



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



ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ РАБОТА В МЕГАПОЛИСЕ: ОБЪЕМ, ЗАТРАТЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Материалы V Ежегодной конференции московских фтизиатров

В соответствии с распоряжениями Департамента здравоохранения города Москвы от 04.09.2017 № 945-р и № 1026-р ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели 14–15 сентября 2017 года V Ежегодную конференцию московских фтизиатров «Профилактическая противотуберкулезная работа в мегаполисе: объем, затраты, эффективность», целью которой было дальнейшее совершенствование работы противотуберкулезных учреждений города Москвы.

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

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

Редакционная коллегия

ВЫЯВЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

ВЛИЯНИЕ ИММУНОРЕПАРАНТА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

зовались в большинстве (59,8%) случаев одиночными пневмонийными полостями мелких и средних размеров.

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

Результаты исследования

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

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

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

Заключение

Использование дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ

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

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

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

Е.М. Жукова, Е.П. Мышкова

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

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

Результаты исследования

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

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

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

В I группе клапанная бронхоблокация проведена в трех случаях, показаний к оперативному лечению у больных этой группы не было. Из ранее получавших курсы химиотерапии (II группа) 5 больных были подготовлены к клапанной брон-

хоблокации (в среднем через 3,8 мес. лечения), 5 – к хирургическому лечению (в среднем через 5,2 мес.). Выполнены одна пульмонэктомия, три резекционных вмешательства и одна – торакопластика.

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

Заключение

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

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

СКРИНИНГОВЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ТУБЕРКУЛЕЗ В ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИАСКИНТЕСТА®

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

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

Актуальность исследования

Пациенты психоневрологических учреждений составляют группу риска по заболеванию туберкулезом. Основным методом выявления патологии у этих больных остается флюорографическое обследование. Метод исследования мокроты у нетранспортабельных больных не информативен. Число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом психического расстройства, обратившихся за консультативно-лечебной помощью в России в 2015 году, составило 258,0 на 100 тыс. Обсуждая больных, находящихся под постоянным врачебным контролем, и представляя последствия возможной вспышки туберкулеза в психиатрических стационарах, следует говорить не только о раннем выявлении заболевания,

но и о его профилактике. Эти возможности сегодня могут быть реализованы с использованием кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении – АТР).

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

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

Результаты и обсуждение

Обследовано 785 пациентов ПС и 3125 получателей социальных услуг ПНИ, а также 126 сотрудников ПС и 387 сотрудников ПНИ. Мужчин было 61,2%, женщин – 38,8%. Лица старше 50 лет составили среди мужчин 68,1%, среди женщин – 35,0%. Среди сотрудников мужчин было 171 ($6,3 \pm 0,4\%$), в том числе старше 50 лет – 95 ($5,2 \pm 0,5\%$), женщин – 342 ($19,9 \pm 0,5\%$), в том числе старше 50 лет – 158 ($16,6 \pm 0,6\%$). Положительные пробы отмечены у 53,1% больных ПС и 41,7% пациентов ПНИ. Нетранспортабельные больные с положительными пробами составили в ПС более 70%, в ПНИ – более 55%. Положительные пробы среди сотрудников ПС отмечены у 22,3%, среди

сотрудников ПНИ – у 23,3%. Доля сомнительных проб у больных ПС и пациентов ПНИ составила соответственно 5,4% и 17,2%. Таким образом, распространение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди больных психиатрической больницы составило 58,5%, среди пациентов ПНИ – 58,8%. У сотрудников ПС ЛТИ выявлена в 58,5%, у сотрудников ПНИ – в 58,8%. В ходе углубленного обследования лиц с положительными и сомнительными результатами кожных проб с АТР у 111 ($2,5 \pm 0,3\%$) пациентов были выявлены локальные изменения в легочной ткани, при этом у 63 чел. ($1,4 \pm 0,3\%$) был диагностирован активный туберкулез. Доля нетранспортабельных больных с активным туберкулезом составила $49,2 \pm 1,8\%$. У 30 чел. ($0,7 \pm 0,3\%$) выявлено бактериовыделение, при этом у 7 чел. ($0,2 \pm 0,15\%$) – множественная лекарственная устойчивость МБТ. Превентивное лечение проведено 473 больным ПС и 894 пациентам ПНИ. Динамика проб была следующей: у больных ПС гиперергические пробы до лечения наблюдались у 196 чел., после химиотерапии – у 169, положительные – у 277 и у 249 чел. соответственно. Среди пациентов ПНИ гиперергические пробы до лечения отмечены у 344 чел., после – у 298, положительные – у 550 и 496 чел. соответственно. Статистический анализ не показал достоверного снижения интенсивности кожных проб с АТР после курса превентивной химиотерапии. Вместе с тем при наблюдении за пациентами в течение двух лет среди получивших курс лечения не отмечено случаев заболевания туберкулезом.

Выводы

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

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

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

А.В. Захаров¹, А.Э. Эргешов², А.Л. Хохлов³, О.Ю. Соснина¹, Н.Н. Кокурина¹

Введение

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

33 (14,9%), 156 (70,6%) и 32 больных (14,5%). Проведены бактериологические исследования 537 клинических изолятов, полученных от больных I группы и 1291 – от больных II группы.

Результаты исследования и обсуждение

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

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

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

¹ ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Ярославль.

² ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва.

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России».

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

Выводы

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

2. Наличие у 32,8% больных I группы и 71,1% II группы ригидных и фиброзных деструкций требует определения свое-

временных показаний к оперативному лечению с учетом спектра ЛУ МБТ.

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

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

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

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

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

Введение

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

¹ ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Ярославль.

² ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва.

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России».

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

Результаты исследования и обсуждение

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

Бактерицидное действие наночастиц на изоляты возбудителя II группы наблюдали в $41,7 \pm 0,6\%$, бактериостатическое – в $31,8 \pm 0,6\%$, отсутствие подавления – в $26,5 \pm 0,6\%$. Бактерицидное действие при концентрации наночастиц 5 мкг/мл

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

Выводы

1. Наночастицы серебра оказывают подавляющее действие на лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя туберкулеза *in vitro*. Бактерицидное действие изолированных наночастиц *in vitro* на штаммы МБТ с устойчивостью к изониазиду (изоляты I группы) составило 48,1%, на МБТ с МЛУ (изоляты II группы) – 41,7%.
2. Сочетанное применение наночастиц с изониазидом обеспечило прирост бактерицидной активности на изоляты I группы на 17,2%, на изоляты II группы – на 18,0%.
3. Установлено дозозависимое действие наночастиц серебра. Максимальная активность как в изолированном варианте, так и в сочетании с изониазидом отмечалась при концентрации наночастиц 5 мкг/мл.

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

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ

Н.В. Золотова, В.В. Стрельцов, Г.В. Баранова, А.А. Ахтямова
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

В последние годы во фтизиатрии формируется мультидисциплинарная модель туберкулеза легких и обосновывается необходимость внедрения в клиническую практику психологического сопровождения противотуберкулезной терапии. В организации подобного сопровождения важны не только стандартные подходы, связанные с повышением приверженности к лечению, нивелированием психологических последствий стресса заболевания и т.п. Эффективными в условиях фтизиа-

трического стационара являются и новые подходы, предусматривающие психологическое воздействие на терапевтические мишени, специфичные для личности больного туберкулезом. Подобные модели психологического сопровождения ориентированы не только на повышение результативности фармакотерапии, но и на профилактику рецидивов заболевания.

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

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

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

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

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

2. **Судейская позиция** детерминирована обостренным отношением пациентов к морально-этическим аспектам взаимоотношений и субъективным восприятием себя как носителя социально одобряемых стандартов поведения; проявляется

в возмущенно-категоричных и нетерпимых суждениях об окружающих по самым многообразным поводам. Очевидно, что социальное окружение потенциально является неиссякаемым источником для осуждающих реакций, что поддерживает высокий уровень психоэмоционального напряжения у пациентов.

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

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

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

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

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

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

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

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

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

Цель исследования

Оценить эффективность молекулярно-генетических методов при исследовании операционного материала.

Материалы и методы исследования

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

Результаты исследования

В 85 из 157 осадков диагностического материала (54,1%) с помощью люминесцентной микроскопии были обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы, в 94 (59,9%) образцах с помощью «АмплиТуб-РВ» выявлены последовательности,

специфичные для *M. tuberculosis complex*, в 86 (54,8%) определена ЛЧ МБТ, и лишь в 15 (9,6%) был обнаружен рост микобактерий.

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

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

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

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

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

Заключение

Применение молекулярно-генетических методов в комплексной лабораторной диагностике туберкулеза при исследовании

операционного материала позволило повысить частоту этиологического подтверждения диагноза заболевания в 8,5 раза по сравнению с культуральным методом.

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

ПЕРВЫЕ ИТОГИ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АДЬЮВАНТНОГО ПРЕПАРАТА ЭТОКСИДОЛ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

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

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

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

Комплексное действие этоксида и его фармакодинамические способности нивелировать различные нежелательные эффекты противотуберкулезных средств (применяемых длительными курсами) и влиять на существенные патогенетические факторы (сопутствующие заболевания у пациентов, включая алкогольную болезнь и иммунодепрессивные состояния) очевидным образом представляют собой значимую перспективу для адьювантного применения данного препарата в

лечении туберкулеза. В свою очередь в начале в своем пилотном исследовании мы прежде всего сфокусировали внимание на изучении гепатопротекторного действия этоксида.

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

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

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

Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова

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

Актуальность исследования

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

Обследовано 113 впервые выявленных больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом ПТД. В зависимости от возраста пациенты были распределены на три группы. В I группу включены 33 пациента в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $22,9 \pm 0,7$ года). II группу составили 46 больных в возрасте от 31 до 50 лет (средний возраст – $45,6 \pm 1,2$ года), III группу – 34 человека в возрасте старше 60 лет (средний возраст $67,3 \pm 1,1$ года). Во всех группах основной клинической формой был инфильтративный туберкулез легких и пациенты были идентичны по тяжести и распространенности патологического процесса. У всех пациентов проводили определение суммарных антител (IgG, IgM, IgA) к *M. tuberculosis* в сыворотке

крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением набора реагентов «АТ-Туб-Бест-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Количественный учет результатов реакции ИФА оценивали на планшетном иммуноферментном анализаторе марки Stat Fax 4200 (ООО «Медика Продакт», г. Пермь) при длине волны 450 нм и выражали в единицах оптической плотности (ОП).

Результаты исследования

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

Выводы

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

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

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

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

Микроскопию мокроты проводили из осадка обработанного материала с окраской по Цилю-Нельсену. Посевы мокроты осуществлялись на две плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена и Финна II) и жидкую среду с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960. Лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена

непрямым методом и с использованием системы BACTEC™ MGIT™ 960. По спектру ЛУ МБТ пациенты распределились следующим образом: чувствительные ко всем препаратам – 52,2% (47 из 90 обследованных) больных в I группе и 71,2% (366 из 514 обследованных) – во II, с ЛУ к Н и/или другим препаратам (кроме R и H + R) – 14,5% (13 чел.) в I группе и 15,4% (79 чел.) – во II, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – 33,3% (30 чел.) в I группе и 13,4% (69 из 514) – во II. Среди больных I группы чувствительность МБТ ко всем ПТП встречалась реже (52,2%), чем среди пациентов II группы (71,2%, $p < 0,01$), а МЛУ МБТ определялась чаще (33,3%), чем во II группе (13,4%, $p < 0,01$).

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

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

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

Результаты исследования

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

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

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

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

Дополнительно изучены рецидивы у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (всего – 17 больных). Чаще всего рецидивы возникали через 2–3 года после регистрации нового случая – 41,2% (7 чел.), у 23,5% (4 чел.) развитие рецидива отмечено через 4 года, у 17,6% (3 чел.) рецидив установлен в

течение первого года, в 17,6% (3 чел.) случаев до развития рецидива прошло более 5 лет. У подавляющего большинства – 76,5% (13 из 17 больных) – при регистрации нового случая МБТ были чувствительны ко всем препаратам, и лишь у 23,5% (4 чел.) была выявлена первичная МЛУ.

Выводы

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

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

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

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

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

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

М.Г. Кузина

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

Актуальность исследования

Патоморфологическая диагностика, прежде всего дифференциальная диагностика микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), и туберкулеза крайне затруднительна. Это связано с тем, что дополнительные методы исследования операционно-биопсийного и ау-

топсийного материала, применяемые патоморфологами при выявлении гранулематозно-некротического воспаления, позволяют отнести возбудителя либо к группе кислотоустойчивых бактерий (гистобактериоскопия по Цилю-Нельсену), либо к роду *Mycobacterium* (иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами против *M. tuberculosis*). Эти

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

Результаты исследования и обсуждение

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

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

дифференциально-диагностическим признаком, но позволяют рекомендовать провести дополнительные бактериологические методы исследования для исключения МБ.

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

Выводы

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

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

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

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

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность исследования

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

Цель исследования

Определение клинко-эпидемиологических особенностей коинфекции ВИЧ/туберкулез.

Материалы и методы исследования

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

Результаты исследования

Анализ эпидемиологических данных показал, что возрастной состав пациентов во всех трех группах был приблизительно одинаковый. Основная масса больных находилась в возрастном интервале 40–59 лет. Социальные факторы проживания пациентов остались стабильными. Жители города составляли среди больных I, II и III группы 57%, 61% и 59%,

соответственно. Среднее и среднее специальное образование имели 65% пациентов I группы, во II и III группах – 62% и 63% соответственно, высшее и незаконченное высшее – 4%, 3% и 2% больных соответственно. Около 30% пациентов в каждой группе имели начальное или незаконченное среднее образование. Не имели семьи 53% пациентов I группы, 48% – II и 49% – III группы. Необходимо отметить, что во всех группах часто встречалась вредная привычка – курение (более 86%).

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

Таким образом, социальные, клинические и эпидемиологические характеристики больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез

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

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

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

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

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность исследования

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

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

Обследовано 150 чел.: 50 здоровых лиц (контрольная группа) и 100 больных с коинфекцией первичного инфильтративного туберкулеза (без деструкции легочной ткани и при

сохранении лекарственной чувствительности возбудителя) и ВИЧ-инфекции в стадии 4А у лиц, не получавших антиретровирусную терапию (основная группа). Из исследования исключены больные с ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б и диссеминированным туберкулезом, а также пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, нарушение функции печени, почек, онкологические процессы) и хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения.

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

Результаты исследования

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

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

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

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

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

Стандартной процедурой обследования больных ВИЧ-инфекцией является определение иммунного статуса, в частности, уровня $CD4^+$ -лимфоцитов. Было установлено уменьшение содержания $CD4^+$ -лимфоцитов у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез почти в пять раз по сравнению со здоровыми лицами (в среднем $233,3 \pm 13,9$ и $988,2 \pm 23,4$ кл/мм³ соответственно).

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

Выводы

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

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

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

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

Т.И. Морозова, Т.Ю. Салина

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

Актуальность исследования

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 183 пациента (мужчин – 121, женщин – 62) с впервые выявленным активным туберкулезом легких, постоянно проживающих на территории Саратовской области. Возраст обследованных – от 25 до 46 лет. В зависимости от результатов ВИЧ-статуса больные были распределены на две группы. Первую группу составили 54 пациента с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В данной группе среди клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный туберкулез легких – 46 (85,2%), у 6 (11,1%) человек был зарегистрирован диссеминированный туберкулез легких и у 2 (3,7%) пациентов – генерализованный туберкулез с одновременным поражением легких и периферических лимфатических узлов. У всех пациентов этой группы была установлена поздняя стадия ВИЧ-инфекции: 4Б – у 47 (87%), 4В – у 5 (9,3%), 5 – у 2 чел. (3,7%). Вторую группу составили 129 больных туберкулезом легких с ВИЧ-отрицательным статусом. Эта группа сопоставима с I группой по полу, возрасту и клиническим формам туберкулеза. Преобладающей формой туберкулеза также являлся инфильтративный туберкулез легких (92 чел. – 71,3%), реже встречался диссеминированный туберкулез легких

(24 чел. – 18,6%), другие формы туберкулеза регистрировались в единичных случаях (13 чел. – 10,1%). Всем пациентам до начала антибактериальной терапии проводили исследование мокроты и определение лекарственной устойчивости МБТ к препаратам I и II ряда методом абсолютных концентраций при посеве на твердые питательные среды.

Результаты исследования

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

Выводы

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

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

ОКАЗАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ДЕТЕЙ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова

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

Актуальность исследования

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

Результаты исследования

За последние три года в Саратовской области показатель заболеваемости детского населения туберкулезом составлял в среднем 7,5 на 100 тыс., что в 1,7 раза меньше, чем десять лет назад (в среднем 12,4 на 100 тыс.). Смертности от туберкулеза детей не отмечали с 1999 г., что отражает качественно проводимые профилактические мероприятия, которые включают иммунопрофилактику (вакцинация и ревакцинация БЦЖ) и превентивное лечение в группах риска. Согласно данным эпидемиологического мониторинга, охват вакцинацией новорожденных в родильных домах в последние три года в среднем составлял 88,2%, по снятию медицинских противопоказаний допрививалось в детских поликлиниках 10,0% детей. Всего было вакцинировано БЦЖ около 98,2% детей. Десять лет назад вакцинация новорожденных составляла в среднем 91,6%, допрививалось 8,0%. Число привитых в 2004–2006 гг. в среднем составляло 99,6%. Среди медицинских отводов от иммунопрофилактики в 2014–2016 гг. 28,7% случаев составляли дети с перинатальной патологией ЦНС, что в 1,4 раза меньше, чем десять лет назад. В последние годы среди новорожденных, не получивших прививку БЦЖ в родильном доме, в 25 раз, по сравнению с 2004–2006 гг., увеличилось число лиц, не привитых в связи с отказом родителей от вакцинации (2014–2016 гг. – 12,8%; 2004–2006 гг. – 0,5%). Охват детей ревакцинацией в

7 лет составлял в последние три года в среднем 97,1%, а десятилетие назад – 95,4% от числа запланированных на прививку лиц. За последние три года наблюдения осложнения на вакцинацию БЦЖ были зарегистрированы у 12 детей (в среднем 0,015% к числу привитых), при этом в восьми случаях были диагностированы холодные абсцессы. Десять лет назад осложнения сформировались у 22 детей (у каждого второго – лимфадениты), что составило 0,035% к числу привитых. В последние годы число пациентов с осложнениями на прививку БЦЖ уменьшилось в 2,3 раза. В настоящее время в структуре осложнений преобладают холодные абсцессы, а поствакцинальные лимфадениты отсутствуют.

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

Заключение

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

осуществляется полноценно, что отражается на показателях заболеваемости и на отсутствии смертности среди детского

населения области, на снижении числа детей с осложнениями на вакцинацию БЦЖ.

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

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

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

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

Актуальность исследования

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

проведено определение типа ацетилирования методом ПЦР-РВ (ООО «Синтол» Россия).

Результаты исследования

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

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

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России

Актуальность исследования

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

Основную группу (ОГ) составили 85 больных туберкулезом в возрасте 0–3 лет, пациентов туберкулезного отделения Детской инфекционной больницы № 3 г. Санкт-Петербурга в 2012–2016 гг. Группа сравнения (ГС) включала 110 детей такого же

возраста, лечившихся в отделении в 2001–2005 гг. Применяли общепринятые во фтизиатрии методы обследования.

Результаты исследования

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

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

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

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

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

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

Проанализировано лечение у 54 детей ОГ. Среди них у 18 чел. имели место распространенные и осложненные формы туберкулеза, а у 36 детей – ограниченные и неосложненные формы. Лечение проводили на основе I, III и IV стандартных ре-

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

Выводы

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

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

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

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

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

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

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

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

Противорецидивные курсы двумя-тремя противотуберкулезными препаратами проводились 10 детям.

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

Результаты исследования

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

Методом ПЦР исследование проводилось у 56 пациентов (32 чел. в I группе, 24 чел. во II группе). ДНК МБТ в резецированных участках обнаружена в 39 случаях (70%). Разницы между группами в частоте обнаружения ДНК МБТ не получено (23 из 32 чел., или 72%, и 16 из 24 чел., или 67%). Количество

ДНК было достаточным для постановки тестов на лекарственную чувствительность (ЛЧ) к изониазиду и рифампицину у 27 из 39 чел. (69%), из них в 30% случаев (8 из 27 чел.) – в сочетании с препаратами резервного ряда. У 12 из 39 (31%) пациентов недостаточное количество ДНК не позволило провести исследование ЛЧ. Определение ЛЧ молекулярно-генетическими методами было возможным у 56% больных I группы (18 из 32 чел.) и 37,5% II группы (9 из 24 чел.) ($p > 0,05$).

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

Выводы

1. В целом МБТ в операционном материале хотя бы одним методом были обнаружены в 75% случаев; методом люминесцентной микроскопии – 27%, в системе BACTEC™ MGIT™ 960 – 3%, методом ПЦР – 70%.
2. Исследование лекарственной чувствительности МБТ у больных с положительным результатом ПЦР проведено в 69% случаев, у 31% больных количество ДНК было недостаточным для постановки теста на лекарственную чувствительность.
3. По результатам тестов на лекарственную чувствительность МБТ из операционного материала чувствительность сохранена ко всем препаратам у 20% больных, выявлена устойчивость у 27%, в т.ч. МЛУ – у 20%.
4. Данные о лекарственной устойчивости МБТ, полученные при исследовании операционного материала, позволили скорректировать схему лечения у 10 из 60 чел. (17%).

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