекционные – в инфекционных и соматических и специализированных стационарах (2020–2021 гг. – 46,7% и 62,4% соответственно). Это свидетельствует о том, что профилактические и противоэпидемические мероприятия не являются системой непрерывного контроля, а в ряде случаев выполняют роль дежурных мероприятий.

За последние три года число постинъекционных инфекций сократилось в 1,6 раза, кишечных инфекций – в 1,7 раза, гнойно-септических инфекций (ГСИ) новорожденных и родильниц – в 1,6 раза и 2,6 раза соответственно. При этом регистрируется многократное превышение числа случаев внутриутробного инфицирования (ВУИ) над количеством учтенных ГСИ новорожденных (2021 г. – 5537 случаев ВУИ и 41 случай ГСИ новорожденных). В структуре ГСИ новорожденных в 2021 году преобладали локализованные формы инфекции (95,1%).

В современных условиях проблема ИСМП неразрывно связана с формированием и широким распространением госпитальных штаммов возбудителей ИСМП, обладающих широким

спектром устойчивости к антибиотикам и дезинфицирующим средствам. Интенсивное развитие и внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения обуславливает появление новых рисков и определяет необходимость совершенствования технологий, методов и средств профилактики и лечения ИСМП.

Основные усилия специалистов медицинских организаций (госпитальных эпидемиологов, клиницистов, микробиологов) должны быть направлены на:

- повышение уровня выявляемости и регистрации ИСМП,
- оценку структуры потребления пациентами антимикробных лекарственных средств,
- осуществление непрерывного контроля за соблюдением санитарно-противоэпидемического режима на всех этапах оказания медицинской помощи с оценкой санитарно-микробиологических показателей при исследовании объектов внутрибольничной среды каждого профильного отделения,
- снижения частоты выявления ведущих этиологически значимых возбудителей ИСМП, обладающих множественной резистентностью к антибиотикам,
- повышение комплаентности медицинского персонала соблюдению требований санитарно-противоэпидемического режима, в т. ч. правил и гигиены рук,
- повышение охвата прививками сотрудников медицинской организации,
- контроль за проведением обучения медицинских работников по специализированным программам в рамках непрерывного профессионального образования.

*Ноздревых Игорь Васильевич, тел. + 7 (916) 582-77-69, e-mail: nozdr27@yandex.ru*

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГРУППАХ РИСКА В СИБИРСКОМ И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ

*И.В. Павленок, И.Г. Фелькер, Н.В. Ставицкая*

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России*

### Введение

В последние годы, несмотря на пандемию COVID-19, в России удалось достичь заметного снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза. В 2021 году Россия была исключена из списка стран с высоким бременем туберкулеза, хотя и осталась в перечне стран с высокой заболеваемостью сочетанной патологией ТБ/ВИЧ и туберкулезом с МЛУ МБТ. На фоне улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в стране, Сибирский (СФО) и Дальневосточный федеральные округа (ДФО) остаются наиболее неблагоприятными по многим показателям. Фтизиатрическое сообщество во всем мире признает необходимость раннего выявления пациентов с ак-

тивным туберкулезом для своевременного начала терапии, а также лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) – для проведения химиопрофилактики (ХП).

### Цель исследования

Учитывая неблагоприятную эпидемическую обстановку в регионах СФО и ДФО поставлена цель – проанализировать распространенность ЛТИ и качество проведения ХП в указанных регионах.

### Материалы и методы исследования

Проанализированы данные отчетных форм № 8 «О заболеваниях активным туберкулезом» и № 33 «Сведения о больных туберкулезом», а также дополнительно собраны данные об

обследовании взрослых и детей из IV группы диспансерного наблюдения (ГДН) и детей из VIA ГДН пробами с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в 2021 году.

### Результаты исследования и обсуждение

По итогам 2021 года в СФО доля обследованных пробой с АТР от подлежащих составила среди детей от 0–7 лет всего 3,4%, 8–14 лет – 85,2%, 15–17 лет – 74%. Мы видим, что детей в возрасте до 7 лет обследуют недостаточно, а именно в этой возрастной категории регистрируют наиболее высокую долю положительных результатов пробы с АТР: 8,5% – в СФО, 4,7% – в ДФО. При этом среди всех впервые выявленных больных туберкулезом детей доля данной возрастной группы составляет 40% в СФО и 33% в ДФО. Обращает на себя внимание несоответствие числа детей с положительным результатом пробы с АТР и числа детей, подлежащих ХП. В ряде регионов число подлежащих ХП в 10–30 раз меньше числа лиц с положительным результатом АТР (Республика Хакасия, Алтайский край, Новосибирская область, Республика Саха, Приморский край, Магаданская и Сахалинская области, Еврейская автономная область и Чукотский автономный округ).

Распространенность ЛТИ среди детей из IVA ГДН значительно выше, чем в общей популяции детей, обследованных пробой с АТР. В субъектах СФО и ДФО доля обследованных детских контингентов из очагов туберкулезной инфекции достаточно высокая, за исключением Республики Хакасия, где доля обследованных детей от числа контингентов составила только 39,3%. Кратность обследования 2 раза в год хуже всего соблюдается в Республике Хакасия (19,1%), Камчатском крае (38,8%), Хабаровском крае (41,9%), Магаданской области (43,2%) и Иркутской области (43,4%). На этом фоне в 2021 году зарегистрирован рост заболеваемости детей из IVA ГДН как в СФО, так и в ДФО при достаточно высоком охвате профилактическим лечением, что свидетельствует о некачественно проводимой профилактике.

Сопоставив заболеваемость взрослых контингентов из IV ГДН в СФО и ДФО, а также отношение числа контактных лиц, взятых на учет, к числу бактериовыделителей можно отметить, что наиболее благоприятная ситуация в Красноярском крае, Иркутской и Омской областях, а также в Забайкальском крае и Магаданской области. В этих субъектах при отношении числа контактных к числу бактериовыделителей более 6 регистрируют относительно невысокий показатель заболеваемости из IV ГДН (от 0 до 147,7 на 100 тыс. соответствующих контингентов). Наиболее тревожная ситуация отмечается в Республике Тыва и Чукотском автономном округе, где при небольшом числе контактных лиц (4,43 и 2,0 соответственно) регистрируют

очень высокую заболеваемость из данной группы риска (987,8 и 2515,7 соответственно). Анализ дополнительно собранных данных показал, что в некоторых регионах обследование взрослых контактных лиц пробами с АТР в 2021 году вообще не проводили (Алтайский край), или обследовано менее 40% контингентов, состоящих в IV ГДН – это Новосибирская и Кемеровская области и Хабаровский край. При этом долю обследованных 2 раза в год (менее 50% от всех обследованных) регистрировали в 3 регионах СФО (Красноярский край, Новосибирская и Томская области) и 5 регионах ДФО (Республика Бурятия, Забайкальский край, Хабаровский край, Сахалинская область и Еврейская автономная область). Последующее сопоставление охвата ХП и заболеваемости взрослых контактных лиц показало, что наиболее неблагоприятна ситуация в Республике Бурятия, Хабаровском крае, Еврейской автономной области и Чукотском автономном округе, где охват ХП составил менее 75%. В регионах, где заболеваемость высока, несмотря на высокий охват ХП (Республика Тыва, Кемеровская, Новосибирская и Сахалинская области, Камчатский и Приморский край, Чукотский автономный округ), стоит предполагать низкое качество проведения ХП.

### Заключение

Существующие формы статистической отчетности не позволяют достоверно оценить распространенность ЛТИ и эффективность проводимых профилактических мероприятий как у взрослых, так и у детей, в связи с чем существует острая потребность разработки и внедрения дополнительной формы годовой отчетности по ЛТИ для субъектов СФО и ДФО. Во многих регионах регистрируют недостаточный охват тестированием на ЛТИ как взрослых, так и детей из групп риска, как следствие этого – недостаточный охват химиопрофилактикой и в результате – неблагоприятную на протяжении многих лет эпидемическую обстановку по туберкулезу. В большинстве регионов распространенность ЛТИ как среди взрослого, так и среди детского населения коррелирует с охватом иммунологическим тестированием и качеством проводимой химиопрофилактики. В сложившихся условиях снижение распространенности туберкулеза в регионах СФО и ДФО возможно лишь при условии организации эффективного скрининга и химиопрофилактики.

*Ирина Геннадьевна Фелькер, тел. + 7 (923) 150-56-91, e-mail: felkeririna.nniit@gmail.com*

## АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2010–2021 ГОДЫ

Л.Г. Тарасова<sup>1,2</sup>, Н.А. Попова<sup>1</sup>, Т.Н. Давыдова<sup>1</sup>, М.Х. Сайфулин<sup>1</sup>

С 2000 года уровень рождаемости в России начал повышаться и к 2013 году стал сопоставим с уровнем рождаемости в развитых странах. Соотношение численности детей в возрасте от 0 до 14 лет к числу подростков (15–17 лет) в регионе в 2010 году составило 4,8, в 2011-м – 5,0, в 2012-м – 5,4, в 2013-м – 5,9, в 2014 г. – 6,4, в 2015-м – 6,7, в 2016-м – 6,9, в 2017-м – 6,9, в 2018-м – 6,7, в 2019-м – 6,4, в 2020-м – 6,1, в 2021-м – 6,0. Таким образом, в Астраханской области (АО) вплоть до 2016 года наблюдали рост численности детей от 0 до 14 лет на фоне снижения численности подросткового населения, а затем начался плавный подъем последней.

В связи с тем, что численность подростков в Астраханской области примерно в 5–6 раз меньше, чем детей в возрасте от 0 до 14 лет, то ожидаемо, что динамика заболеваемости детей, заболевших туберкулезом в возрасте от 0 до 17 лет в большей степени зависит от числа заболевших в возрасте от 0 до 14 лет. Соответственно, кривая заболеваемости туберкулезом в АО в 2010–2021 годах детей от 0 до 17 лет ( в 2010 г. – 39,5, в 2011 г. – 38,6, в 2012 г. – 37,8, в 2013 г. – 33,1, в 2014 г. – 40,6, в 2015 г. – 51,7, в 2016 г. – 69,0, в 2017 г. – 32,5, в 2018 г. – 25,2, в 2019 г. – 24,1, в 2020 г. – 22,0, в 2021 г. – 16,7 на 100 тыс. населения) идет практически параллельно с кривой заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет (в 2010 г. – 34,2, в 2011 г. – 35,5, в 2012 г. – 23,8, в 2013 г. – 28,0, в 2014 г. – 37,0, в 2015 г. – 49,7, в 2016 г. – 68,4, в 2017 г. – 29,5, в 2018 г. – 21,3, в 2019 г. – 20,8, в 2020 г. – 20,7, в 2021 г. – 14,4 на 100 тыс. населения).

Подавляющее большинство детей младшего возраста (от 0 до 14 лет) инфицируются МБТ и заболевают туберкулезом вследствие контакта со взрослыми больными. Учитывая, что от момента инфицирования и/или контакта должно пройти какое-то время, то логично ожидать рост заболеваемости у детей не одновременно с ростом его среди взрослого населения, а с некоторой задержкой, примерно на 6–12 мес. При обращении к уровню заболеваемости туберкулезом в Астраханской области видно, что отмечался его подъем в 2012 году (в 2010 г. – 89,5, в 2011 г. – 93,8, в 2012 г. – 105,5, в 2013 г. – 98,1, в 2014 г. – 94,3, в 2015 г. – 104,6, в 2016 г. – 96,3, в 2017 г. – 90,0, в 2018 г. – 72,0, в 2019 г. – 78,2, в 2020 г. – 60,1, в 2021 г. – 54,8 на 100 тыс. населения), что и привело к росту заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет в 2013 году на 17,6%. Сочетание высокой заболеваемости взрослого населения с высокой распространенностью туберкулеза, которая за период 2012–

2015 годов снизилась только на 9,4% (в 2010 г. – 251,3, в 2011 г. – 263,3, в 2012 г. – 256,0, в 2013 г. – 241,4, в 2014 г. – 236,4, в 2015 г. – 232,3, в 2016 г. – 229,4, в 2017 г. – 186,3, в 2018 г. – 128,3, в 2019 г. – 114,4, в 2020 г. – 92,9, в 2021 г. – 88,8 на 100 тыс. населения), способствовало подъему детской заболеваемости в данный временной промежуток.

Необходимо отметить, что с 2015 года в Астраханской области стал широко применяться метод КТ при обследовании детей из групп риска по заболеванию туберкулезом, что привело к выявлению значительного числа пациентов с малыми формами туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, а также с остаточными изменениями после него в виде кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах, которые ранее не могли быть обнаружены вследствие «предела возможностей метода обследования».

Подростки, в отличие от детей младшего возраста, имеют большой круг общения. Для них характерны высокая социальная активность и, вследствие характерных для них анатомо-физиологических особенностей, быстрое прогрессирование заболевания. У детей подросткового возраста (от 15 до 17 лет) произошел резкий скачок заболеваемости (на 129,2%) в 2012 году (по сравнению с предшествующим, 2011 годом) на фоне роста общей заболеваемости туберкулезом в Астраханской области на 12,5% (в 2010 г. – 65,6, в 2011 г. – 53,8, в 2012 г. – 123,3, в 2013 г. – 60,7, в 2014 г. – 63,3, в 2015 г. – 63,6, в 2016 г. – 57,2, в 2017 г. – 53,0, в 2018 г. – 50,7, в 2019 г. – 45,4, в 2020 г. – 12,4, в 2021 г. – 30,7 на 100 тыс. населения). В следующем году однако их число уменьшилось более чем в 2 раза (с 39 человек до 18), и более роста заболеваемости среди подростков не наблюдали, что ассоциируется с адекватным уровнем как профилактики туберкулеза, так и обследования на туберкулез подросткового населения в АО.

В 2020 году произошло снижение заболеваемости подростков на 72,7%, которая затем, в 2021-м, выросла на 59,6% (с четырех до одиннадцати человек в абсолютных цифрах). В то же время, если сравнивать данный показатель за 2019 и 2021 годы, то фактически наблюдается сохранение тенденции к снижению уровня заболеваемости детей в возрасте от 15 до 17 лет, возникшей с 2015 года (снижение с 2019 до 2021 года на 47,9%). Учитывая некоторое снижение числа плановых осмотров на туберкулез в 2020 году вследствие возникновения различных ограничений в связи с эпидситуацией по новой

<sup>1</sup> ГБУЗ Астраханской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Астрахань.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

коронавирусной инфекции, возможно, имело место некоторое недовыявление в это время подростков, больных туберкулезом.

Таким образом, в настоящее время заболеваемость туберкулезом детей в Астраханской области продолжает превышать таковую как по Южному федеральному округу, так и по Российской Федерации (в России заболеваемость туберкулезом в 2021 году детей в возрасте от 0 до 14 лет составляла 6,7 на 100 тыс., от 15 до 17 лет – 12,2 на 100 тыс., в ЮФО – от 0 до 14 лет – 6,5 на 100 тыс., от 15 до 17 лет – 14,5 на 100 тыс.). Однако

сохраняется четкая тенденция к снижению данного показателя как среди детей в возрасте от 0 до 14 лет, так и среди подростков. При анализе заболеваемости туберкулезом детей и подростков в Астраханской области за период 2010–2021 годов за 22 года выявлено снижение ее уровня на 53,1% среди подростков, на 57,7% – среди детей в возрасте от 0 до 17 лет и на 57,9% – в возрасте от 0 до 14 лет. За последние 3 года заболеваемость туберкулезом среди детей от 0 до 14 лет уменьшилась на 30,8%, 15–17 лет – на 47,9%, что свидетельствует об улучшении эпидемиологической ситуации в регионе.

*Тарасова Людмила Геннадиевна, тел. + 7 (927) 560-08-37, e-mail: tarasova\_lg@list.ru*

## ВОПРОСЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ СРЕДИ ДЕТЕЙ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ

*Л.Н. Хамчиева<sup>1,2</sup>, М.Э. Лозовская<sup>1</sup>, И.А. Божков<sup>2</sup>*

### Введение

В настоящее время дети с инвалидностью от различных причин составляют значимую группу населения. Так, к февралю 2022 года численность детей-инвалидов в Санкт-Петербурге составила 22 934 человека. По совокупности социальных и медицинских факторов дети с инвалидностью могут иметь повышенный риск заболевания туберкулезом, однако специальных подходов к профилактике и выявлению заболевания у них не разработано. Вместе с тем наблюдают случаи поздней диагностики и тяжелого течения туберкулеза, так как возможности контроля над туберкулезной инфекцией у детей с инвалидностью ограничены. Существуют и проблемы в назначении им противотуберкулезных препаратов (ПТП).

### Цель исследования

Проанализировать особенности течения туберкулезной инфекции, локальных форм туберкулеза, переносимость ПТП у детей с инвалидностью по сопутствующим заболеваниям/состояниям. Дать комплексную оценку профилактическим мероприятиям, направленным на предупреждение туберкулеза у несовершеннолетних с инвалидностью.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 123 ребенка-инвалида в возрасте от 1 года до 17 лет, среди них 1-я группа – 40 детей, наблюдавшихся на уровне специализированной (фтизиатрической) медицинской помощи, и 2-я группа – 83 ребенка, наблюдавшихся на уровне первичной медико-санитарной помощи. В 1-ю группу вошли все дети с инвалидностью, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» и состоящие на диспансерном наблюдении в СПб ГБУЗ «ПТД № 5» в 2019–2021 годах. Дети 1-й группы ( $n = 40$ ) были разделены на 3 подгруппы: 1А группа – лица

с активными формами туберкулеза (5 чел. – 12,5%), 1Б группа – лица с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) с положительной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (18 чел. – 45%), 1В группа – лица с отрицательным тестом с АТР (17 чел. – 42,5%, в т. ч. 16 инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) по пробе Манту с 2 ТЕ и один – с осложнением на вакцинацию БЦЖ (БЦЖ-остит). У детей 1-й группы были изучены медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у), контрольные карты диспансерного наблюдения (форма № 030/у), карты профилактических прививок (форма № 063/у), обследование и наблюдение проводились лично. Группа 2 ( $n = 83$ ) сформирована методом случайной выборки из детей-инвалидов, наблюдающихся в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 118». У этих детей изучены карты профилактических прививок с целью определения регулярности иммунодиагностики и оценки охватов иммунизацией БЦЖ-М. Статистическая обработка данных в виде абсолютных величин проведена в программе Excel (Microsoft Office) 2007 с помощью описательной статистики и  $t$ -критерия Стьюдента.

### Результаты исследования

Все дети 1А группы, с локальными формами туберкулеза ( $n = 5$ ) были из очагов туберкулезной инфекции: двое имели контакт с больными туберкулезом с МЛУ МБТ, один – контакт с больным туберкулезом с ШЛУ МБТ и двое – контакт с больным туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ) возбудителя. На фоне лечения нежелательные явления (НЯ) наблюдали у трех из пяти пациентов. Регулярность при массовой иммунодиагностике до заболевания соблюдали у всех детей, однако у одного ребенка отсутствовала информация о пробе с АТР.

В 1Б группе (ЛТИ,  $n = 18$ ) туберкулезный контакт в прошлом имел место у одного ребенка. Превентивное лечение получили

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», г. Санкт-Петербург.

10 человек, 7 отказались от лечения, у одного оно отменено в связи с плохой переносимостью ПТП. На фоне лечения НЯ отмечены у двух детей. Снижение пробы с АТР после превентивной ХТ произошло у 9 пациентов; среднее значение папулы при пробе с АТР снизилось с  $11,0 \pm 3,1$  мм до  $6,6 \pm 4,1$  мм ( $p > 0,05$ ). Регулярность массовой иммунодиагностики среди детей данной группы соблюдена у 6 человек (33,3%). Обследование методами Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) как альтернативными пробой с АТР использовано в условиях общей лечебной сети у двух (11,1%) человек. Отсутствие реакции на пробу с АТР, в сравнении с тестами IGRA, отмечено у одного ребенка с ЛТИ и болезнью Гоше.

Среди детей 1В группы, инфицированных с отрицательной пробой с АТР ( $n = 17$ ), иммунодиагностика была регулярной в семи (41,2%) случаях. У 10 (58,9%) детей регулярность скрининга нарушена в связи с отказом родителей, а также сложностью привлечения на обследование в поликлиники. Родители трех (17,6%) детей предпочли обследование методами IGRA-тестов по причине кожных и аллергических заболеваний.

Специфическая профилактика с помощью вакцинации БЦЖ не была проведена одному ребенку из 1А группы (перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, В23 по МКБ-10) и одному ребенку из 3-й группы (ВИЧ-инфекция), все остальные дети иммунизированы БЦЖ-М, среди них – 32 ребенка (84,2%) в родильном доме и 6 (15,8%) – в условиях общей лечебной сети.

При оценке медицинской документации детей-инвалидов 2-й группы, наблюдаемых на уровне первичной медико-сани-

тарной помощи ( $n = 83$ ), установлено: регулярность иммунодиагностики соблюдена только у 39,8% детей, включая тесты *in vitro*. Причинами нерегулярной иммунодиагностики являлись: отказы от внутрикожных проб в пользу методов *in vitro* – 32,4%, противопоказанность внутрикожных тестов – 24,1%, сложность в привлечении к обследованию – 20,5%. По проведенному анализу выявлено подозрение на инфицирование у шести чел. (7,2%), из них привлечено на обследование в ПТД двое детей, четверо – отказались от обследования. Иммунизацией БЦЖ-М в родильном доме охвачено 78,3% детей, при снятии противопоказаний вакцинированы в общей лечебной сети 13,4%, остались не охвачены вакцинацией по причине медицинских отводов и отказов – 8,3%.

### Выводы

У детей с инвалидностью отмечается высокая частота нерегулярной иммунодиагностики и отказов родителей от превентивного лечения. Вместе с тем наличие туберкулезных контактов с больными туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ (3 из 5 заболевших), плохая переносимость химиотерапии у этих детей требуют более пристального внимания к ним с целью профилактики туберкулеза и индивидуализации лечения. Поскольку в поле зрения фтизиатра попадает только небольшая часть нуждающихся детей-инвалидов, возникает необходимость контроля у них иммунодиагностики на уровне учреждений первичной медико-социальной помощи. Детям с противопоказаниями к проведению кожных проб целесообразно обеспечить плановую иммунодиагностику тестами IGRA.

*Хамчиева Лейла Николаевна, тел. +7 (911) 029-88-60, e-mail: khamchieva@yandex.ru*

## СИСТЕМА ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОФИЛЯ

*Е.Л. Христофорова, И.В. Ноздреватых*

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

Вероятность заноса инфекционных заболеваний в учреждения туберкулезного профиля, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, крайне высока. Это объясняется тем, что именно в противотуберкулезных учреждениях концентрируются больные с отягощенным эпидемиологическим анамнезом: с ослабленным иммунитетом, медицинскими отводами от профилактических прививок, нарушениями обмена веществ, которые существенно повышают риск заражения инфекционными болезнями как на этапе госпитализации в стационар (занос), так и в ходе оказания медицинской помощи (внутрибольничная инфекция). Поэтому в учреждениях туберкулезного профиля должны быть созданы все условия по предотвращению заноса и распространения инфекции в отделениях.

При создании системы противоэпидемических мероприятий необходимо учитывать принципы основного лечебного процесса в противотуберкулезных учреждениях, на который оказывают влияние специфика заболевания туберкулезом, особенности функционирования подразделений, длительность пребывания в стационаре, а также клинические проявления и течение туберкулезной инфекции у пациентов.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 противоэпидемический режим в учреждениях туберкулезного профиля, кроме уже существующих мероприятий, дополняется рядом новых и имеет следующие особенности.

Прием пациентов осуществляется через приемно-смотровые одно-двухместные боксы обзорного прием-

ного отделения с нагрузкой в течение суток. Не ранее чем за 48 часов до плановой госпитализации пациент должен пройти обследование методом ПЦР на SARS-CoV-2 и предоставить результаты тестирования при поступлении в стационар. В приемно-смотровом боксе в день поступления повторно проводится взятие мазка из полости носа и ротоглотки у пациента для обнаружения SARS-CoV-2 методом ПЦР или экспресс-тестом, определяющим антиген вируса. После получения отрицательных результатов обследования на COVID-19 пациент переводится в отделение.

В отделении пациент размещается в палате вместимостью не более чем на две койки. Для ограничения контактов выполнение процедур и питание пациентов осуществляется в палатах. При контакте с другими пациентами и сотрудниками медицинской организации пациенты должны соблюдать масочный режим. Выписка из стационара осуществляется после получения отрицательного результата лабораторного обследования на COVID-19 методом ПЦР, взятого за день до выписки. Запрещаются посещения пациентов родственниками. Ограничиваются посещения стационарных медицинских организаций другими лицами, не имеющими отношения к получению или оказанию медицинской помощи. Особое внимание уделяется дезинфекции критических объектов: дверных ручек, спинок кроватей, выключателей и др. Увеличивается кратность проведения уборок: текущая дезинфекция критических объектов проводится каждые два часа. В качестве дезинфектантов используются средства, обладающие туберкулоцидной активностью, активные также в отношении новой коронавирусной инфекции COVID-19: хлорсодержащие и кислородсодержащие соединения, проводится контроль концентрации рабочих растворов с помощью тест-индикаторов. Для обеззараживания воздуха

используются бактерицидные облучатели открытого (в отсутствии пациентов) и закрытого типа и установки импульсного УФ-облучения «Альфа», обеспечивается соблюдение температурного режима, режима проветривания помещений.

К работе в противотуберкулезном учреждении допускаются только здоровые лица, прошедшие медицинское обследование и вакцинированные в рамках Национального календаря профилактических прививок. Не допускаются до работы сотрудники с признаками респираторных, гнойничковых и других инфекционных заболеваний. Обеспечивается соблюдение персоналом правил личной гигиены, гигиенической обработки рук, использования средств индивидуальной защиты. Проводится ежедневная двукратная термометрия и опрос о состоянии здоровья перед допуском на рабочие места и в течение рабочего дня. Прием пищи сотрудниками осуществляется в специально выделенном помещении по графику, исключая одновременное нахождение двух и более лиц в одном помещении. После каждого приема пищи осуществляется 15-минутное проветривание помещения. Среди наиболее эффективных средств выявления сотрудников, заболевших новой коронавирусной инфекцией, следует считать проведение дополнительных лабораторных исследований методом ПЦР перед выходом на работу из отпуска, после болезни и возвращения из командировок.

Несмотря на имеющиеся особенности функционирования противотуберкулезного стационара, общие принципы инфекционного контроля и противоэпидемической защиты имеют схожие черты с аналогичными мероприятиями в медицинских учреждениях соматического и инфекционного профиля, в ряде случаев могут дополнять друг друга и тем самым повышать эффективность профилактической работы.

*Христофорова Елена Леонидовна, тел. + 7 (905) 137-73-40, e-mail: celene@yandex.ru*

## МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТАТОЧНЫМИ ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПОСЛЕ СНЯТИЯ С ДИСПАНСЕРНОГО УЧЕТА В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ ДИСПАНСЕРЕ

*А.Ю. Черников, Д.Д. Полянский, С.Н. Новикова, Ю.И. Лебедев*

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России*

### Цель исследования

Изучить результаты обследования пациентов с посттуберкулезными изменениями в легких после снятия с учета в противотуберкулезном диспансере.

### Материалы и методы исследования

За период с 2016 по 2018 год в противотуберкулезном диспансере были сняты с учета 189 человек в возрасте 18–80 лет по окончании срока наблюдения. Все пациенты переданы

в поликлиники по месту жительства. Всего было: мужчин – 121 (64%), женщин – 68 (36%). Средний возраст пациентов – 43,6 ± 6,8 года. Среди них не имели работы 116 чел. (61,4%), пенсионерами были 9 чел. (4,8%), работали 64 чел. (33,8%). С большими остаточными изменениями в легких наблюдался 101 чел. (53,4%), с малыми остаточными изменениями – 88 (46,6%). Изучали результаты дальнейшего обследования в общей лечебной сети. Анализировали медицинские карты

пациентов в поликлиниках общей лечебной сети и в поликлинике противотуберкулезного диспансера, данные флюорокартотек, а также результаты опроса некоторых пациентов, в котором им предлагалось объяснить причину их посещения противотуберкулезного диспансера (ПТД) после снятия с учета в специализированной медицинской организации. Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы SPSS 16.0. Вычислялись вероятность события  $P$ , 95%-ный доверительный интервал для вероятности события  $I\beta$ , коэффициент сопряженности Пирсона  $\chi^2$ , вероятность ошибки  $p$ .

### Результаты исследования

Все пациенты по окончании срока наблюдения были направлены в территориальную поликлинику с передачей выписного эпикриза участковому терапевту. Установлено, что флюорографическое обследование два раза в год в течение трех лет после снятия с учета прошел 51 человек ( $27,0 \pm 6,2\%$ ), один раз в год – 118 ( $62,4 \pm 6,4\%$ ), не проходили флюорографическое обследование – 9 ( $4,8 \pm 5,6\%$ ). 11 ( $5,8 \pm 5,7\%$ ) человек переменили место жительства и уехали в другой город. В территориальной поликлинике исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии методом микроскопии окраской по Цилю-Нильсену проведено один раз в год 53 ( $28 \pm 6,2\%$ ) пациентам. Иммунологическое исследование с применением внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным не проводили. Выявлено, что 80 ( $42,3 \pm 6,1\%$ ) человек хотя бы один раз обращались в ПТД самостоятельно и 14 ( $7,4 \pm 5,8\%$ ) – по направлению участкового терапевта. Также 71 ( $37,6 \pm 6,4\%$ ) пациент обращался в поликлинику ПТД ежегодно на протяжении трех лет. Среди пациентов с большими остаточными изменениями в легких чаще отмечалось посещение диспансера – 82 ( $81,2 \pm 8,4\%$ ), чем среди пациентов с малыми остаточными изменениями – 12 ( $13,6 \pm 9,2\%$ ) ( $p = 0,348$ ). Всем обратившимся в специализированную медицинскую организацию назначали также исследование мокроты методами люминесцентной микроскопии, посева и полимеразно-цепной реакции для выявления микобактерии туберкулеза или ее ДНК. Одновременно назначали внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. При опросе 94 пациентов, ранее снятых с учета и вновь обратившихся в ПТД, установлено, что причинами обращения называют следующие положения: направил участковый терапевт – 14 человек ( $14,9 \pm 7,6\%$ ), в ПТД лучше и качественно оценивают рентгенологическую динамику – 72 ( $76,6 \pm 8,4\%$ ), в ПТД можно получить

полный набор исследований на выявление рецидива туберкулеза – 90 ( $95,7 \pm 7,2\%$ ), привычный и доброжелательный медицинский персонал – 61 ( $64,9 \pm 8,4\%$ ), короткий лист ожидания приема врача – 49 ( $52,1 \pm 8,6\%$ ), отсутствие заинтересованности участковой службы территориальной поликлиники в решении проблем пациента – 22 ( $23,4 \pm 7,9\%$ ). Выявлены рецидивы туберкулеза у 4 ( $4,3 \pm 7,3\%$ ) человек с большими остаточными изменениями, причем все рецидивы выявлены и подтверждены в ПТД. Среди лиц с малыми остаточными изменениями рецидива заболевания не установлено. Также следует отметить, что 94 пациента с посттуберкулезными изменениями в легких при обращении в ПТД имели коморбидную патологию органов дыхания: обострение хронического бронхита – 63 ( $67,0 \pm 8,4\%$ ), хроническую обструктивную болезнь легких – 37 ( $39,3 \pm 8,4\%$ ), пневмонию – 17 ( $18,1 \pm 7,8\%$ ), бронхиальную астму – 4 ( $4,3 \pm 7,3\%$ ). У двух ( $2,1 \pm 7,3\%$ ) пациентов заподозрен рак легкого, и они были направлены в онкологический диспансер. Все пациенты с данной патологией получили консультативную помощь врача-пульмонолога противотуберкулезного диспансера.

### Выводы

После снятия с учета только 27% пациентов проходят флюорографическое обследование два раза в год. В общей лечебной сети лишь 28% пациентов проводили исследование мокроты для выявления кислотоустойчивых микобактерий и практически не проводили иммунологическое исследование с помощью внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. 42,3% пациентов предпочли обратиться вновь в противотуберкулезное учреждение, считая, что здесь можно получить полный набор исследований на выявление рецидива туберкулеза. Также эти пациенты смогли получить консультативную помощь врача-пульмонолога по поводу коморбидной пульмонологической патологии. Полученные данные свидетельствуют о возможности и необходимости организовать в противотуберкулезном учреждении диспансерное наблюдение лиц, снятых с учета по окончании срока наблюдения, при их официальном согласии. В условиях снижения заболеваемости туберкулеза введение аналога существовавшей ранее седьмой группы учета могло бы привести к снижению риска позднего выявления рецидива туберкулеза, росту удовлетворенности населения качеством получаемой медицинской помощи и налаживанию в диспансере всестороннего пульмонологического обследования и лечения.

Черников Александр Юрьевич, тел. + 7 (903) 876-35-88, e-mail: ale-cherny@yandex.ru





## Сергей Анатольевич Скрябин

13.01.1960 – 03.01.2023

3 января 2023 года после продолжительной болезни безвременно ушел из жизни доцент и заведующий учебной частью кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ветеран боевых действий, полковник внутренней службы в отставке Сергей Анатольевич Скрябин.

Сергей Анатольевич родился 13 января 1960 года в г. Чусовом Пермской области. В 1983 году он окончил Пермский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело», где с 1983 по 1986 год работал преподавателем кафедры патологической анатомии; в 1986 году Сергей Анатольевич прошел первичную специализацию по специальности «фтизиатрия».

В 1986–1996 годах С.А. Скрябин проходил службу в органах внутренних дел на должностях врача-фтизиатра исправительно-трудового учреждения г. Перми, старшего инспектора-фтизиатра УВД Пермской области.

В 1999–2000 годах Сергей Анатольевич принимал активное участие в контртеррористической операции на Северном Кавказе. Имел статус ветерана боевых действий. С 1997 по 2007 год служил в МВД России в должностях главного фтизиатра МВД России, заместителя начальника Медицинского управления МВД России. В 2003 году Сергей Анатольевич Скрябин защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Противотуберкулезная работа среди личного состава МВД России».

После увольнения из органов внутренних дел С.А. Скрябин с 2007 года работал доцентом кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ученое звание доцента присвоено в 2013 году), с 2018 года заведовал учебной частью кафедры.

С 1998 года С.А. Скрябин являлся членом Российского общества фтизиатров, с 2013-го – членом Московского общества фтизиатров, участвовал в подготовке и проведении заседаний, конференций и Всероссийских съездов фтизиатров.

С 1997 по 2003 год Сергей Анатольевич принимал активное личное участие в разработке нормативных и инструктивных документов Минздрава и МВД России, участвовал в подготовке Федерального закона № 77-ФЗ от 2001 года «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», постановления Правительства Российской Федерации № 892 2001 года.

Сорок лет своей жизни Сергей Анатольевич был неразрывно связан с организацией здравоохранения и последипломным образованием врачей. За время работы на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Скрябин С.А. подготовил ряд методических и учебных пособий для практических занятий и лекций. Сергей Анатольевич принимал непосредственное участие в сопровождении проекта «Московский врач».

За свою трудовую деятельность Сергей Анатольевич был неоднократно отмечен наградами различного уровня: имеет государственную награду – медаль «За отличие в охране общественного порядка», благодарность Президента России и Верховного Главнокомандующего ВС России В.В. Путина (2000 г.), две почетные грамоты министра МВД России (2000, 2002 гг.), десять ведомственных медалей и почетных нагрудных знаков, почетную грамоту ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (2010 г.), грамоту Департамента тыла МВД России (2014 г.). Отмечен наградами общественных организаций МВД и ВС России.

Высокая личная вовлеченность и организованность, чуткость и скромность, исполнительность и усердие в работе Сергея Анатольевича снискали уважение не только всех преподавателей кафедры, но и его слушателей – фтизиатров Москвы и других регионов России.

**Светлая память о Сергее Анатольевиче навсегда останется в наших сердцах.**

*Коллектив кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,  
коллектив ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,  
правление Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров»,  
редакционная коллегия журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания»  
выражают глубокие соболезнования членам семьи и близким  
Сергея Анатольевича Скрябина*

## ИСПРАВЛЕНИЕ

В опубликованную в № 3 журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания» за 2022 год статью А.Г. Комарова с соавт. «Эпидемиологический мониторинг больных коронавирусной инфекцией на основании современных молекулярно-биологических методов исследования в 2021–2022 гг. в мегаполисе» по техническим причинам не был включен абзац:

**Источники финансирования. Работа выполнена в рамках реализации программы ДЗМ «Научное обеспечение столичного здравоохранения на 2020–2022 гг.».**

Редакция приносит авторам извинения.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЁЗ И СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»

Редакция просит авторов при подготовке статьи для размещения в журнале «Туберкулёз и социально значимые заболевания» соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

2. Статья должна быть напечатана через 2 интервала с шириной полей 2,5 см, без переносов.

3. В выходных данных указываются:

- название работы;
- инициалы и фамилии авторов;
- название учреждения и подразделения (института, филиала, кафедры, отдела, лаборатории), в котором выполнена работа;
- город;
- страна.

4. Заглавие статьи должно быть сформулировано возможно кратко, но без сокращений (на русском и английском языках).

5. Согласно требованиям ВАК, для публикации в журнале необходимо представлять сведения о каждом авторе:

- фамилия, имя, отчество;
- должность;
- полный почтовый служебный адрес и e-mail;
- номер служебного телефона и факса.

6. Статья должна быть подписана всеми авторами.

7. Материал статьи (кроме лекций, обзоров, кратких сообщений) должен быть изложен в определенной последовательности с выделением разделов:

- введение, в котором кратко освещены содержание вопроса (возможно, со ссылкой на литературные источники), цель и задачи исследования;
- материалы и методы. Излагать методики исследования следует без подробного описания, если они общеприняты (со ссылкой на автора), но с указанием модификаций, если они введены автором, необходимо точно описать применяемые воздействия: их вид, дозы, температуру, силу тока, длительность и т.д., должны быть указаны все элементы лечебного комплекса;
- результаты и обсуждение (необходима статистическая обработка результатов);
- выводы или заключение;
- список литературы;
- резюме, ключевые слова (на русском и английском языках).

8. Таблицы должны быть компактными, иметь название, их «шапка» должна соответствовать содержанию граф. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (\*, \*\* и т. п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

9. Математические и химические формулы должны быть четко вписаны с указанием на полях букв (русские, латинские,

греческие) алфавита, а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из шрифта.

10. В тексте не допускаются сокращения, кроме единиц измерения, которые следует давать только в соответствии с системой единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т. п.)

11. Подписанные подписи, названия таблиц и их содержание желательно дублировать на английском языке.

12. К статье может быть приложено необходимое для понимания текста количество рисунков (графиков).

12.1 Фотографии, рисунки (графики) должны быть в файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG (максимального качества), PNG, AI, EPS. Размер иллюстраций должен быть максимально большим:

• для одиночных портретов и т.п. – не менее 500 x 700 пикс (4,5 x 6 см на 300dpi);

• для групповых портретов и иллюстраций с мелкими деталями – не менее 1000 x 1300 пикс (9 x 12 см на 300dpi).

• микрофотографии и фотографии рентгенограмм должны быть размером не менее 500 x 700 пикселей (4,5 x 6 см на 300dpi).

**НЕ ДОПУСКАЕТСЯ** использование любых форматов программы Corel Draw – cdr, cdx и т.д. (необходимо пересохранять в форматы TIFF, JPEG, AI, EPS и т.п.)

**Все указанное в п.12.1 относится и к иллюстрациям, интегрированным в документы Word, Excel.**

13. Список литературы прилагается к статье на отдельном листе. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со

списком литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:

• для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;

• для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания;

• для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год.

14. К статье (исключая лекции, обзоры и краткие сообщения) должно быть приложено резюме на русском (до 15 строк) и английском языках. Оформление резюме: инициалы, фамилия автора, название статьи, текст, ключевые слова.

15. Статья должна быть тщательно выверена автором.

16. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.

17. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

18. Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

19. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.

# РИФАПЕКС

Антибиотик с высокой степенью эффективности и длительным действием<sup>4</sup>



- Высокая концентрация внутри клеток<sup>4</sup>
- Длительный период полувыведения<sup>4</sup>
- Бактерицидное действие<sup>1</sup>

**Патогенетический подход к профилактике туберкулеза<sup>3</sup>**  
**Рекомендован ВОЗ и РОФ для профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ и лечения латентной туберкулезной инфекции.<sup>1,2,3,4</sup>**

- Входит в режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза<sup>3,4</sup>
- Прием 2-3 раза в неделю<sup>1</sup>
- Формирует приверженность к терапии<sup>2,4</sup>
- Меньшая Гепатотоксичность<sup>2</sup>
- Рекомендуется с 12 лет<sup>1</sup>
- Уменьшает период профилактики<sup>5</sup>:  
 $[H]^* + [Rp]^* \times 30 \text{ д.} = [H]^* \times 270 \text{ д.}$

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Список литературы:

- Инструкция по применению лекарственного препарата Рифапекс, утвержденная МЗ РФ
- Латентная туберкулезная инфекция. Рекомендации ВОЗ. 2018 г. В сравнении с МНН Рифампицин.
- Рекомендации РОФ «Туберкулез у взрослых», 2022
- По сравнению с рифампицином. Самойлова А. Г., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. «Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования» II Туберкулез и болезни лёгких. - 2018. -Т. 96, № 12.-С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61.
- Swindells et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis// the New England journal of Medicine. 2019 Mar 14;380(11):1001-1011.doi:10.1056

Реклама

 **акрихин**  
Люди заботятся о Людях

# ТиграТест SARS-CoV-2

для оценки  
клеточного  
иммунитета  
к SARS-CoV-2

Дополняет картину  
иммунного ответа  
при COVID-19



## Почему важно оценивать Т-клеточный иммунитет

- Выявление Т-клеток дополняет оценку уровня антител в комплексной оценке иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2<sup>1</sup>
- Т-клетки широко продуцируются в ответ на инфекцию и вакцинацию<sup>2</sup>
- Ответ Т-клеток устойчив до 15 месяцев, в отличие от антител, склонных к быстрому снижению<sup>3,4</sup>
- Т-клеточный иммунитет может остановить развитие тяжелого заболевания при повторном воздействии возбудителя<sup>5</sup>

## Оценку Т-клеточного иммунитета рекомендуется проводить следующим категориям лиц:

- Лицам, перенесшим COVID-19, в крови которых SARS-CoV-2-специфичные антитела класса G (IgG) не определяются
- Лицам с потребностью в комплексной оценке адаптивного иммунитета совместно с выявлением антител для получения информации о состоятельности как Т-клеточного, так и гуморального иммунных ответов
- Лицам после вакцинации\* с целью оценки поствакцинального Т-клеточного иммунитета

1. Dan et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science, 05 FEB 2021, Vol. 371, Issue 6529, DOI: 10.1126/science.abf4063 (Дэн и др. Иммунологическую память к SARS-CoV-2 оценивают в течение 8 месяцев после заражения. Наука, 05 ФЕВ 2021, Том. 371, выпуск 6529, DOI: 10.1126/science.abf4063). 2. Потерлев и соавт. Оценка Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2 у переболевших и вакцинированных против COVID-19 лиц с помощью ELISPOT набора ТиграТест® SARS-CoV-2. БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;21(3):178-192. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-178-192> 3. Marcotte, et al. (2021) «Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection», bioRxiv preprint, Doi: 10.1101/2021.10.08.463699, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.10.08.463699v1> (Маркотт и др. (2021) «Иммунитет к SARS-CoV-2 до 15 месяцев после заражения», препринт bioRxiv, Doi: 10.1101/2021.10.08.463699, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.10.08.463699v1>) 4. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Jennifer M. Dan, Jose Mateus et al. Science, 05 FEB 2021, Vol. 371, Issue 6529, DOI: 10.1126/science.abf4063 (Иммунологическую память к SARS-CoV-2 оценивают в течение 8 месяцев после заражения. Дженифер М. Дэн, Хосе Матеус и др. Наука, 05 ФЕВ 2021, Том. 371, выпуск 6529, DOI: 10.1126/science.abf4063) 5. Sekine et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. Cell. 2020 Oct 1;183(1):158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017. (Секин и др. Надежный Т-клеточный иммунитет у выздоравливающих лиц с бессимптомным или легким течением COVID-19. Клетка. 2020 1 октября; 183(1):158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.)

\* Двумя компонентами вакцины Гам-Ковид-Вак (Спутник V)

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

«ТиграТест® SARS-CoV-2» Тест на высвобождение интерферона гамма *in vitro* для определения в крови Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены вируса SARS-CoV-2 по ТУ 21.20.23-001-89761464-2020  
РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ от 12 июля 2022 года №РЗН 2022/17724.