



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

Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Tuberculosis and socially significant diseases

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

2023. – T.11 – №4 (44)

Туберкулёз и социально значимые заболевания

Научно-практический журнал

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Иванова Д.А.**, д.м.н. (Москва, Россия)

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

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

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

Гёзалов Октai, медицинский специалист Европейского регионального бюро ВОЗ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кравченко А.Ф., д.м.н., профессор (Республика Саха (Якутия)); **Малыхина Т.И.**, к.м.н. (Белгород, Россия);

Морозова Т.И., д.м.н., профессор (Саратов, Россия); **Скорняков С.Н.**, д.м.н., профессор (Екатеринбург, Россия);

Шилова М.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: **Иванова Д.А.**

Tuberculosis and socially significant diseases

Scientific and practical journal

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

DEPUTY CHIEF EDITOR: **Ivanova D.A.**, MD (Moscow, Russia)

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

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

Belevsky A.S., MD, Professor (Moscow, Russia); **Gezalov Oktai**, Medical Officer at WHO Regional Office for Europe;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malysheva T.I., Candidate of medical sciences (Belgorod, Russia); **Morozova T.I.**, MD, Professor (Saratov, Russia);

Skornyakov S.N., MD, Professor (Ekaterinburg, Russia); **Shilova M.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR: **Ivanova D.A.**

Номер свидетельства: ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

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

Зав. редакцией – Дудина А.Г., тел. +7 (916) 972-37-76; e-mail: mostubjournal@mail.ru

Ответственный за выпуск – Иванова Д.А.

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

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

Журнал предназначен для специалистов в области медицинской и фармацевтической деятельности

Языки: русский, английский

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

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

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

Все права защищены.

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

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ**

- 4 Применение цифровых геоинформационных технологий в планировании, организации и контроле практической работы врача фтизиатрической службы
О.Н. Браженко, Д.Ю. Богородский, В.А. Борискин, А.И. Лощакова
- 14 Организация лабораторной диагностики SARS-COV-2 в условиях противотуберкулезного учреждения
Е.А. Котова, С.Г. Сафонова, Г.Е. Фрейман, С.В. Халина, А.А. Александров

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

- 22 Современные возможности этиологической диагностики туберкулезного спондилита у пациентов с сочетанными вирусными инфекциями
Л.С. Лавренчук, Т.В. Миногина, Д.В. Вахрушева, С.Н. Скорняков, Л.А. Голубева, Е.М. Одинцева

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- 30 Молекулярные тест-системы гибридизационного анализа в диагностике лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к фторхинолонам и инъекционным препаратам
А.И. Исакова, Ю.Д. Михайлова, М.А. Свириденко, А.А. Хахалина, К.Ю. Галкина, Е.Ю. Носова, С.Г. Сафонова

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

- 39 Эффективность режимов химиотерапии с включением линезолида у детей и подростков, больных туберкулезом
Е.Д. Зубова, Г.Р. Тахтоходжаева, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 47 Венозные тромбозомболические осложнения и туберкулез: есть ли взаимосвязь?
Д.В. Плоткин, А.И. Титомир, М.Н. Решетников, И.В. Счастливцев, Е.О. Лощкарева, Д.А. Иванова, М.В. Синицын, Е.М. Богородская
- 58 Адьювантная терапия в повышении эффективности комплексного лечения больных туберкулезом в современных условиях
О.Е. Русских, Н.В. Комиссарова

**ТЕЗИСЫ XI ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ
«ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР –
МИССИЯ XXI ВЕКА»**

- 68 Эпидемиология и организация противотуберкулезной работы

IN MEMORIAM

- 83 Памяти Сергея Евгеньевича Борисова

**EPIDEMIOLOGY AND ORGANIZATION
OF ANTI-TUBERCULOSIS WORK**

- 4 Digital geographic information technologies for planning, organizing and monitoring practical work of a phthisiology service physician
O.N. Brazhenko, D.Y. Bogorodsky, V.A. Boriskin, A.I. Loshchakova
- 14 Organization for laboratory diagnosis of SARS-COV-2 in the conditions of an anti-tuberculosis institution
E.A. Kotova, S.G. Safonova, G.E. Freiman, S.V. Halina, A.A. Aleksandrov

DIAGNOSIS AND CLINIC OF TUBERCULOSIS

- 22 Modern opportunities of etiologic diagnosis of tuberculous spondylitis (Pott's disease) in patients with combined viral infections
L. S. Lavrenchuk, T.V. Minogina, D.V. Vakhrusheva, S.N. Skornyakov, L.A. Golubeva, E.M. Odintseva

LABORATORY DIAGNOSTICS

- 30 Molecular tests for hybridization analysis in the diagnosis of drug susceptibility of *M. tuberculosis* to fluoroquinolones and injectable drugs
A.I. Isakova, Yu.D. Mikhailova, M.A. Sviridenko, A.A. Khakhalina, K.Yu. Galkina, E.Yu. Nosova, S.G. Safonova

TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS

- 39 The effectiveness of chemotherapy regimens with the inclusion of linezolid in children and teenagers with tuberculosis
E.D. Zubova, G.R. Tokhtakhodzhaeva, O.K. Kiselyevich, A.N. Yusubova

LITERATURE REVIEW

- 47 Venous thromboembolic complications and tuberculosis: is there a relationship?
D.V. Plotkin, A.I. Titomir, M.N. Reshetnikov, I.V. Shchastyantsev, E.O. Loshkareva, D.A. Ivanova, M.V. Sinitsyn, E.M. Bogorodskaya
- 58 Adjuvant therapy in improving the effectiveness of complex treatment of tuberculosis patients in modern conditions
O.E. Russkih, N.V. Komissarova

**ABSTRACTS OF THE XI ANNUAL CONFERENCE
OF MOSCOW PHTHISIOLOGISTS
«ANTITUBERCULAR DISPENSARY –
THE MISSION OF THE XXI CENTURY»**

- 68 Epidemiology and organization of anti-tuberculosis work

IN MEMORIAM

- 83 In memory of Sergei Evgenievich Borisov



Журнал «Туберкулёз и социально значимые заболевания»

**включен в перечень
рецензируемых научных журналов ВАК**

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

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

На сайте www.tb-journal.ru Вы можете ознакомиться со всеми номерами журнала начиная с 2013 года, со списком редколлегии и редакционного совета, а также с требованиями для публикации статей в журнале.

*Для доступа ко всем выпускам журнала Вам необходимо
пройти по ссылке*

www.tb-journal.ru/zhurnal-onlajn/



ПРИМЕНЕНИЕ ЦИФРОВЫХ ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПЛАНИРОВАНИИ, ОРГАНИЗАЦИИ И КОНТРОЛЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ ВРАЧА ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

О.Н. Браженко¹, Д.Ю. Богородский², В.А. Борискин², А.И. Лощакова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14», г. Санкт-Петербург

В настоящее время система здравоохранения Российской Федерации проходит этап бурного развития информационных технологий. Цифровые технологии дают новые инструменты для оптимизации медицинской помощи, улучшения аналитических и организационных процессов, поднимая деятельность фтизиатрической службы на более высокий уровень.

Одними из эффективных цифровых инструментов являются геоинформационные системы (ГИС). Они предоставляют широкий спектр возможностей по пространственной визуализации на карте объектов, явлений, рабочих процессов, позволяют проводить анализ статистических данных на основе их пространственного и временного распределения. Возможность отображения показателей на отдельных картах позволяет формировать и анализировать тематические слои, делать выводы о взаимосвязи скученности населения и заболеваемости туберкулезом, количества активных больных и общей нагрузки работников участковой фтизиатрической службы, других показателей.

Предложено использование программно-аналитического модуля ГИС для управления участковой службой противотуберкулезного диспансера. Получена техническая возможность комплексного анализа статистических и эпидемических показателей на территории района. С использованием ГИС стало возможным обрабатывать большие массивы цифровых данных по работе с населением, прогнозировать изменения рабочей нагрузки на разные структурные подразделения и оперативно управлять ресурсами медицинской организации.

Ключевые слова: фтизиатрический участок, геоинформационная система, рабочая нагрузка, туберкулез, территория, база данных, противотуберкулезный диспансер

DIGITAL GEOGRAPHIC INFORMATION TECHNOLOGIES FOR PLANNING, ORGANIZING AND MONITORING PRACTICAL WORK OF A PHTHIOLOGY SERVICE PHYSICIAN

O.N. Brazhenko, D.Y. Bogorodsky, V.A. Boriskin, A.I. Loshchakova

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg

² St. Petersburg state budgetary health institution «Anti-tuberculosis dispensary № 14», St Petersburg

Currently, the health care system of the Russian Federation is going through a stage of rapid development of information technologies. Digital technologies raise the activity of phthiological service to a higher level and provide new tools to optimize medical care, improve analytical and organizational processes.

One of the effective digital tools is geographic information systems (GIS). It provides a wide range of opportunities for 3-D visualization of objects, phenomena, analytical information about ongoing work processes on a map. GIS allow analyzing statistical data based on data three-dimensional distribution and its changes over time. The possibility of displaying various indicators on separate maps allows to form thematic layers. Working with such data layers and layer stacking allows revealing regularities, to draw conclusions about mutual influence of indicators (such as population overcrowding and tuberculosis morbidity, influence of the number of active patients on the total workload of employees of the district phthiological office, etc.). We proposed the use of GIS estimating package for management and control of the district TB dispensary office. We got a technical possibility to make a complex analysis of statistical and epidemic indicators on the territory of our district. The use of GIS made it possible to process large arrays of digital data associated with community outreach, forecasting changes in the workload of various units and control of resources of medical organization.

Keywords: phthiological service, geographic information system, workload, physician, tuberculosis, territory, database, TB dispensary

Введение

Географические информационные системы (ГИС) представляют собой комплекс аппаратных и программных средств,

предназначенных для сбора, хранения, обработки, анализа и представления пространственной и описательной информации о реальном мире.

Появление и развитие геоинформационных систем берет начало с 1963 года, когда канадским ученым Роджером Томлинсоном была проведена новаторская работа по созданию географической информационной системы Канады. В нашей стране научные работы по обработке географических и пространственно-временных данных стали широко доступны только в начале 2000-х годов. Именно в этот период в Санкт-Петербурге началось развитие и внедрение в практику геоинформационных систем, на базе Медицинского информационно-аналитического центра при Комитете по здравоохранению. Сегодня методики изучения географии и картографии с опциями компьютерной обработки данных все шире используются в медицине. Специалисты здравоохранения получили возможность исследовать медицинские процессы, протекающие в различных географических и временных границах. Врачам стали доступны инструменты, позволяющие решать привычные медицинские задачи с высокой эффективностью на недоступном ранее уровне [4, 6, 10, 11].

Объем научных публикаций в период времени с 2003 по 2013 год показывает всплеск интереса к геоинформационным системам в здравоохранении. Однако развитие и внедрение геоинформационных систем в практической медицине оказалось сопряжено с рядом трудностей. Так, на IV Всероссийской конференции по геоинформационным системам в здравоохранении Российской Федерации было отмечено, что в некоторых регионах не учитываются ключевые особенности использования ГИС для решения информационно-аналитических и управленческих задач отрасли. Указанные трудности препятствуют широкому внедрению геоинформационных систем, в связи с чем в настоящее время наблюдается спад интереса к этой теме [1, 2, 3, 7].

Сегодня, спустя 20 лет активного внедрения в Санкт-Петербурге геоинформационных систем, вся система здравоохранения проходит этап перехода на новый, цифровой, уровень организации управления и работы. Подобная цифровая трансформация здравоохранения открывает новые возможности использования инструментов медицинской картографии как одного из эффективных инновационных направлений. Различные оцениваемые характеристики могут быть наглядно представлены картографически в виде отдельных тематических слоев. Анализ их взаимного расположения и наложения позволяет проводить комплексную оценку сгруппированных факторов, таких как скученность и распределение проживающего населения, заболеваемость, смертность [5, 8, 9].

В практике фтизиатра картография может найти свое применение для создания тематических карт, наглядно представляющих информацию по распространенности туберкулеза, а также для анализа факторов, влияющих на эпидемиологическую ситуацию. Подобные карты помогают оценить распределение явлений, влияющих на заболеваемость туберкулезом,

например, наличие территориальных очагов инфекции и близость к ним жилых домов, детских садов, школ, социальных учреждений.

Одним из направлений использования пространственных моделей данных может быть контроль и мониторинг деятельности противотуберкулезной службы. Применение географических информационных систем позволит оценивать эффективность проводимых мероприятий по предупреждению и нераспространению туберкулеза. Средства ГИС позволяют проводить анализ изменений в пространственном распределении заболеваемости и связанных с ней факторов риска. Сравнивая степень и темп изменений в очагах инфекции, мы сможем определить наиболее эффективные противоэпидемические мероприятия.

Все вышеперечисленное послужило поводом для проведения нашей работы.

Цель исследования

Внедрение в клиническую практику работы противотуберкулезного диспансера картографии и геоинформационной системы как инструмента планирования, организации и контроля практической работы участковых врачей-фтизиатров.

Задачи исследования:

1. Освоить навыки работы с программным комплексом QGIS, основные приемы формирования базы данных, этапы работы со слоями картографических данных с изучением инструментов и возможностей картографического анализа изучаемых данных.
2. Сформировать картографическую базу данных на основе сведений о всех жилых домах района, проживающем в них населении, сведений о больных туберкулезом за последние 10 лет и внести в базу данных информацию о всех пациентах, обратившихся за медицинской помощью в противотуберкулезный диспансер за 3 года.
3. Создать базу данных фтизиатрических участков и прикреплённых к ним адресов жилых домов.
4. Проанализировать имеющиеся данные с использованием возможностей ГИС для оценки плотности жилой застройки и плотности проживания населения на территории района. Проанализировать территориальное распределение жителей района, обратившихся в противотуберкулезный диспансер за медицинской помощью.
5. Проанализировать распространенность туберкулеза, количество больных и особенности их территориального распределения по фтизиатрическим участкам на примере работы одного диспансера.
6. Разработать новые доступные критерии формирования фтизиатрических участков и, в соответствии с этими критериями, создать их картографические модели.

7. Произвести оценку нагрузки на врачей в условиях различных картографических моделей участков и оптимизировать работу фтизиатрической службы в соответствии с принципами участковости.

Материалы и методы

Работа проводилась на кафедре социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России и ее базе – СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14».

Материалом исследования стала база данных медицинской информационной системы организации с выборкой пациентов, находившихся на приеме у участковых врачей противотуберкулезного диспансера в период с 2011 по 2022 год. Также использовались сведения Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения «Жилищное агентство Невского района Санкт-Петербурга» о лицах, зарегистрированных по адресам жилых домов, расположенных на территории обслуживания противотуберкулезного диспансера.

База данных формировалась при помощи программного пакета MS Office и в дальнейшем обрабатывалась средствами открытой бесплатной геоинформационной системы Quantum GIS (QGIS), которая использовалась для создания, редактирования, визуализации изучаемых данных, их анализа и публикации в картографическом виде. QGIS является дружественной к пользователю ГИС с открытым кодом. Ее бесплатное распространение делает ее доступной для любого пользователя без привлечения средств дополнительного финансирования. Еще одной отличительной особенностью системы является кроссплатформенность, что позволяет использовать ее на всех основных операционных системах. В то же время данный программный продукт является профессиональной геоинформационной системой, которая поддерживает множество векторных, растровых форматов и обладает широкими возможностями по графическому отображению, пространственному и математическому анализу баз данных.

На основании данных картографического сервиса «Яндекс.Карты» произведено геокодирование, т. е. определение пространственных координат жилых домов Невского района г. Санкт-Петербурга, находящихся в зоне обслуживания нашего противотуберкулезного диспансера. Затем была проведена привязка к пространственным координатам адресов проживания пациентов, включенных в базы данных и осуществлена посредством стандартизации этих адресов. Ручная обработка адресов обширной базы данных пациентов достаточно трудоемка, поэтому альтернативой могут стать автоматизированные сервисы по стандартизации и геокодированию, такие как

DaData³ или картографические сервисы от «Яндекса» и Google. Существенным недостатком подобных сервисов является их коммерческий характер: стандартизация больших объемов данных требует дополнительного привлечения финансовых средств. Следует подчеркнуть, что работа с облачными сервисами требует соблюдения требований Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ. Таким образом, вся обработка данных осуществлялась исключительно в деперсонифицированном виде.

При оценке полной нагрузки на врачей учтена работа со всеми группами населения с диагностической, лечебной, а также профилактической и информационной целями. В базу данных ГИС включали сведения о всех явках всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью в противотуберкулезный диспансер, включая лиц, контактных по туберкулезу из эпидочагов, пациентов из районных поликлиник с признаками заболевания, обратившихся для диагностики и дифференциальной диагностики, за справками и проч. Полученную информацию обрабатывали с использованием прямого геокодирования базы данных адресов пациентов при помощи онлайн-сервисов DaData и «Яндекс.Карты», с последующим экспортом в геоинформационную систему и формированием тематического точечного слоя, что позволило в дальнейшем методами пространственного анализа оценить полную нагрузку врачей по участкам.

Результаты и обсуждение

Сформированная карта распределения адресов фтизиатрических участков диспансера наглядно продемонстрировала значительную раздробленность, перекрытие и наложение друг на друга обслуживаемых территорий, а также необоснованный разброс курируемых домов участка на удалении территорий до 10 км. На рис. 1 наглядно представлены исходные границы фтизиатрических участков с таким наложением друг на друга. Как видно из рисунка, в некоторых геолокациях группы соседних домов могут принадлежать пяти различным участкам. Обычные печатные списки адресов, с которыми наиболее часто работают участковые службы медицинских учреждений, наглядностью не обладают. Поэтому без визуализации списков, без отображения на карте распределения адресов жилых домов по участкам обслуживания выявить подобную мозаичную раздробленность может быть затруднительно.

Сложившаяся ситуация создавала объективные трудности в работе заведующих отделениями, участковых врачей и медсестер, сложности для пациентов и жителей района, обращавшихся в противотуберкулезный диспансер. Значительная раздробленность участков также негативно отражалась на

³ <https://dadata.ru/>

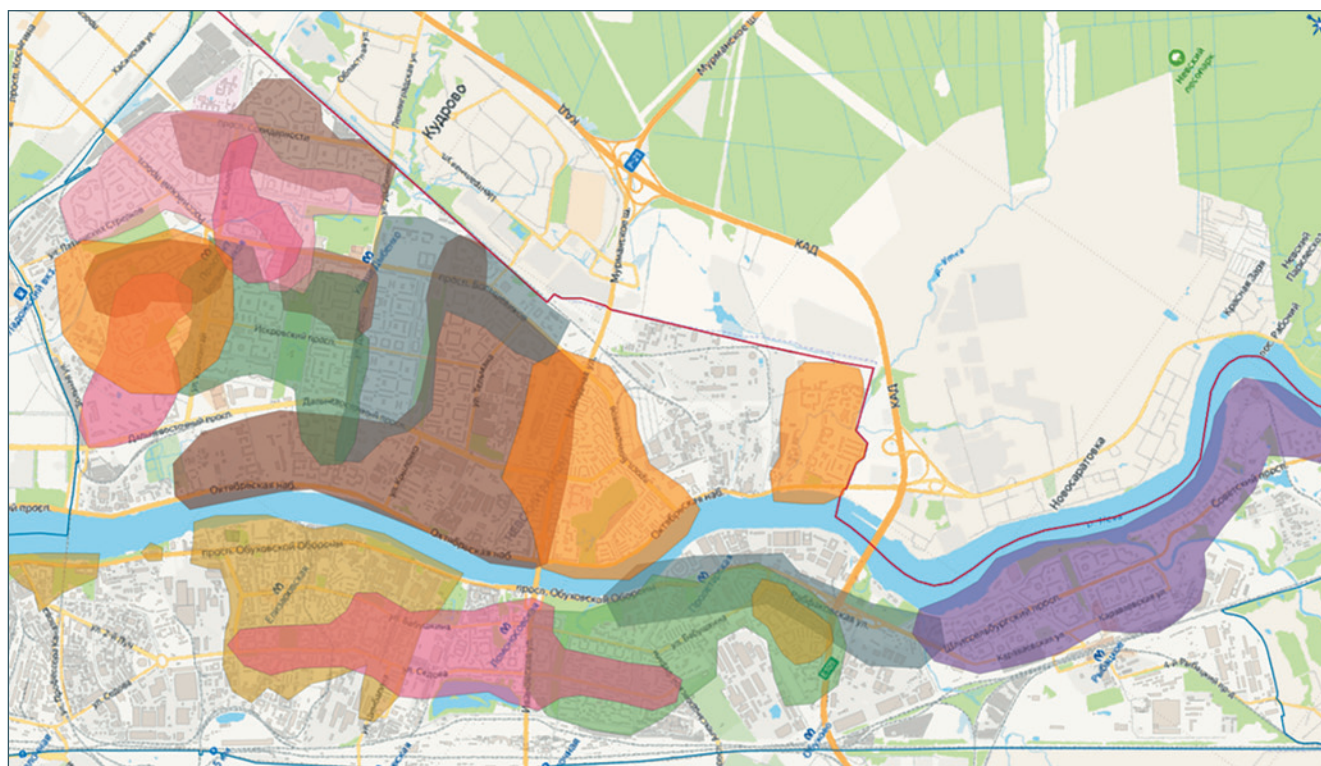


Рис. 1. Исходные границы фтизиатрических участков в начале исследования

Fig. 1. Initial borders of phthisiological districts at the beginning of the researches

взаимодействии с районными поликлиниками, на территории которых находилось несколько фтизиатрических участков. Соседние адреса, в которых выявлялись повторные случаи активного туберкулеза, могли быть отнесены к разным очагам, если они принадлежали к различным участкам. Это, в свою очередь, создавало неблагоприятные условия для анализа, оценки очагов инфекции, проведения противоэпидемических мероприятий. Работа участковой службы на разрозненных удаленных территориях приводила к неоправданным временным затратам при выходе в очаг туберкулезной инфекции, увеличению нагрузки на персонал, а для руководителей подразделений – трудности оценки и сравнения рабочей нагрузки участковой службы.

В соответствии с приказом МЗ РФ 932н от 15.10.11 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом», распределение участков следовало провести по количеству проживающего на территории района населения. Однако сведения о населении, зарегистрированном по адресам жилых домов, оказались недоступными. Многократные официальные обращения в разные инстанции города с просьбами помочь в получении данной информации не дали результата. Очевидно, что сформировать участки без сведений о числе жителей, зарегистрированных по адресам жилых домов, в соответствии с предлагаемым приказом нормативом, на тот момент оказалось невозможным.

Территория Невского района г. Санкт-Петербурга характеризуется смешанным типом застройки. Здесь участки с

большим количеством высотных многоквартирных домов чередуются с малоэтажными, отдельно стоящими зданиями и домами частного сектора. Таким образом, численность проживающего в этих домах населения значительно отличается. Это, в свою очередь, создает сложности при перераспределении домов между соседними участками. Для формирования равных фтизиатрических участков потребовалось найти другой критерий, с косвенной оценкой проживающего населения. На первом этапе таким критерием стало определение числа больных с активным туберкулезом, так как при практически одинаковых показателях заболеваемости равные по числу жителей участки будут формировать равное количество больных с активными формами туберкулеза. В связи с тем, что число больных туберкулезом от года к году может отличаться, то для усреднения годичных колебаний были проанализированы все больные туберкулезом, выявленные участковыми фтизиатрами за последние 10 лет. На основе выборки таких больных со сведениями об адресах их проживания была сформирована база данных ГИС. Таким образом, мы получили пространственно-временное распределение больных на территории Невского района.

На рис. 2 приведена иллюстрация деления территории района на зоны с равным количеством активных больных туберкулезом, сформировавшего новые границы фтизиатрических участков. Шесть месяцев работы участковой фтизиатрической службы в условиях нового географического деления территории показали устранение недостатков предыдущего варианта

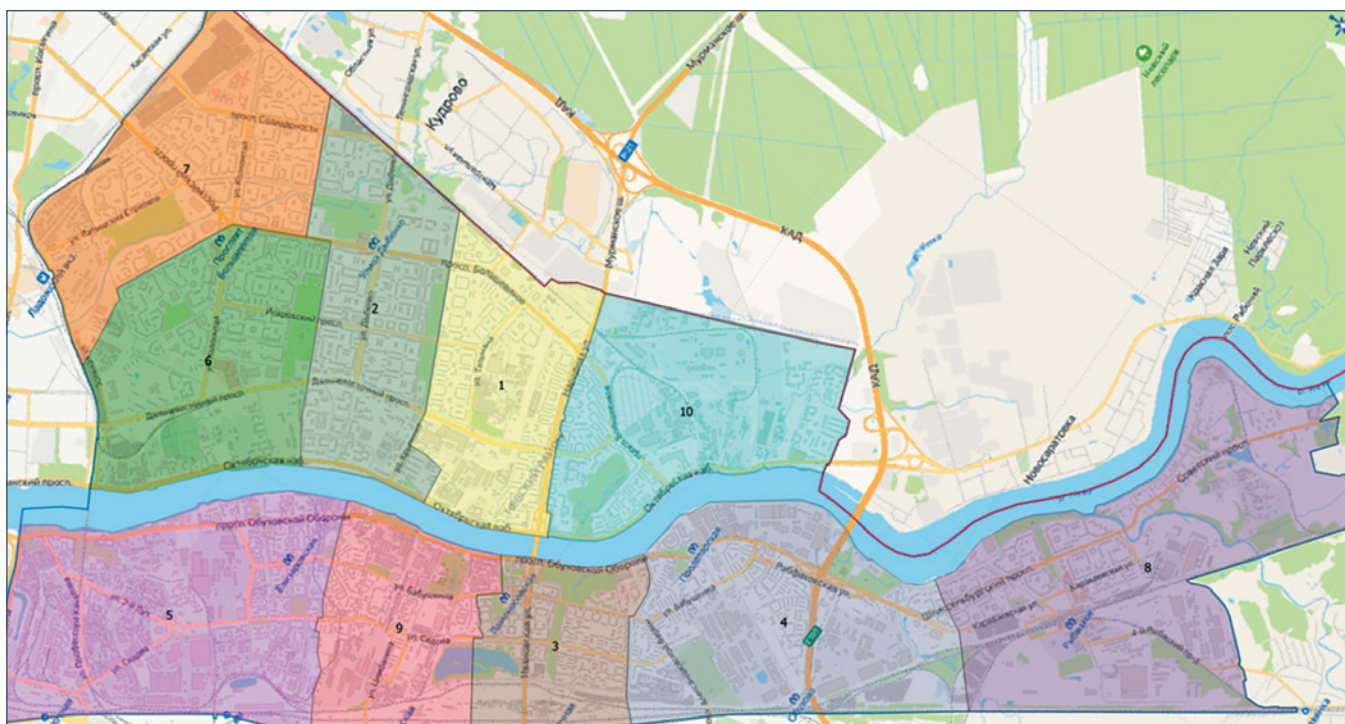


Рис. 2. Границы фтизиатрических участков, сформированных по количеству активных больных туберкулезом за последние 10 лет

Fig. 2. Borders of phthisiological districts formed by the number of active tuberculosis patients over the past 10 years

формирования участков. Однако субъективно участковые врачи-фтизиатры отметили значительную неравномерность рабочей нагрузки между разными участками. Для оценки полной нагрузки на врачей в базу данных ГИС для анализа потребовалось включить не только сведения о больных с актив-

ными формами туберкулеза, но и о других группах населения, обратившихся за медицинской помощью в диспансер. В базу данных были включены лица, контактные по туберкулезу, направленные в диспансер из районных поликлиник для дифференциальной диагностики, обратившиеся за справками,

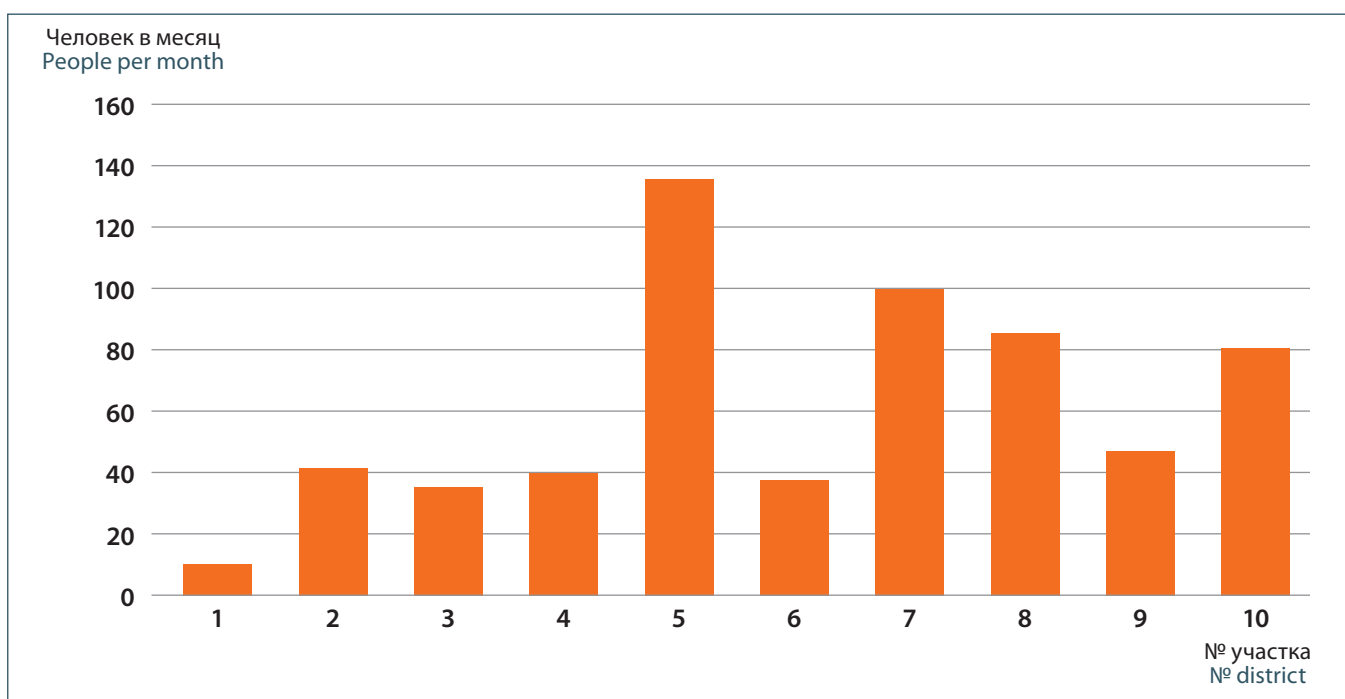


Рис. 3. Нагрузка на участковых врачей по участкам, сформированным по равному количеству активных больных туберкулезом

Fig. 3. The burden on district doctors in areas formed by an equal number of active tuberculosis patients

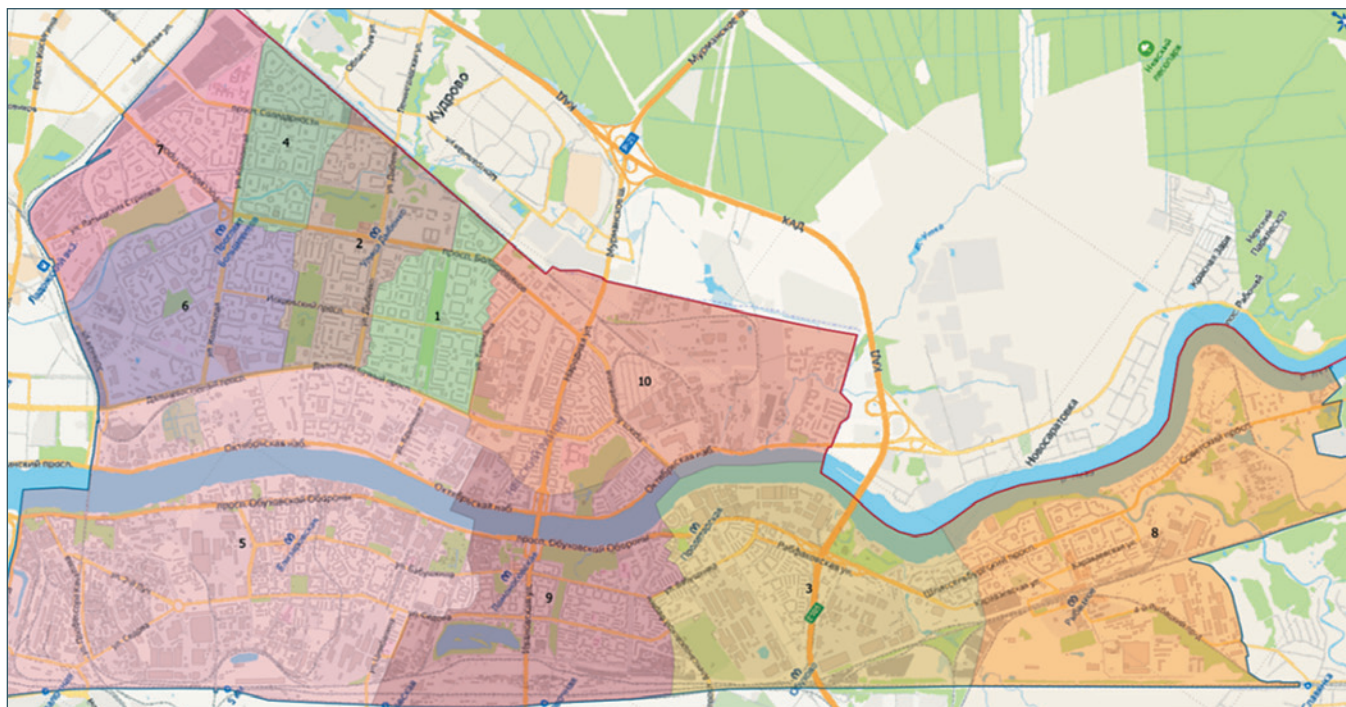


Рис. 4. Новые границы фтизиатрических участков после выравнивания комплексной нагрузки на участковых врачей

Fig. 4. New borders of phthisiological sites after leveling the complex burden on district doctors

и прочие, что позволило максимально учесть работу со всеми обратившимися в диспансер жителями района. Анализ такой комплексной нагрузки на участкового врача-фтизиатра показал, что деление участков только по активным больным туберкулезом не отражает всего объема сопутствующей и профилактической работы.

На рис. 3 представлена нагрузка на участковых врачей по участкам, сформированным по равному количеству активных больных туберкулезом. Он наглядно отражает, как участки с равным количеством больных туберкулезом формируют значительно отличающуюся комплексную нагрузку. Так, на участках №№ 5, 7, 8 нагрузка на врачей намного превосходила средние значения, в то время как объемы работы на участках №№ 1, 6 оказались минимальными.

Имея возможность картографического анализа полной нагрузки, стало возможным изменить границы участков так, чтобы комплексная нагрузка была распределена между врачами равномерно. Рис. 4 демонстрирует такое распределение с новыми границами фтизиатрических участков, которые географически серьезно изменились. Контрольный анализ объема нагрузки на врачей в течение последующих 3 месяцев работы учреждения показал верность модельного прогноза и продемонстрировал значительное выравнивание количества принятых первичных пациентов. Эти положительные изменения продемонстрированы на рис. 5.

В начале работы 40% участковых фтизиатров имели уровень рабочей нагрузки значительно ниже средних показателей, в то время как нагрузка 20% врачей была необоснованно

высокой. При средней нагрузке на врача в 64,3 чел/мес наблюдался разброс значений от 11 до 134 чел/мес. После изменения принципов деления подотчетной территории между фтизиатрическими участками (с включением в оценку рабочей нагрузки всех лиц, обратившихся за медицинской помощью в противотуберкулезный диспансер) всего у 30% врачей нагрузка отличалась от средней, равной 52,7 чел/мес, при разбросе показателей от 42 до 67 чел/мес. Таким образом, рабочая нагрузка участковых врачей-фтизиатров практически выровнялась.

В процессе проведенной работы были сформированы новые принципы оценки и геоинформационного анализа рабочей нагрузки на участковых врачей-фтизиатров. Сформированные по нагрузке территориальные участки различаются по площади, количеству проживающего населения, количеству больных активными формами туберкулеза, но при этом формируют равную рабочую нагрузку на участковых врачей и медицинских сестер. Освоение программного комплекса ГИС сделало возможным эффективно и быстро обрабатывать обширные базы данных. Это, в свою очередь, позволило проанализировать связь нагрузки на врача с распределением по территории района пациентов. Проведенный анализ подтвердил предположение, выдвинутое в начале работы, о прямой зависимости количества больных активным туберкулезом от количества населения. Из рис. 6 видно явное сходство кривых распределения по участкам числа больных активным туберкулезом и количества населения, проживающих на территории участка. Картографический анализ позволил подтвердить

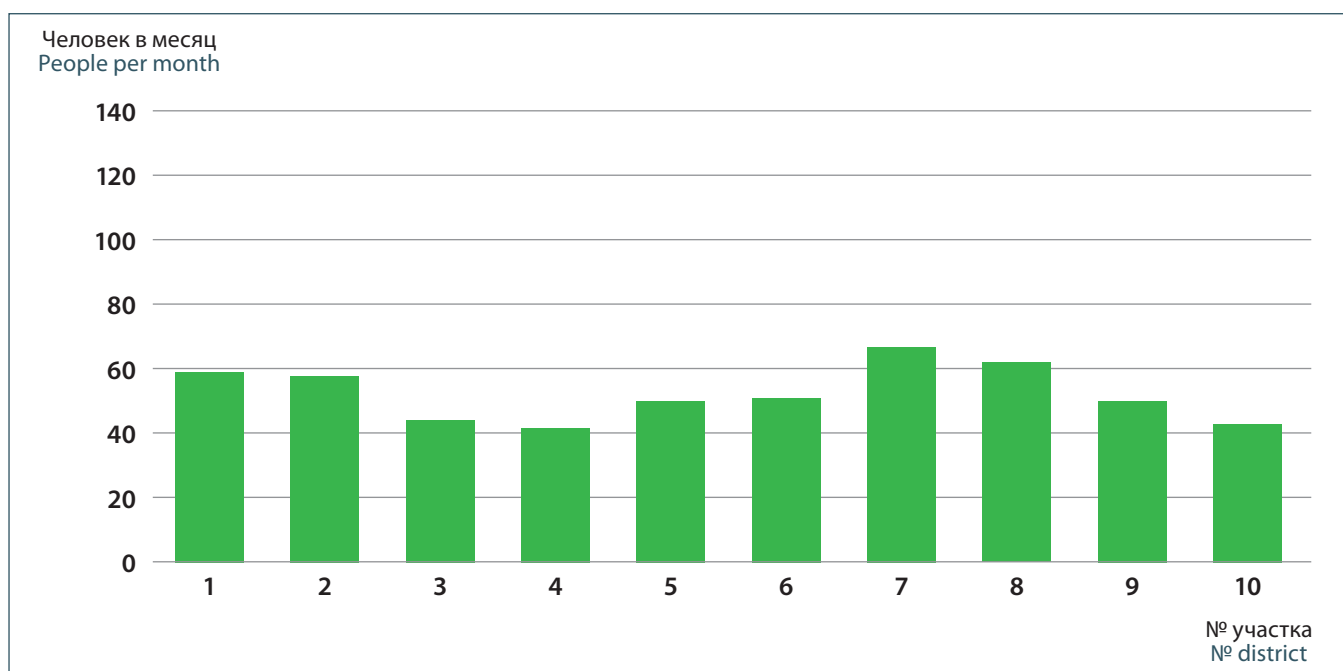


Рис. 5. Комплексная нагрузка на участковых врачей по итогам 3 месяцев работы после изменения границ фтизиатрических участков

Fig. 5. The complex burden on district doctors based on the results of 3 months of work after changing the borders of phthisiological districts

справедливость косвенной оценки количества жителей по числу пациентов с активным туберкулезом.

При помощи ГИС появилась возможность анализировать разные комбинации оцениваемых параметров. Например, из

рис. 7 видно, что в границах новых сформированных фтизиатрических участков при равной комплексной нагрузке количество больных активными формами туберкулеза значительно больше на участках № 5 и № 9. На остальных же участках

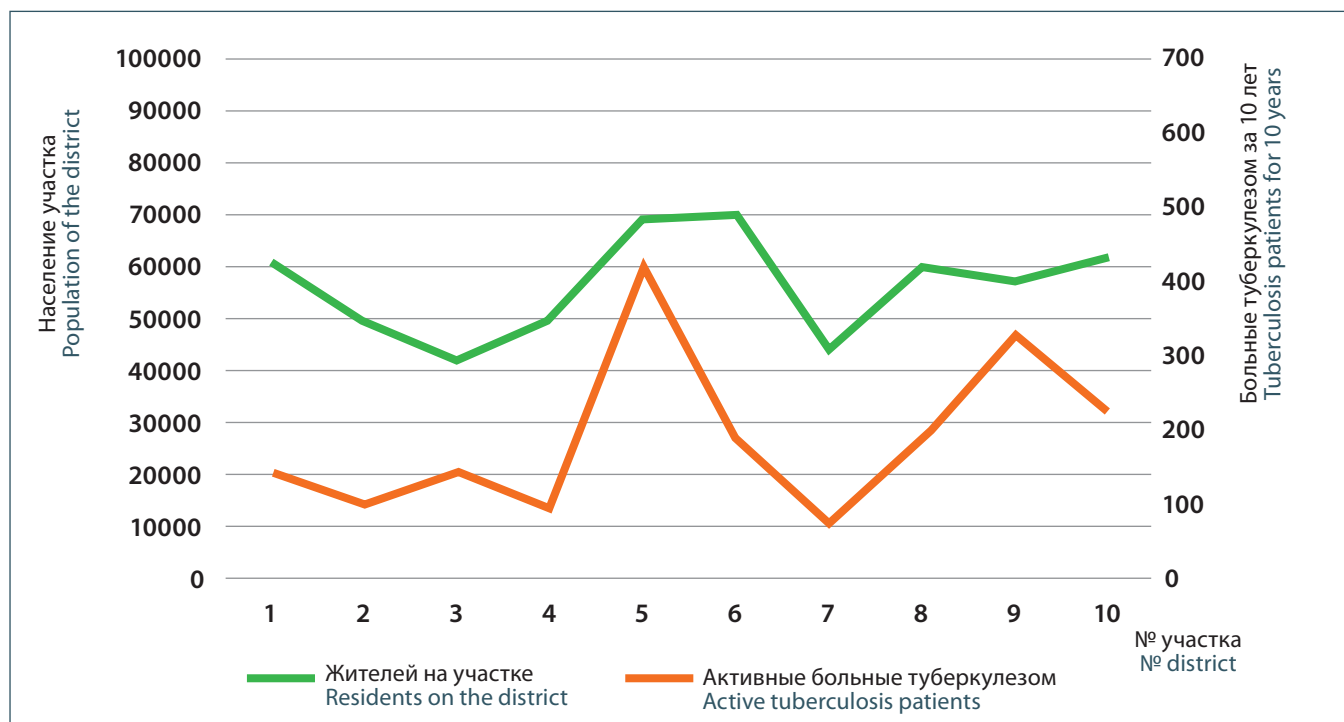


Рис. 6. Количество населения, проживающего на территории фтизиатрических участков, и число больных активным туберкулезом в них за 10 лет наблюдения

Fig. 6. The number of people living on the territory of phthisiological districts and the number of patients with active tuberculosis in them over 10 years of follow-up

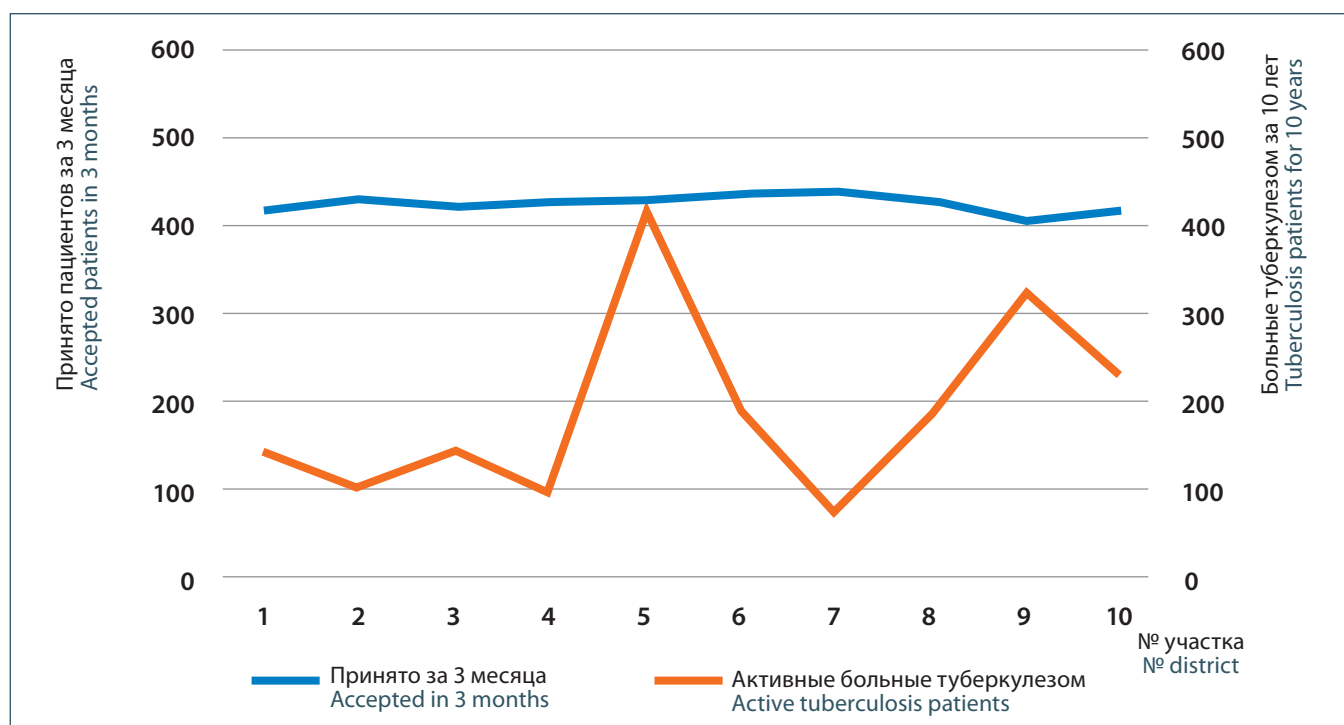


Рис. 7. Количество пациентов, принятых участковым врачом-фтизиатром за 3 месяца работы, и число больных активным туберкулезом, проживающих в границах новых фтизиатрических участков

Fig. 7. The number of patients admitted by the district phthisiologist for 3 months of work, and the number of patients with active tuberculosis living within the boundaries of new phthisiological districts

количество больных туберкулезом примерно одинаковое. Выявленная при анализе картина подтверждает тот факт, что нагрузка на врача связана не только с оказанием помощи больным. Значительно большее количество больных на двух из десяти участков требует отдельного исследования для определения причин этого явления.

Полученные данные как в картографическом, так и в интерактивном табличном виде легко экспортируются в требуемые сервисы, с которыми взаимодействуют пациенты или сотрудники медицинской организации. Картографические данные были выложены на официальный сайт СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14»⁴ в виде модуля «Яндекс.Карты». Рисунок 8 демонстрирует доступную пациентам форму информации о территориальном отношении его адреса проживания к тому или иному участку, позволяет узнать фамилию, имя и отчество его участкового врача-фтизиатра, график его работы и при необходимости записаться на прием. Врачи, медицинские сестры, регистраторы или операторы кол-центра получили понятный инструмент работы с адресами участков. Их представление в виде территориальных границ позволяет легко определить участковую принадлежность нового, только что сданного дома, до сих пор отсутствовавшего в списках. Заведующие отделениями, заместитель главного врача по лечебной работе и главный врач учреждения полу-

чили инструмент (картографическую модель), который позволяет прогнозировать нагрузку на врачей участков, оценивать тенденцию распределения больных либо проводить анализ других данных, требуемых в принятии управленческих решений.

Заключение

В процессе решения поставленных задач были получены навыки работы с программно-аналитическим комплексом геоинформационной системы QGIS и освоены принципы формирования, топографической обработки, пространственного отображения, анализа баз данных адресов жилых домов, проживающего населения, больных активными формами туберкулеза. На основе этих данных были сформированы фтизиатрические участки, при изменении границ которых стало возможным оперативное управление рабочей нагрузкой на участковых врачей-фтизиатров. Геоинформационный анализ и принятые на его основе управленческие решения позволили снизить вариабельность рабочей нагрузки участковых фтизиатров в 4,9 раза.

Практическое использование ГИС позволило предоставить жителям района наглядную и доступную информацию о фтизиатрической участковой службе с геолокацией обслуживаемой территории, лечащих врачах и режиме их работы. В свою

⁴ <http://ptd14.ru/>

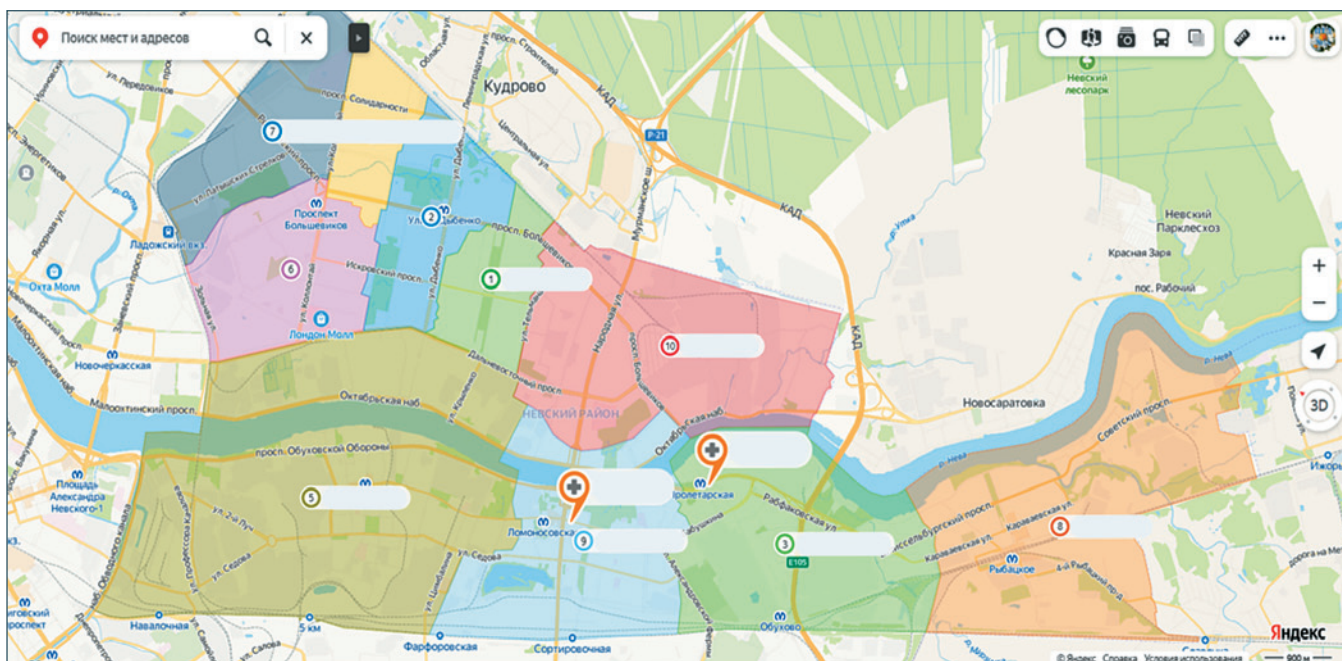


Рис. 8. Отображение работы ГИС фтизиатрической службы СПб ГБУЗ «ПТД № 14» в онлайн-сервисе «Яндекс. Карты»

Fig. 8. Displaying the work of the GIS of the phthisiological service of St. Petersburg SBUI «Tuberculosis dispensary # 14» in the online service «Yandex. Maps»

очередь, участковые врачи на основе анализа и тематических выборок из ГИС смогли получить информацию о своей рабочей нагрузке, наиболее важных направлениях в профилактической работе и проч., а руководители медицинской организации получили аналитический инструмент для полного и всестороннего контроля работы подразделения, своевременного принятия верных управленческих решений и оценки их эффективности.

Опыт использования нами данной геоинформационной системы во фтизиатрической службе может быть полезен и в других медицинских организациях.

Литература

1. Алябьев А.А. Разработка и внедрение геоинформационных систем в Свердловской области (на примере ГИС социально-гигиенического мониторинга) / А.А. Алябьев, С.В. Серебряков, В.Б. Гурвич, О.Л. Малых // Гео-Сибирь. – 2005. – Т. 5. – С. 32-36.
2. Асатрян М.Н. Разработка программных инструментов, основанных на мультиагентном моделировании и реализованных в геоинформационной системе нового поколения, для решения эпидемиологических задач / М.Н. Асатрян, Э.Р. Герасимук, Д.Р. Струков [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 4. – С. 468-480.
3. Богородская Е.М. Организация мониторинга очагов туберкулезной инфекции в мегаполисе / Е.М. Богородская, Е.М. Белиловский, С.Ю. Безуглая [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 3(39). – С. 4-16.
4. Декстер А.П. Построение геоинформационной системы здравоохранения региона / А.П. Декстер, Д.Р. Струков // Врач и информационные технологии. – 2008. – № 4. – С. 9-14.
5. Коровка В.Г. Возможности геоинформационных технологий для улучшения качества мониторинга очагов социально значимых инфекций / В.Г. Коровка, В.Б. Галкин, Е.А. Паниди [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 10. – С. 7-13.
6. Красильников И.А. Итоги 1-й Всероссийской конференции «Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения» / И.А. Красильников, Д.Р. Струков // Врач и информационные технологии. – 2012. – № 2. – С. 25-29.
7. Красильников И.А. Резолюция участников IV Всероссийской конференции «Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения» (25–26 июня 2015 г., г. Санкт-Петербург) <http://gishealth.ru/wp-content/uploads/2015/08/REZOLUTSIYA-V-MINZDRAV.pdf>
8. Кузнецов И.С. Интеграция географических информационных систем в существующие медицинские информационные системы, управление потоками данных / И.С. Кузнецов, А.С. Алексейкова, П.К. Яблонский, Е.А. Паниди // ИнтерКарто. ИнтерГИС. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 261-275.

9. Семичевская Н.П. Перспективы развития геоинформационных систем в здравоохранении / Н.П. Семичевская // Системный анализ в медицине (САМ 2013): Материалы VII международной научной конференции, Благовещенск, 24–25 сентября 2013 года / Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН; Министерство здравоохранения Амурской области; Чунцинский медицинский университет (Китай); Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова (Кыргызстан); Амурский государственный университет; Дальневосточный федеральный университет; Институт автоматики и процессов управления ДВО РАН; Институт геологии и природопользования ДВО РАН; Институт прикладной математики ДВО РАН. – Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 2013. – С. 127-129.
10. Струков Д.Р. Геоинформационные системы и многомерные статистические методы пространственного анализа для исследования заболеваемости / Д.Р. Струков, В.Л. Горохов // Информационно-управляющие системы. – 2009. – № 3(40). – С. 57-62.
11. Чистобаев А.И. Геоинформационные системы и технологии в медицинской географии / А.И. Чистобаев, З.А. Семенова // Вестник СПбГУ. – Сер. 7. – 2010. – Вып. 1. – С. 53-61.

Об авторах

Браженко Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: + 7 (921) 346-78-75

E-mail: spbtubrazhenko@mail.ru

Богородский Дмитрий Юрьевич – главный врач СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14»

Адрес: 192012, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской Обороны, д. 231

Тел.: + 7 (812) 246-74-06

E-mail: ptd14@zdrav.spb.ru

Борискин Василий Александрович – заместитель главного врача по клинико-экспертной работе СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14»

Адрес: 192012, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской Обороны, д. 231

Тел.: + 7 (906) 240-12-08

E-mail: gorptd.d14@zdrav.spb.ru

Лощакова Анна Игоревна – заведующий кабинетом мониторинга туберкулеза СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14», ассистент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Адрес: 192012, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской Обороны, д. 231

Тел.: + 7 (911) 975-28-27

E-mail: 9752827@mail.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ SARS-COV-2 В УСЛОВИЯХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Е.А. Котова, С.Г. Сафонова, Г.Е. Фрейман, С.В. Халина, А.А. Александров

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

Введение. В связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 с 2020 г. в г. Москве приняты меры по широкой диагностике возбудителя COVID-19. В ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» было открыто лабораторное ПЦР-отделение с учетом имеющихся материальных и кадровых ресурсов.

Цель исследования. Обобщить опыт организации лабораторной службы противотуберкулезного учреждения города Москвы в период распространения новой коронавирусной инфекции.

Результаты. Кадровые и материальные ресурсы позволили сохранить качество и доступность лабораторной диагностики биологического материала от пациентов, получающих лечение в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», в период пандемии COVID-19. В период 2020–2022 гг. всего было проведено 90 102 исследования биологического материала (мазков) методом ОТ-ПЦР с целью выявления РНК COVID-19. Начиная с июня 2020 г. по настоящее время в ПЦР-отделение КДЛ Клиники № 2 проводятся исследования прямого обнаружения РНК Covid-19 в биологическом материале с помощью молекулярно-генетических методов на основе обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) и выявление специфических иммуноглобулинов классов IgM и IgG к антигенам коронавируса в сыворотке (плазме) крови методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) как у лиц, получающих лечение в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», так и у сотрудников.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, пандемия, противотуберкулезная медицинская организация, COVID-19, организация здравоохранения, туберкулез

ORGANIZATION FOR LABORATORY DIAGNOSIS OF SARS-COV-2 IN THE CONDITIONS OF AN ANTI-TUBERCULOSIS INSTITUTION

E.A. Kotova, S.G. Safonova, G.E. Freiman, S.V. Halina, A.A. Aleksandrov

The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health

Introduction. In connection with the spread of a new coronavirus infection COVID-19 since 2020, measures have been taken in the city of Moscow to widely diagnose the causative agent of COVID-19. A laboratory PCR department was opened in the State Budgetary Healthcare Institution «MNPC for the fight against tuberculosis of the DZM», taking into account the available material and human resources. Purpose of the study: To generalize the experience of organizing the laboratory service of an anti-tuberculosis institution in the city of Moscow during the spread of a new coronavirus infection. Results. Human and material resources have made it possible to maintain the quality and availability of laboratory diagnostics of biological material from patients receiving treatment at the Moscow Regional Research and Practical Center for Combating Tuberculosis, DZM, during the COVID-19 pandemic. In the period 2020–2022 in total, 90,102 studies of biological material (smears) were carried out by RT-PCR in order to detect COVID-19 RNA. Starting from June 2020 to the present, the PCR department of the KDL Clinic 2 has been studying the direct detection of Covid-19 RNA in biological material using molecular genetic methods based on reverse transcription and polymerase chain reaction (RT-PCR) and the identification of specific immunoglobulin classes IgM and IgG to coronavirus antigens in blood serum (plasma) by the method of immunochemiluminescent analysis (ICLA) of both persons receiving treatment at the State Budgetary Institution of Healthcare Center for Combating Tuberculosis Moscow, and employees.

Key words: Laboratory diagnostics, pandemic, TB medical organization, COVID-19, healthcare organization, tuberculosis

Введение

В Российской Федерации COVID-19 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [9]. Основной путь передачи заболевания – воздушно-капельный. В условиях развития пандемии новой коронавирусной инфекции отмечается увеличение риска заболевания COVID-19 и среди больных туберкулезом. Общее нарушение иммунных реакций при COVID-19 и туберкулезе может усугублять тяжесть COVID-19 и способствовать прогрессированию туберку-

лезного процесса [4, 5, 10]. Клинически COVID-19 может протекать в бессимптомной, легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. Эпидемиологическую опасность представляют люди, являющиеся носителями вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, с асимптомным или малосимптомным носительством, т.к. они являются источником инфекции [2]. Для выбора адекватной тактики лечения и предотвращения распространения COVID-19 среди больных туберкулезом важна своевременная и точная диагностика заболевания.

SARS-CoV-2 – вирус с одноцепочечной РНК, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus. Основным методом выявления коронавируса является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией [1].

В соответствии с указом Президента Российской Федерации от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», а также приказом № 103 от 28.02.2020 «О порядке работы ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в случае выявления или при подозрении на заболевание инфекций, вызванной коронавирусом 2019-nCoV», на базе клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2020 году было организовано проведение лабораторных исследований по выявлению возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 в соответствии с требованиями биобезопасности при работе с патогенными биологическими агентами (ПБА) I–IV групп патогенности [3, 6].

Вирус с (+) РНК-геномом имеет отличительную особенность в том, что инфекционность (+) РНК сохраняется даже в том случае, когда она полностью депотеинизирована. Для этого было необходимо организовать и оснастить лабораторию, осуществляющую тестирование на новую коронавирусную инфекцию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), необходимым оборудованием и мебелью, расходными материалами и средствами индивидуальной защиты. Был проведен подбор тест-систем, обладающих более чем 99% специфичностью и чувствительностью анализа выше 95% при выявлении возбудителя SARS-CoV-2

В помещениях лабораторного ПЦР-отделения была проведена реконструкция с учетом требований методических указаний «Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами 1–2 групп патогенности» МУ 1.3.1794-03 (официальное издание Минздрава России, 2003). По завершении реконструкции ПЦР-отделения лаборатории было получено санитарно-эпидемиологическое заключение, выданное Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве. Полученным санитарно-эпидемиологическим заключением удостоверяется, что заявитель – ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (лаборатория) соответствует эпидемиологическим правилам и нормативам СП 1.3.1318-03 «Порядок выдачи санитарно-эпидемиологического заключения о возможности проведения работ с возбудителями инфекционных заболеваний человека I–IV групп патогенности...», СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и возбудителями паразитарных болезней», СП 1.3.2518-09 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и возбудителями паразитарных болезней», включая коронавирусы человека.

ПЦР-отделение лаборатории было разделено на красную и зеленую зоны. Красная и зеленая зоны соединялись санпропускником с душем.

Красная зона включает: рабочие помещения для приема, регистрации и разбора диагностического материала, пробоподготовку и выделение ДНК, РНК из диагностического материала, а также «чистые помещения» для проведения амплификации (проведение ПЦР, сборка реакционной смеси, внесение РНК, проведение обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени).

В зеленой зоне проводится: составление ежедневных отчетов и реестров по количеству поступившего материала на исследование и его территориальной принадлежности по округам города Москвы, а также по количеству положительных результатов ПЦР, по количеству проведенных исследований, по остатку диагностических тест-систем. Реестр положительных проб передается в референс-центр по г. Москве. В зеленой зоне проводится внесение результатов ПЦР-тестов в Клиническую информационную систему Единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы не позднее 24 часов с момента приема материала. Помещения зеленой зоны были снабжены аварийной аптечкой ПБА I–II и III–IV групп патогенности, аптечкой экстренной профилактики ВИЧ-инфекции. В отделении имеется достаточный запас средств индивидуальной защиты (СИЗ), а также есть лабораторная мебель и зеркало для контроля надевания СИЗ.

При реорганизации данной лаборатории первоочередной задачей явилось обеспечение ПЦР отделения необходимым персоналом. Для этой цели было проведено перераспределение штатов лабораторных сотрудников, имеющих в лабораториях ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (Центр) по проведению диагностики туберкулеза. Все сотрудники лаборатории прошли как очное, так и онлайн-обучение по специализированным программам в ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России [6].

Для работы в ПЦР-отделении по персональному согласию сотрудников с июня 2020 года было организовано 3 бригады (3 врача клинической лабораторной диагностики (КЛД), 3 фельдшера-лаборанта, 3 мойщика и 3 регистратора). Такой состав смог обеспечить круглосуточную бесперебойную работу отделения. В бригады входили как сотрудники клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2, сотрудники Централизованной бактериологической лаборатории Центра, так и ведущие научные сотрудники отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии Центра.

В период с мая 2022 года произошло снижение количества биологического материала, направляемого на выявление

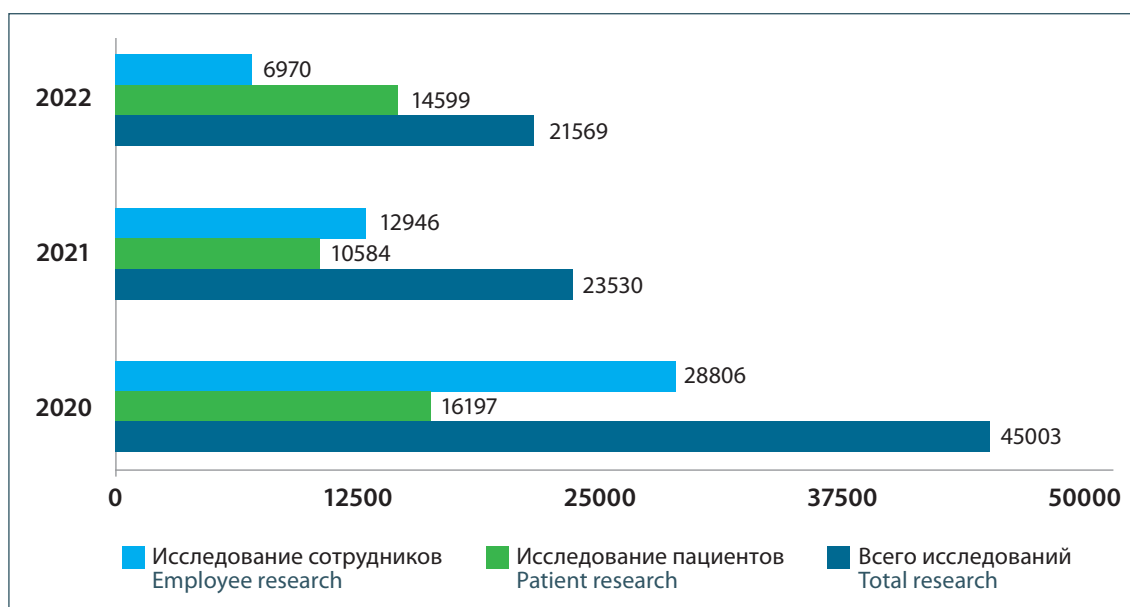


Рис. 1. Количество исследований биологического материала методом ОТ-ПЦР с целью выявления РНК SARS-CoV-2 (2020–2022 гг.)

Fig. 1. The number of the tests of biological material by RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) to detect SARS-CoV-2 RNA (2020–2022)

возбудителя SARS-CoV-2, в связи с чем работу продолжили 3 бригады, состоящие из сотрудников КДЛ Клиники № 2 (3 врача КЛД, 4 фельдшера-лаборанта и 2 мойщика, а также 2 регистратора – 5 дней по 9 часов). Такой состав бригады обеспечивал работу отделения по 12 часов в сутки 7 дней в неделю. Высвобожденные сотрудники вернулись на первоначальные рабочие места в подразделения Центра.

5 мая 2023 года Всемирная организация здравоохранения объявила о завершении действовавшего с 2020 года режима чрезвычайной ситуации по COVID-19 в мире. Улучшение эпидемиологической ситуации произошло и в г. Москве. Общее число зараженных COVID-19 по состоянию на 30.05.2023 составило 3 512 963 человека¹. Средняя суточная заболеваемость составляла 250–500 человек. В этот период был приведен в соответствие с нагрузкой и штат лаборатории. В ПЦР-отделении КДЛ Клиники № 2 работают 2 бригады: 7 дней по 12 часов (2 врача КЛД, 4 фельдшера-лаборанта и один регистратор).

Цель исследования

Обобщить опыт организации лабораторной службы противотуберкулезного учреждения города Москвы в период распространения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Начиная с июня 2020 года по настоящее время в ПЦР-отделении КДЛ Клиники № 2 проводят прямое обнаружение РНК COVID-19 в биологическом материале с помощью молекулярно-генетических методов на основе обратной транс-

крипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) и выявление специфических иммуноглобулинов классов IgM и IgG к антигенам коронавируса в сыворотке (плазме) крови методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) как у лиц, получающих лечение в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», так и у сотрудников.

Серологическое тестирование на антитела IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 методом ИХЛА проводили в качестве дополнительного метода диагностики острой инфекции COVID-19 (или при невозможности исследования мазков методом амплификации нуклеиновых кислот), для выявления лиц с бессимптомной формой инфекции, а также для установления факта перенесенной ранее инфекции.

При обследовании пациентов и сотрудников проводили оценку уровня популяционного иммунитета при первичном и повторном обследовании с одновременным тестированием на антитела классов IgM и IgG.

В лабораторном ПЦР-отделении также проводили исследования по определению антител к COVID-19 в сыворотке крови с использованием ИХЛА. В период с 2020 по 2022 г. в ПЦР-отделение лаборатории также проводили исследования диагностического материала с целью выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) с применением автоматизированного молекулярного анализатора GeneXpert как больным туберкулезом с COVID-19, так и пациентам, поступающих в клинику № 2 с целью диагностики туберкулеза.

В анализ были взяты все исследования биологического материала на наличие к SARS-CoV-2 в период с мая 2020 г. по

¹ <https://coronavirus-monitor.ru/v-rossii/koronavirus-v-moskve-situatsiya-na-30-maya-2023/>

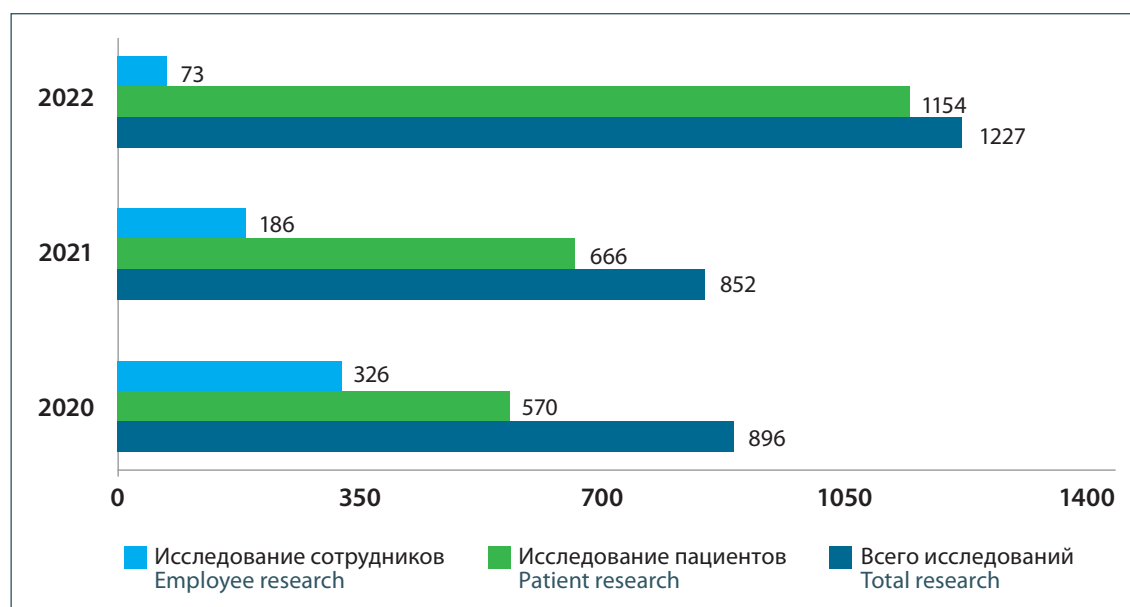


Рис. 2. Количество положительных результатов исследований биологического материала методом ОТ-ПЦР с целью выявления РНК SARS-CoV-2 (2020–2022 гг.)

Fig. 2. The number of positive results of the tests of biological material by RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) to detect SARS-CoV-2 RNA (2020–2022)

декабрь 2022 г. Мониторинг исследований проводили на основании электронных журналов регистрации, действующих в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и Клинической информационной системы «Единая медицинская информационно-аналитическая система» г. Москвы (КИС ЕМИАС).

В отношении всех лиц – как пациентов, так и сотрудников, у которых был диагностирован положительный результат на SARS-CoV-2, проводили противоэпидемические мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в полном объеме.

Результаты исследования и обсуждение

В период 2020–2022 гг. всего было проведено 90 102 исследования биологического материала (мазков) методом ОТ-ПЦР с целью выявления РНК COVID-19. Из них 41 380 исследований биоматериала пациентов и 48 722 исследования биоматериала сотрудников (рис. 1).

В 2020 г. было проведено 45 003 исследования, из них 16 197 исследований биологического материала пациентов (36%) и 28 806 исследований биоматериала сотрудников (64%). С 2021 г. наблюдается снижение числа обследований лиц с подозрением на COVID-19 до 23 530 исследований. Из них число исследований биоматериала пациентов составило 10 584 (45%) и 12 946 исследований (55%) проведено медицинским сотрудникам.

В 2022 г. продолжено снижение количества исследований до 21 569 исследований биоматериала, однако при этом наблюдается увеличение в процентном соотношении обследования пациентов. Так, было проведено 14 599 исследований биоматериала пациентов (67,7%) и 6970 исследований (32,3%) биоматериала сотрудников.

Число положительных результатов исследований биологического материала методом ОТ-ПЦР с целью выявления РНК COVID-19 в период с 2020–2022 гг. составило 2875 случаев. (рис. 2).

В 2020 г. положительный результат получен в 869 образцах биоматериала: в 570 образцах (63,6%) от пациентов и в 326 образцах (36,4%) от сотрудников. В 2021 г. число положительных результатов составило 852, у пациентов оно увеличилось до 666 случаев (78,2%), у сотрудников – снизилось до 186 (21,8%).

В 2022 г. общее число положительных результатов увеличилось до 1227, при этом число положительных результатов у сотрудников снизилось до 73 случаев и составило всего 6%, у пациентов возросло до 1154 (94%).

При использовании автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Mindray CL-2000i (Mindray, КНР) производительностью 240 тестов в час, одновременно исследовались до 300 клинических образцов крови. Использование анализатора позволяет исследовать как образцы сыворотки, так и гепаринизированной плазмы крови. Из одной пробирки одновременно выполняли исследования на антитела класса IgM и IgG к COVID-19. Результаты анализа автоматически передавали в КИС ЕМИАС (рис. 3).

В 2020 г. на антитела было проведено 60 502 исследования образцов крови (12 510 исследований образцов крови (20,7%) пациентов и 47 992 исследований образцов крови (79,3%) сотрудников). Отрицательный результат определения антител составил 73%, в 7% были выявлены антитела IgM, в 14% – IgG и в 6% – антитела и IgM, и IgG.

В 2021 г. отмечено начало снижения числа проведенных исследований крови на антитела до 38 653, из них 4429 образцов

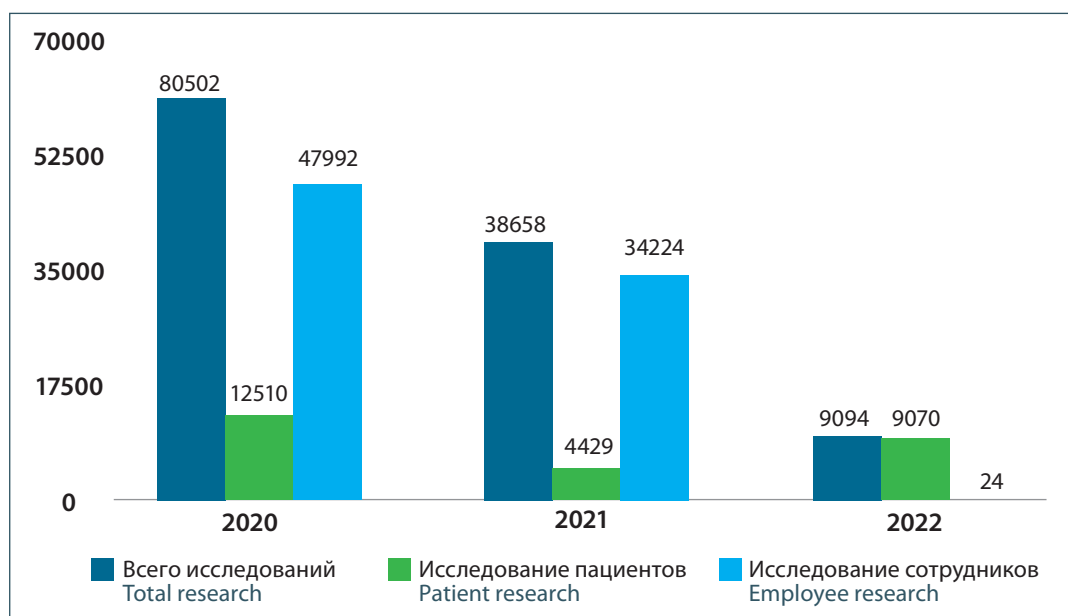


Рис. 3. Количество исследований образцов сыворотки крови на антитела к вирусу SARS-CoV-2 (2020–2022 гг.)

Fig. 3 The number of the tests of blood serum samples for antibodies to the SARS-CoV-2 virus (2020–2022)

крови (11,5%) было получено от пациентов и 34 224 образца крови (88,5%) от сотрудников. Отрицательный результат получен в 48%. До 2% снизилось выявление антител IgM, до 43% возросло выявление антител IgG, в 7% выявлены антитела и IgM, и IgG.

В 2022 г. число проведенных исследований с целью определения антител продолжило снижение и составило 9094 исследования образцов крови, при этом до 24 исследований образцов крови (0,3%) на антитела, проведенных сотрудниками и 9070 исследований – пациентам (99,7%). Отрицательный результат определения антител увеличился до 59,2%, выявление антител IgM уменьшилось до 1%, определение IgG составило 34,3% и в 6,5% были определены и IgM, и IgG.

Можно предположить, что полученные результаты говорят о том, что начиная с 2021 г. увеличилось число лиц, перенесших COVID-19.

GeneXpert является анализатором закрытого типа, что создает минимальный риск контаминации и позволяет в течение двух часов получить результат исследования (одновременное выделение ДНК МБТ и определение лекарственной чувствительности к рифампицину). В период с 2020 по 2022 г. включительно всего было проведено 1784 молекулярно-генетических исследования как у больных туберкулезом, так и у лиц с подозрением на туберкулез (рис. 4). В данный период ДНК МБТ были выявлены в 844 случаях (47,3 %), в 196 случаях (23,2%) у больных выявлена устойчивость к рифампицину. Это требует проведения дополнительного сопоставления исследуемых лиц, числа проб на одного пациента и других факторов влияния в изучении устойчивости к лекарственным препаратам у больных туберкулезом.

В 2020 г. было проведено 485 исследований на туберкулез, в 350 случаях (72,2%) выявлена ДНК МБТ и в 26 случаях (7,4%) отмечалась лекарственная устойчивость к рифампицину.

В 2021 г. наблюдали некоторое снижение числа проведенных исследований у пациентов – до 419, из них ДНК МБТ выявлена в 146 случаях (34,8%). Число штаммов МБТ, которые имели устойчивость к рифампицину, увеличилось до 48 и составило 32,9%.

В 2022 г. продолжалось снижение числа больных туберкулезом с COVID-19, однако число проведенных исследований на туберкулез возросло до 880, поскольку его проводили не только больным туберкулезом, но и лицам с подозрением на туберкулез при поступлении в Клинику № 2. В 348 случаях (39,5%) была выявлена ДНК МБТ, число выделенных МБТ, имеющих устойчивость к рифампицину, возросло до 122 и составило 35%.

Весь исследуемый период больным туберкулезом и лицам с подозрением на туберкулез (без COVID-19), находящимся на лечении в клиниках и филиалах Центра, проводили и проводят до настоящего времени весь комплекс лабораторного обследования. Исследования на туберкулез осуществляли в Центральной биологической лаборатории Центра (ЦБЛ) и лабораторных отделениях ЦБЛ Центра в полном объеме (микроскопическое, бактериологическое исследования), в том числе в ЦБЛ с применением ускоренных методов диагностики туберкулеза (молекулярно-генетические исследования и посев на жидкую питательную среду с использованием автоматических анализаторов BACTEC™ MGIT™ 960) с целью выявления, идентификации возбудителя и определения лекарственной чувствительности к антибактериальным препаратам. Основная

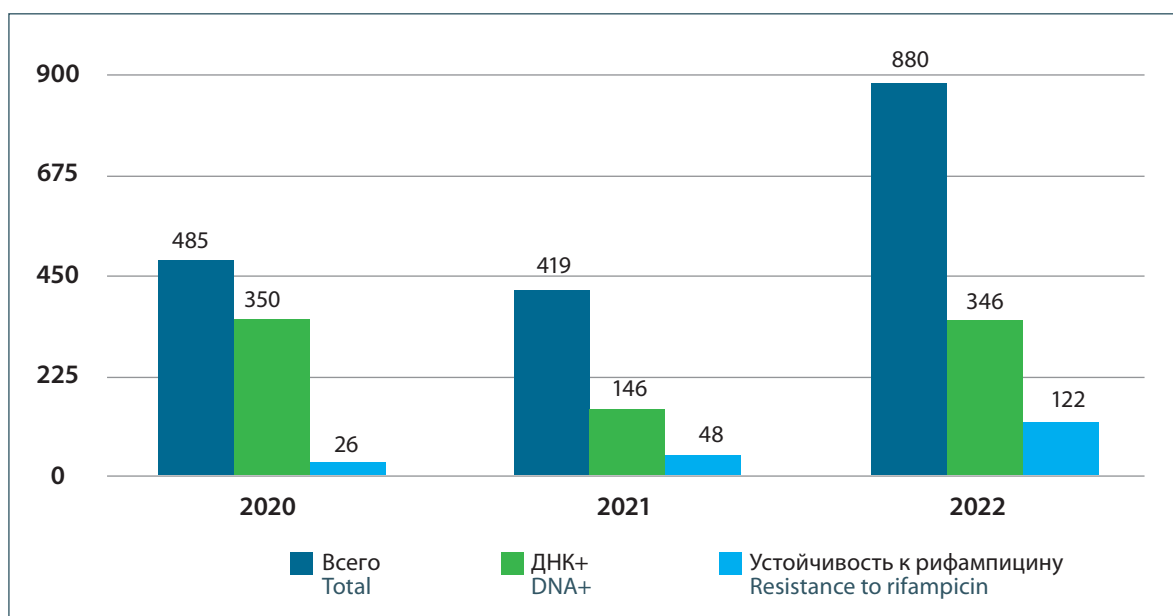


Рис. 4. Определение ДНК МБТ с применением молекулярного анализатора GeneXpert у больных туберкулезом с COVID-19 (2020–2022 гг.)

Fig. 4. The results of the tests of MBT DNA from GeneXpert Automatic Modular Analyzer in tuberculosis patients with COVID-19 (2020–2022)

нагрузка легла на сотрудников ЦБЛ. Так, в 2020 г. в ЦБЛ было проведено всего 133 985 микробиологических исследований различного диагностического материала от больных туберкулезом и пациентов с подозрением на туберкулез из клиник и филиалов Центра. В 2021 г. всего проведено 125 603 исследования, в 2022 г. – 127 281 исследование.

Культуральные исследования на жидких средах в ЦБЛ проводили централизованно пациентам Центра с использованием бактериологических анализаторов BACTEC™ MGIT™ 960 как для диагностики туберкулеза, так и при контроле химиотерапии. В 2020 г. всего был проведен 10 401 посев с использовани-

ем анализаторов BACTEC™ MGIT™ 960, из них с целью диагностики туберкулеза – 8916 посевов (85,7%), с целью контроля химиотерапии – 1485 исследований (14,2%), в 2021 г. число исследований снизилось до 6549, с целью диагностики заболевания было проведено 5849 исследований (89,3% от общего числа проведенных исследований), с целью контроля химиотерапии – 700 исследований (10,6%). В 2022 г. общее число культуральных исследований на жидкой среде выросло почти в 2 раза – до 12 373 исследований, из них 11 233 с целью диагностики (90,7%) и 1140 исследований с целью контроля химиотерапии (рис. 5).

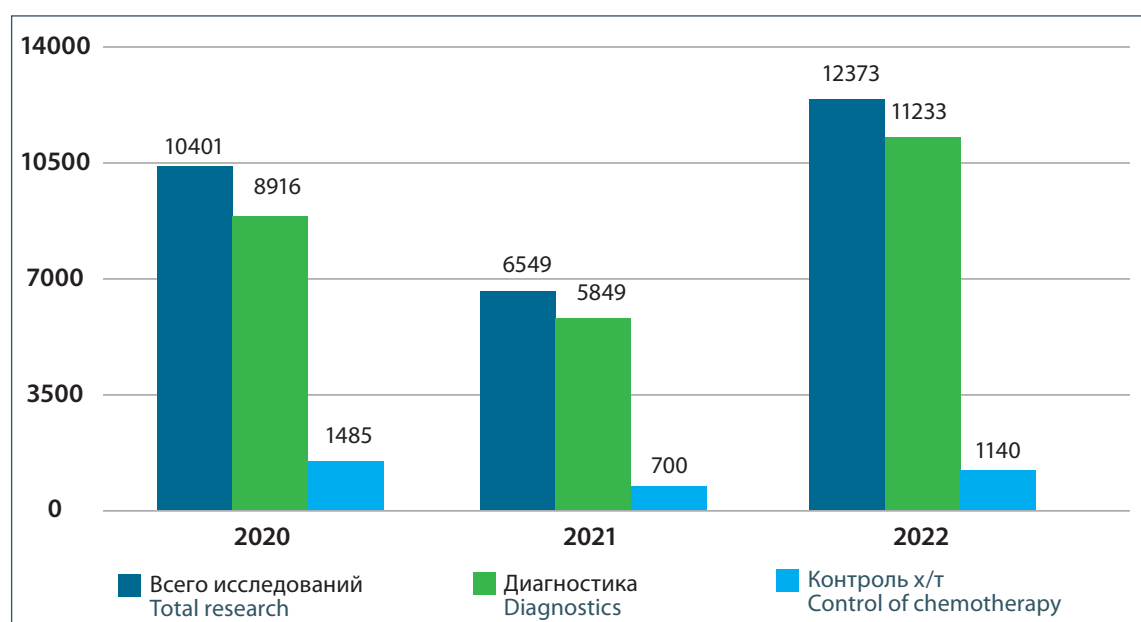


Рис. 5. Структура исследований на бактериологических анализаторах BACTEC™ MGIT™ 960 (2020–2022 гг.)

Fig. 5. The structure of the results of the tests from BACTEC™ MGIT™ 960 Automated Mycobacterial Detection (2020–2022)

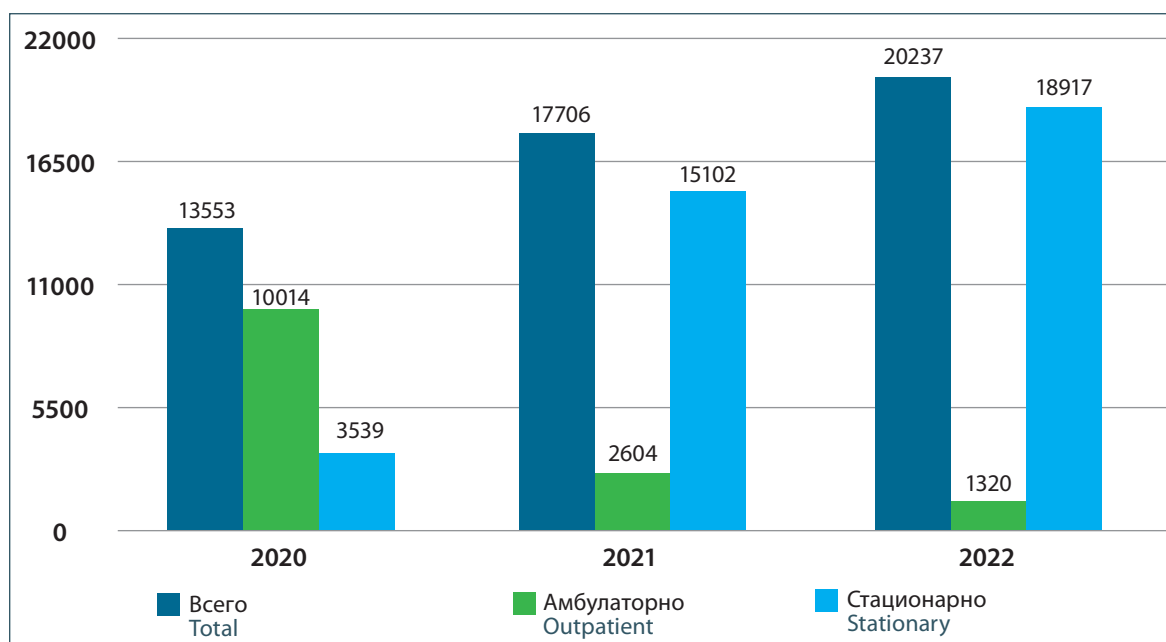


Рис. 6. Общее количество молекулярно-генетических исследований в 2020–2022 гг.

Fig. 6. The total number of molecular genetic tests (2020–2022)

С целью ускоренной диагностики у лиц с подозрением на туберкулез централизованно в ЦБЛ проводили молекулярно-генетические (МГ) исследования различного диагностического материала с целью выявления ДНК МБТ и определения мутаций в генах, связанных с развитием лекарственной устойчивости МБТ как к основным, так и к резервным антибактериальным препаратам.

В 2020 г. с целью диагностики туберкулеза было проведено 13 553 МГ исследования, из них 10 014 исследований (74%) проведено при амбулаторном направлении диагностического материала и 3539 исследований (26%) – для пациентов клиник и филиалов Центра.

С 2021 г. наблюдается увеличение МГ исследований, проведенных с целью диагностики туберкулеза пациентам из клиник и филиалов Центра, всего было проведено 17 706 МГ исследования, из них 2604 исследования (14,7%) амбулаторно и 15 102 исследования (85,3%) диагностического материала от пациентов клиник и филиалов Центра, в 2022 г. проведено 20 237 МГ исследований, из них 1320 исследований амбулаторно (6,5%) и 18 917 исследований (93,5%) – пациентам клиник и филиалов Центра (рис. 6).

Таким образом, количество исследований на туберкулез с целью диагностики увеличивалось ежегодно, что, возможно, связано с увеличением числа пациентов с остаточными изменениями в легких, перенесших COVID-19 в 2020–2021 гг.

Заключение

В целях своевременной диагностики нового, быстро распространяющегося вирусного заболевания, такого как COVID-19, потребовалось внесение организационных изменений в лабораторную службу ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Кадровые и материальные ресурсы позволили сохранить качество и доступность лабораторной диагностики биологического материала от пациентов, получающих лечение в Центре, в период пандемии COVID-19.

Вновь организованное лабораторное отделение позволило проводить исследования обнаружения РНК COVID-19 в биологическом материале, а также определять уровень популяционного иммунитета при первичном и повторном обследовании. В отношении всех лиц – как пациентов, так и сотрудников, у которых был диагностирован положительный результат на SARS-CoV-2, проводились противоэпидемические мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в полном объеме.

Практический опыт организации специализированного лабораторного ПЦР-отделения для диагностики возбудителя COVID-19 в противотуберкулезной медицинской организации может быть использован, а также тиражирован для иных медицинских организаций, при возникновении необходимости проведения аналогичных мер.

Литература

1. Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н. Лабораторные стратегии диагностики COVID-19: Современные технологии и тенденции развития (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65. – № 12. – С. 757-766.
doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-757-766>.

2. Базыкина Е. А., Троценко О. Е. Эпидемиологическое значение бессимптомных носителей COVID-19 // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 69–73. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-69-73>.
3. Богородская Е. М., Котова Е. А. Организация противотуберкулезной работы в г. Москве в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.)* / Под ред. Е. М. Богородской. – М.: «Спутник+», 2021. – 277 с.
4. Журнова М. Ю., Львов С. Л., Анисимова Т. А. ТУБЕРКУЛЕЗ И COVID-19: Проблемы диагностики и особенности ведения пациентов в условиях пандемии // *Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet»*, № 5/2022.
5. Кобесов Н. В., Загдын З. М., Синицын М. В., Пагиева М. К. Эпидемиология туберкулеза в России и РСО Алания в период пандемии COVID 19 // *Менеджер здравоохранения*. – 2023. – № 2. – С. 75–82. doi: 10.21045/1811-0185-2023-2-75-82.
6. Краснова М. А., Исакова А. И., Халина С. Н., Сафонова С. Г. Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2020. – № 4. – С. 52–57.
7. Лебедева И. Б., Осинцева И. Ю., Бондаренко Т. Е., Пьянзова Т. В., Брусина Е. Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2021. – Т. 6. – № 3. – С. 71–84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>.
8. Лебедева И. Б., Шмакова М. А., Дроздова О. М., Брусина Е. Б. Смертность при COVID-19 на фоне туберкулеза: систематический обзор и метаанализ // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2022. – Т. 7. – № 1. – С. 78–85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-78-85>.
9. О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих: Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 № 66. [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/73492109/> (Дата обращения 10.09.2023).
10. Смердин С. В., Шешелякина Н. Н., Шевченко А. И., Плеханова М. А., Луданный Р. И., Воробьева Т. И. Стратификация рисков развития рецидива туберкулеза в период пандемии новой коронавирусной инфекции // *Туберкулез и болезни легких*. – 2023/ – Т. 101. – № 2. – С. 87–93. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-87-93>.

Об авторах

Котова Евгения Александровна – заместитель директора по научной и организационно-методической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. +7 (499) 268-00-05
 e-mail: KotovaEA2@zdrav.mos.ru

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. +7 (499) 268-08-76
 e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

Фрейман Георгий Ефимович – заведующий централизованной бактериологической лабораторией ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.
 Тел. +7 (926) 814-75-68
 e-mail: FreymanGE@zdrav.mos.ru

Халина Светлана Николаевна – биолог клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
 Адрес: 111024, г. Москва, ул. Барболина, д. 3
 Тел. +7 (499) 268-69-76
 e-mail: khalina.s@mail.ru

Александров Андрей Александрович – и.о. заведующего клинко-диагностической лабораторией Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
 Адрес: 111024, г. Москва, ул. Барболина, д. 3
 Тел. +7 (499) 268-69-76
 e-mail: aaalex70@yandex.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Л.С. Лавренчук, Т.В. Миногина, Д.В. Вахрушева, С. Н. Скорняков, Л.А. Голубева, Е.М. Одинцева

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования. Совершенствование алгоритмов этиологической диагностики туберкулезного спондилита в современных реалиях распространения лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и сочетанных вирусных инфекций.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лабораторных исследований диагностических материалов, полученных от 300 пациентов с диагнозом «туберкулезный спондилит». Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия ВИЧ и вируса гепатита С (ВГС): 20% пациентов не имели вирусных инфекций, 8% пациентов были инфицированы только ВГС, 6% – только ВИЧ; 66% пациентов были инфицированы и ВИЧ, и ВГС. Операционный костный материал был исследован с помощью классической триады этиологической диагностики туберкулеза – методами микроскопии, посева на плотные питательные среды и молекулярно-генетическими методами (ПЦР).

Результаты. Наиболее информативными при диагностике туберкулезного спондилита являются молекулярно-генетические методы – выявляемость микобактерий туберкулеза (МБТ) составила 83% ($p < 0,001$). МБТ, выделенные от пациентов с сочетанными вирусными инфекциями, характеризуются широким спектром лекарственной устойчивости: наличие ВИЧ у пациентов с туберкулезным спондилитом в 4,16 раза (95%ДИ 2,11-7,67) увеличивало шансы выявления лекарственной устойчивости микобактерий в очаге поражения (как минимум к изониазиду и рифампицину), а наличие ВГС – в 2,29 раза (95% ДИ 1,36-4,86). В связи с этим при наличии сочетанных вирусных инфекций у пациента с ТС его следует рассматривать как относящегося к группе риска множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ и назначать соответствующий режим химиотерапии даже при отсутствии результатов бактериологического исследования.

Ключевые слова: туберкулезный спондилит, вирус иммунодефицита человека, туберкулез, диагностика, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

MODERN OPPORTUNITIES OF ETIOLOGIC DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS SPONDYLITIS (POTT'S DISEASE) IN PATIENTS WITH COMBINED VIRAL INFECTIONS

L. S. Lavrenchuk, T.V. Minogina, D.V. Vakhrusheva, S.N. Skornyakov, L.A. Golubeva, E.M. Odintseva

Ural research Institute of Phthisiopulmonology – a branch of Federal State Institution «National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Purpose. Improvement of algorithms of etiologic diagnostics of tuberculous spondylitis in modern realities of mycobacteria drug resistance and combined viral infections.

Materials and methods. Laboratory results of diagnostic materials obtained from 300 patients diagnosed with tuberculous spondylitis were analyzed; patients were divided into groups according to the presence of HIV and hepatitis C virus (HCV): 20% of patients had no viral infections, 8% of patients were infected with HCV only, 6% were infected with HIV only; 66% of patients were infected with both HIV and HCV. The surgical bone material was examined by the classical triad of etiologic diagnostics of tuberculosis – microscopy, culture on solid growth media and molecular genetic methods (PCR).

Results. Molecular genetic methods are the most informative methods for diagnosing tuberculous spondylitis – the detection rate of MBT is 83% ($p < 0.001$). These methods should be the main ones in the study of biological material from patients diagnosed with tuberculous spondylitis, while bacteriological methods should be used to verify the diagnosis. MBTs isolated from patients with co-infections are characterized by a wide spectrum of drug resistance: the presence of HIV in patients with tuberculous spondylitis 4.16 times (95% CI 2.11-7.67) increased the chance that mycobacteria in the focus of lesions are resistant to at least rifampicin and isoniazid, and the presence of HCV – 2.29 times (95% CI 1.36-4.86). Therefore, if viral infections are present in a patient with TC, he/she should be considered as a patient at risk of MDR/XDR TB and an appropriate chemotherapy regimen should be administered even in the absence of bacteriologic results.

Keywords: tuberculous spondylitis, HIV, tuberculosis, diagnostics, multidrug resistance of Mycobacterium tuberculosis

Введение

В Российской Федерации наблюдается тенденция к снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза, в том числе при внелегочных локализациях. Внелегочные формы туберкулеза (ТБ) составляют 10–20% всех форм. Среди случаев внелегочного ТБ растет частота костно-суставного ТБ. В особенности это касается туберкулезного спондилита (ТС), доля которого может достигать 50% от всех случаев внелегочного ТБ. В мире доля ТС среди всех случаев ТБ составляет 0,5–1% [10]; у пациентов с иммуносупрессией она возрастает [7]. Комбинированная противотуберкулезная терапия является основным методом лечения ТС, поэтому задача лабораторной службы противотуберкулезных учреждений – не только подтвердить этиологию ТС, но и своевременно предоставить данные о лекарственной устойчивости возбудителя для назначения адекватного режима химиотерапии.

Классический набор методов лабораторного подтверждения ТБ включает микроскопию, посев на плотные и жидкие питательные среды и молекулярно-генетические методы исследования диагностического материала. Метод микроскопии обладает низкой чувствительностью, и количество микобактерий туберкулеза (МБТ) в биологических образцах часто бывает недостаточным для подтверждения положительного результата [6]. При использовании культуральных методов высеваемость микобактерий из биоматериалов пациентов с ТС остается на низком уровне (менее 30%) [1,5]. Это связано с олигобактериальностью биоматериалов, наличием ингибиторов роста микобактерий, а также с биологическими свойствами самих микобактерий – длительная противотуберкулезная терапия снижает их жизнеспособность, что приводит к ложноотрицательным результатам посева. Кроме того, к минусам бактериологических методов следует отнести длительный срок получения результата – от 3 до 8 недель. В связи с этим бактериологические методы следует использовать как методы верификации результатов, полученных экспресс-методами.

Молекулярно-генетические методы (МГМ) обладают более высокой чувствительностью по сравнению с классическими бактериологическими методами. На их результативность не влияет предшествующая химиотерапия, но они не дают информации о жизнеспособности МБТ. По данным разных исследователей, чувствительность полимеразной цепной реакции (ПЦР) колеблется в пределах от 87% [11] до 100% [8,9].

Часто пациенты с ТС также инфицированы ВИЧ и вирусом гепатита С (ВГС). Это связано с тем, что развитие ТС в результате гематогенной диссеминации МБТ особенно часто наблюдается при иммуносупрессии, вызванной ВИЧ. В современной литературе недостаточно данных о связи между свойствами МБТ у больных ТС (в том числе их лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам) с наличием вирусных инфекций в организме пациента.

Цель исследования

Совершенствование алгоритмов этиологической диагностики туберкулезного спондилита в современных реалиях лекарственной устойчивости МБТ и распространения сочетанных вирусных инфекций.

Материалы и методы

В Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (УНИИФ) – филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России – в период с 2016 по 2021 год проведено проспективное когортное исследование, посвященное анализу результатов исследования различных видов операционного биоматериала пациентов с диагнозом ТС.

Проанализированы 399 протоколов операций, выполненных у 300 пациентов. Среди пациентов 76 (25,3%) были женского пола, 224 (74,7%) – мужского. По возрастным группам распределение было следующим: 14 (4,7%) пациентов – от 21 до 30 лет, 114 (38%) пациентов – от 31 до 40 лет, 132 (44%) – от 41 до 50 лет, 25 (8,3%) пациентов от 51 до 60 лет и 15 (5%) пациентов возрастом 60 лет и старше.

ТС являлся моноинфекцией у 50 (16,7%) пациентов, у 154 (51,3%) сопровождался туберкулезом легких, у 31 (10,3%) – внелегочным туберкулезом других локализаций. Еще у 65 (21,7%) пациентов выявлено поражение трех и более локализаций (включая легкие в 63 случаях).

Таким образом, у 217 пациентов ТС сопровождался туберкулезом легких: диссеминированным – у 63 (29%), инфильтративным – у 56 (25,8%), очаговым – у 42 (19,4%), фиброзно-кавернозным – у 5 (2,3%) пациентов; у 8 (3,7%) выявлена туберкулема, у 43 (19,8%) имели место посттуберкулезные изменения.

Пациенты были разделены на 4 клинико-эпидемиологические группы. Принцип разделения, а также количество пациентов в каждой группе представлены в таблице 1.

Все биоматериалы для выявления МБТ доставляли в отделение микробиологии и ПЦР-диагностики УНИИФ в день их получения. Биоматериал гомогенизировали и деконтаминировали по стандартной процедуре [2–4].

Окрашивание препарата по методу Циля – Нильсена осуществляли с помощью набора красителей для окрашивания кислотоустойчивых микроорганизмов (HiMedia, Индия).

Посев осуществляли на две плотные питательные среды: Левенштейна – Йенсена и Финна II. Учет роста проводили в соответствии с нормативными документами [2–4].

Выделение и амплификацию ДНК производили с помощью магнитных частиц с использованием набора реагентов для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом ПРЦ-РВ («Амплитуб-РВ», «Синтол», Россия).

В зависимости от количества ДНК в образце спектр мутаций определяли с использованием набора реагентов

Таблица 1. Распределение пациентов по клинико-эпидемиологическим группам

Table 1. Distribution of patients by clinical and epidemiological groups

Название Title	Критерии включения Inclusion criteria	Количество пациентов абс./отн. Number of patients abs./rel.
ТС • TS	Пациент с туберкулезным спондилитом и без вирусных инфекций Patient with tuberculous spondylitis and without viral infections	60 / 20%
ТС+ВГС TS+HCV	Пациент с туберкулезным спондилитом и гепатитом С, без ВИЧ Patient with tuberculous spondylitis and hepatitis C, without HIV	24 / 8%
ТС+ВИЧ TS+HIV	Пациент с туберкулезным спондилитом и ВИЧ, без гепатита С Patient with tuberculous spondylitis and HIV, without hepatitis C	18 / 6%
ТС+ВИЧ+ВГС TS+HIV+HCV	Пациент с туберкулезным спондилитом, с ВИЧ и с гепатитом С Patient with tuberculosis spondylitis, HIV, and hepatitis C	198 / 66%

ТС – туберкулезный спондилит, ВГС – вирусный гепатит С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
TS – tuberculous spondylitis, HCV – viral hepatitis C, HIV – human immunodeficiency virus

«ТБ-ТЕСТ» (ООО «Биочип-ИМБ», Россия) или «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-Fq-РВ» («Синтол», Россия). В первом случае выявляли мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и аминокликозидам, а также идентифицировали генотип возбудителя. В случае, если ДНК для этой методики в образце было недостаточно, мутации выявляли с помощью наборов реагентов для определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулезного комплекса к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам методом ПЦР-РВ (тесты «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-Fq-РВ», «Синтол», Россия).

Амплификацию ДНК проводили в амплификаторах CFX96 (Biorad, США), результаты анализировали с помощью программного обеспечения BioRad CFX Manager. Детекцию результатов биочипов осуществляли с помощью чип-детектора и программного обеспечения Imageware.

Анализ на ВИЧ проводили с помощью иммуноферментной тест-системы «МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГ+А» для выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена р24 ВИЧ-1 (чувствительность по антигену ВИЧ-1 (р24) $\leq 20,0$ пг/мл). Анализ

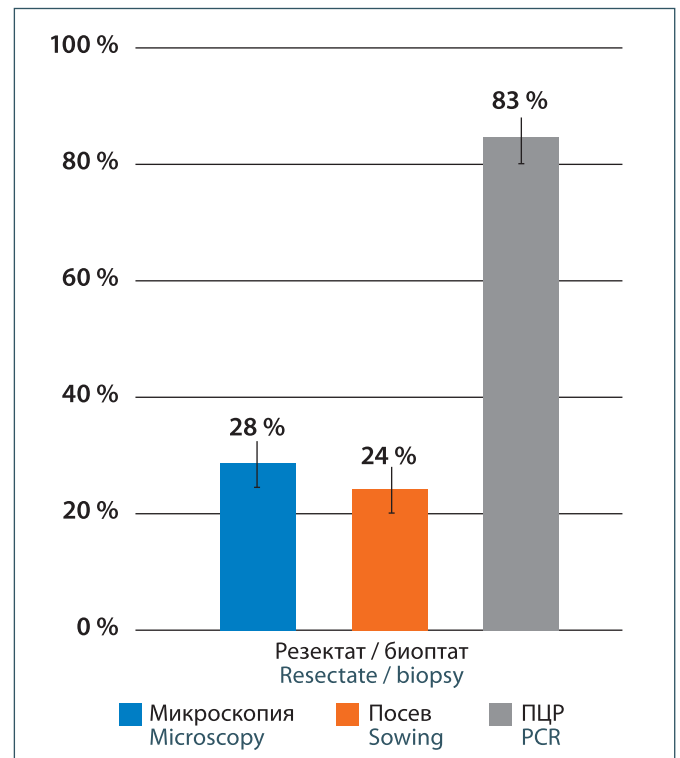


Рис. 1. Выявляемость МБТ в операционном костном материале различными методами

Fig. 1. The detectability of MBT in the surgical bone material by various methods

на наличие вируса гепатита С проводили с помощью набора «Экспресс Мануфактура», ООО «ПрофиЛабТест», Россия (чувствительность 98,1%).

Результаты и обсуждение

Выявляемость МБТ в операционном материале

Характерной чертой при исследовании зараженного костного материала является низкая выявляемость микобактерий в связи со сложностью гомогенизации и техническими особенностями забора биоптата костной ткани. Операционный костный материал был исследован с помощью классической триады этиологической диагностики туберкулеза – микроскопии, посева на плотные питательные среды – и молекулярно-генетических методов (ПЦР). Выявляемость микобактерий различными методами показана на рис. 1.

В операционном материале ДНК МБТ удалось обнаружить в 83% случаев, в то время как микроскопически микобактерии удалось выявить в 28%, а культивированием на плотных питательных средах – лишь в 24% случаев.

Молекулярно-генетические методы оказались наиболее эффективными при оценке статистически значимых различий диагностической чувствительности с помощью критерия χ^2 : при сравнении частоты положительных результатов микроскопии и ПЦР $\chi^2 = 14,2$, $p < 0,001$, посева и ПЦР – $\chi^2 = 278,4$, $p < 0,001$.

Спектр лекарственной устойчивости МБТ

Из 93 случаев выявления МБТ с помощью посева (24% всех исследований) тестирование лекарственной чувствительности удалось провести в 84 (90%) случаях. Из 324 случаев выявления ДНК МБТ с помощью ПЦР (83% всех исследований) в 226 (82%) удалось протестировать наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Таким образом, фенотипическая устойчивость была определена в 84 (22%) случаях от общего числа исследований операционного материала, а генотипическая – в 266 (67%) случаях.

Таким образом, для своевременного назначения адекватной антибиотикотерапии первостепенную важность имеет анализ полученной из диагностического материала ДНК микобактерий на наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ПТП. В данной работе было проанализировано 267 ПЦР-положительных образцов, концентрация ДНК в которых была достаточна для выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к ПТП (68,2% от всех образцов, исследованных с помощью ПЦР).

В табл. 2 представлены данные о доле образцов, в ДНК которых были выявлены мутации, ассоциированные с устойчивостью МБТ к разным группам ПТП.

Данные о спектре мутаций, выявленных в ДНК МБТ, были сопоставлены с данными о наличии сочетанных с ТС вирусных заболеваний у пациентов выборки (рис. 2). Дефиниции множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивости

Таблица 2. Частота мутаций, ассоциированных с устойчивостью *M. tuberculosis* к разным противотуберкулезным препаратам

Table 2. Frequency of mutations associated with *M. tuberculosis* resistance to various anti-tuberculosis drugs

Препарат Drug	Количество образцов ДНК с мутациями ЛУ (абс. / отн.) Number of DNA samples with DR mutations (abs. / rel.)	Мутация и ее частота в гене (абс. / отн.) Mutation and its frequency in the gene (abs. / rel.)
Рифампицин Rifampicin	193/267 72,3%	Ser531->Leu <i>rpob</i> 167 / 86,5%
Изониазид Isoniazid	212/267 79,4%	S315T(1) <i>katG</i> 204 / 96,2%
Фторхинолоны Fluoroquinolones	80 / 253 31,6%	<i>gyrA</i> 76 / 95%
		<i>gyrB</i> 4 / 5%
Аминогликозиды Aminoglycosides	94 / 182 51,6%	<i>eis</i> 21 / 22,3%
		<i>rrs</i> 73 / 77,7%

(МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ) возбудителя туберкулеза были взяты из клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» 2020 года [2], так как все данные, включенные в исследование, были получены до 2021 года включительно.

Из рис. 2 видно, что у пациентов без ВИЧ-инфекции (группы ТС и ТС+ВГС) доля МБТ без мутаций ЛУ выше, а доля МБТ

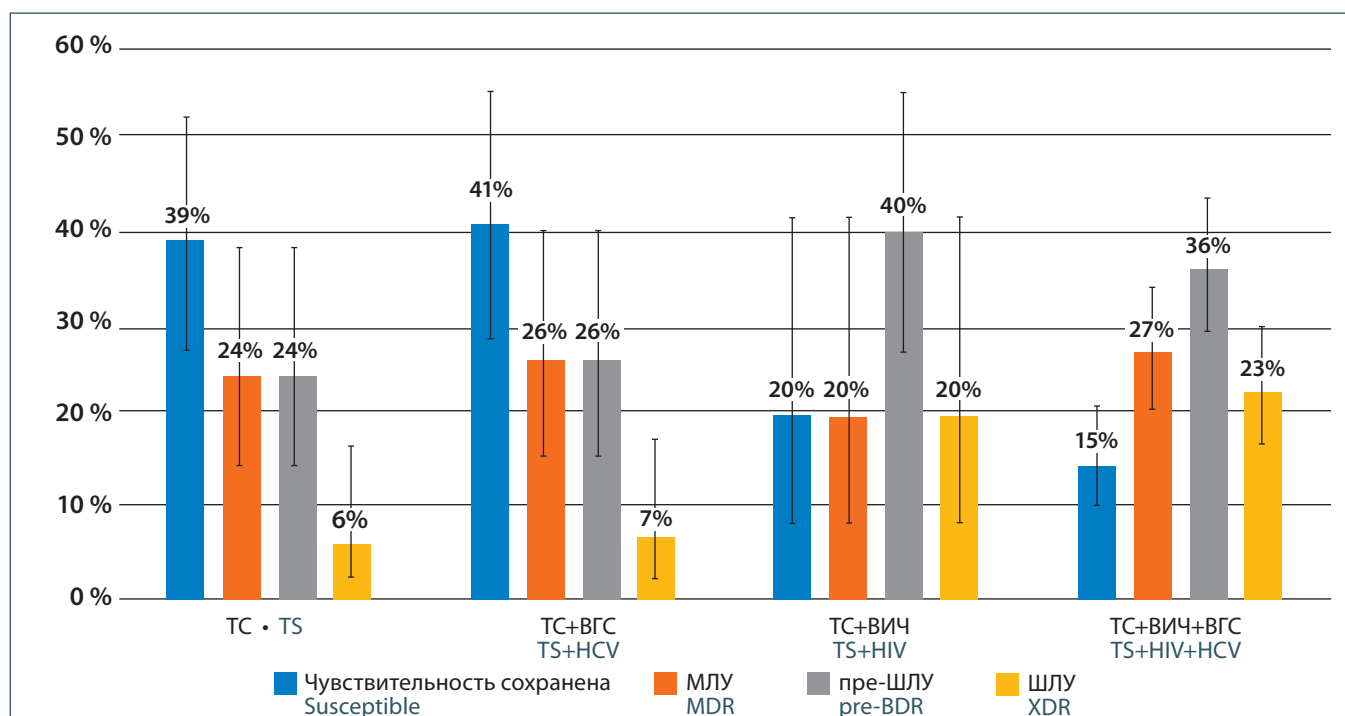


Рис. 2. Доля образцов ДНК микобактерий с мутациями, ассоциированными с различными категориями ЛУ, в каждой из клинико-эпидемиологических групп пациентов, включенных в выборку

Fig. 2. The proportion of mycobacterium DNA samples with mutations associated with various categories of DR in each of the clinical and epidemiological groups of patients included in the sample

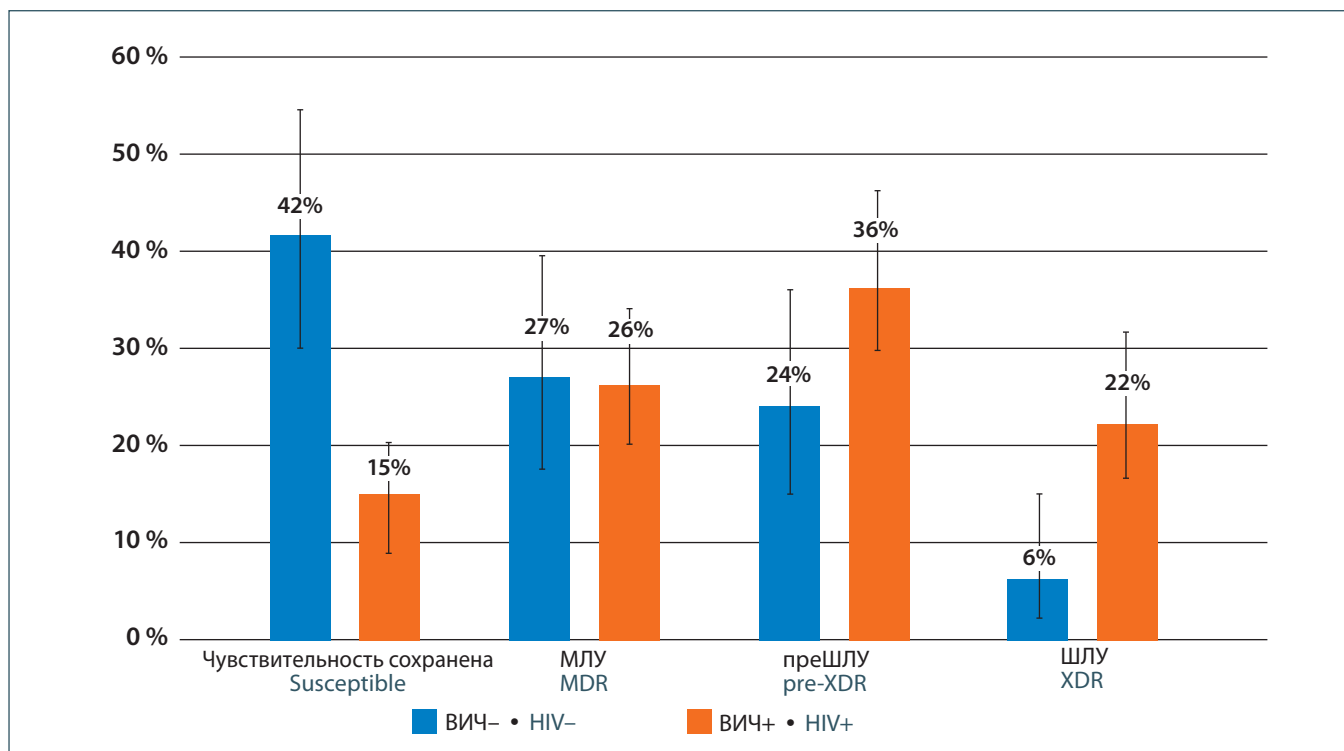


Рис. 3. Спектр лекарственной чувствительности МБТ на основе анализа ДНК, выделенной от ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов

Fig. 3. The spectrum of drug susceptibility of MBT based on the analysis of DNA isolated from HIV-positive and HIV-negative patients

Таблица 3. Доля штаммов *M. tuberculosis* с сохраненной лекарственной чувствительностью при парном сравнении клинко-эпидемиологических групп пациентов

Table 3. Proportion of *M. tuberculosis* strains with preserved drug susceptibility in paired comparison of clinical and epidemiological groups of patients

№ пары # pair	Группы сравнения Comparison groups	Доля штаммов с сохраненной ЛЧ МБТ (% 95% ДИ) Proportion of strains with preserved DS MBT (% 95% CI)	χ^2	p с поправкой Бонферрони p with Bonferroni's correction
1	ТС • TS	38,8%	15,7	< 0,001
	ТС+ВГС+ВИЧ TS+HCV+HIV	14,6%		
2	ТС • TS	38,8%	1,9	0,303
	ТС+ВИЧ TS+HIV	20,0%		
3	ТС+ВГС TS+HCV	41,3%	6,7	0,018
	ТС+ВГС+ВИЧ TS+HCV+HIV	14,6%		
4	ТС+ВГС TS+HCV	41,3%	1,4	0,424
	ТС+ВИЧ TS+HIV	20,0%		

ЛЧ – лекарственная чувствительность, МБТ – микобактерия туберкулеза, ТС – туберкулезный спондилит, ВГС – вирусный гепатит С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.
DS – drug susceptibility, MBT – Mycobacterium tuberculosis, TS – tuberculous spondylitis, HCV – viral hepatitis C, HIV – human immunodeficiency virus

с мутациями ШЛУ ниже по сравнению с пациентами с ВИЧ-инфекцией (группы ТС+ВИЧ и ТС+ВИЧ+ВГС). Статистически удалось доказать, что доля чувствительных МБТ была значительно выше в группах ТС и ТС+ВГС по сравнению с группой ТС+ВИЧ+ВГС (табл. 3).

Проанализирована связь между наличием ВИЧ в организме пациента с ТС и спектром мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью выделенных от пациента штаммов МБТ (рис. 3). Положительная связь между наличием ЛУ МБТ и ВИЧ в организме была статистически значима ($\chi^2 = 25,43$, $p < 0,01$), так же как и в случае с наличием ВГС ($\chi^2 = 8,12$, $p < 0,05$). Таким образом, наличие ВИЧ у пациентов с туберкулезным спондилитом в 4,16 раза увеличивало шанс того, что микобактерии в очаге поражения являются устойчивыми как минимум к рифампицину и изониазиду.

Также был проведен анализ связи спектра мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью МБТ, с наличием ВГС у пациентов (рис. 4). Положительная связь между спектром ЛУ МБТ и наличием ВГС в организме была статистически значима ($\chi^2 = 8,12$, $p < 0,05$). Наличие ВГС увеличивало шанс того, что микобактерии в очаге поражения являются устойчивыми как минимум к рифампицину и изониазиду, в 2,29 раза.

Алгоритм исследования биоматериала

На основании анализа полученных результатов был составлен алгоритм исследования диагностического материала

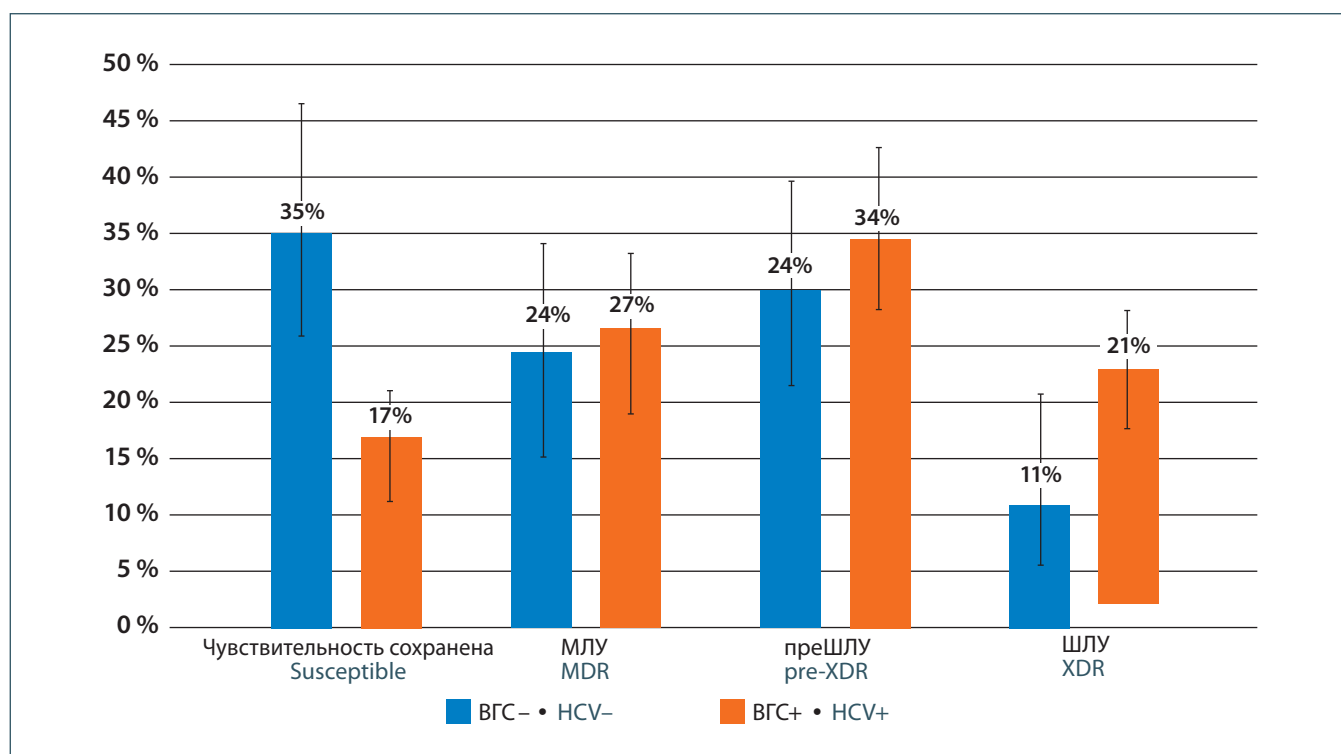


Рис. 4. Спектр лекарственной чувствительности, на основе анализа ДНК МБТ, выделенной от ВГС-положительных и ВГС-отрицательных пациентов

Fig. 4. Spectrum of drug susceptibility, based on the analysis of MBT DNA isolated from HCV-positive and HCV-negative patients

с целью этиологической диагностики туберкулезных спондилитов и назначения режима химиотерапии пациентам с сочетанными вирусными инфекциями (рис. 5).

В предложенном алгоритме основными методами являются молекулярно-генетические в силу высокой чувствительности, специфичности и сроков выполнения. Получение результата в случае их использования занимает от одного до двух дней, выявление генетических детерминант устойчивости – также один-два дня. Таким образом, в течение одной недели можно получить необходимые данные для назначения адекватной противотуберкулезной терапии пациентам с ТС.

С учетом специфики бактериологических методов исследования в большинстве случаев у лечащего врача не будет данных культурального и микроскопического методов. В тех же случаях, когда посев окажется положительным, результаты его появятся лишь через несколько недель, а данные об устойчивости микобактерий – еще спустя несколько недель. Таким образом, бактериологические методы целесообразно использовать в качестве метода верификации диагноза, предполагаемого по результатам МГМ.

Как указано в федеральных клинических рекомендациях [3], при назначении режима химиотерапии необходимо учитывать данные об устойчивости МБТ к ПТП, полученные бактериологическими или молекулярно-генетическими методами. Согласно имеющейся статистике, данные о мутациях, ассоциированных с устойчивостью возбудителя, будут отсутствовать

в 50% случаев, а данные о фенотипической устойчивости – в 82% случаев. В соответствии с клиническими рекомендациями [3], в случае отсутствия данных о ЛЧ возбудителя пациентам следует назначать режим химиотерапии для ТБ с лекарственной чувствительностью возбудителя. Исходя из наших данных, это оправдано в случае отсутствия у пациента с ТС сочетанной вирусной патологии. Но при наличии ВИЧ или ВГС у пациента его следует рассматривать как относящегося к группе риска МЛУ/ШЛУ ТБ. Эта рекомендация обусловлена тем, что шанс обнаружить возбудитель ТБ как минимум с МЛУ в диагностическом материале пациентов с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С в 3,89 раза выше, чем у пациентов без сопутствующих вирусных инфекций. В таком случае, при отсутствии данных о фенотипической устойчивости МБТ к ПТП, целесообразно рассмотреть вопрос о назначении пациенту режима химиотерапии для туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Заключение

Наиболее информативными при диагностике туберкулезного спондилита являются молекулярно-генетические методы – выявляемость МБТ при их использовании составила 83% ($p < 0,001$). Эти методы должны быть основными при исследовании биологического материала от пациентов с диагнозом ТС, бактериологические же методы следует использовать для верификации диагноза. МБТ, выделенные от пациентов с сочетанными вирусными инфекциями, характеризуются

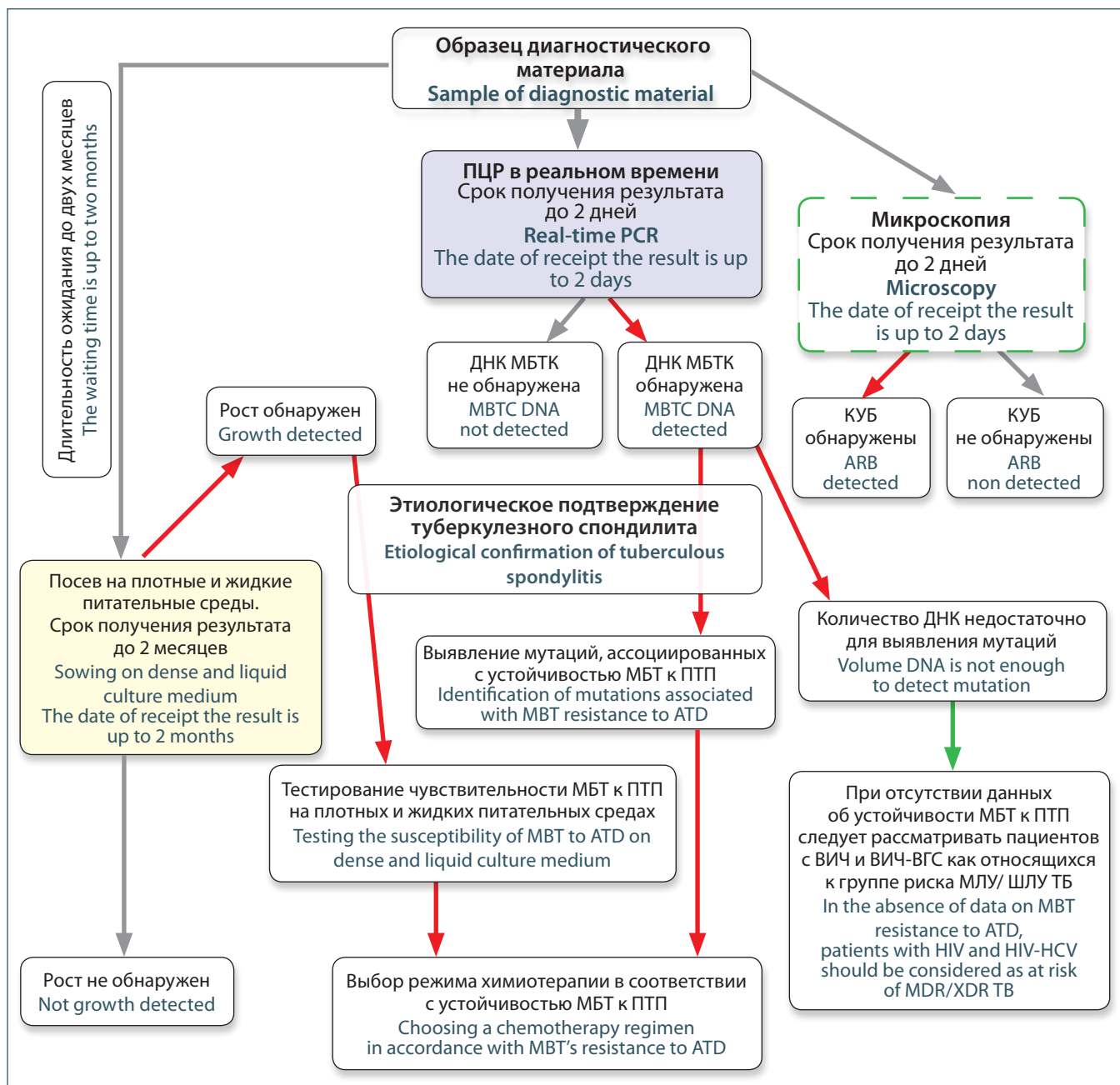


Рис. 5. Алгоритм исследования диагностического материала при этиологической диагностике туберкулезных спондилитов и назначения режима химиотерапии у пациентов с сочетанными вирусными инфекциями

Fig. 5. Algorithm for the study of diagnostic material for the etiological diagnosis of tuberculous spondylitis and the appointment of a chemotherapy regimen in patients with combined viral infections

различным спектром лекарственной устойчивости: наличие ВИЧ у пациентов с туберкулезным спондилитом в 4,16 раза увеличивало шанс обнаружения множественной лекарственной устойчивости микобактерий в очаге поражения, а наличие ВГС – в 2,29 раза. В связи с этим при наличии вирусных инфек-

ций у пациента с ТС его следует рассматривать как пациента, относящегося к группе риска МЛУ/ШЛУ ТБ и назначать соответствующий режим химиотерапии даже при отсутствии результатов бактериологического исследования.

Литература

1. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В., Маничева О.А., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезным спондилитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 5. – С. 20-26.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» / Российское общество фтизиатров. – 2020. – 79 с.

3. Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – 2003. – 163 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза / Российское общество фтизиатров. – 2015. – 36 с.
5. Chakravorty S., Tyagi J.S. Novel multipurpose methodology for detection of mycobacteria in pulmonary and extrapulmonary specimens by smear microscopy, culture, and PCR // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 6. – P. 2697-2702.
6. Masood S. Diagnosis of tuberculosis of bone and soft tissue by fine-needle aspiration biopsy // Diagn. Cytopathol. – 1992. – Vol. 8, № 5. – P. 451-455.
7. Moon M.S. Tuberculosis of the spine. Controversies and a new challenge // Spine (Phila Pa 1976). – 1997. – Vol. 22, № 15. – P. 1791-1797.
8. Negi S.S., Khan S.F., Gupta S., Pasha S.T., Khare S., Lal S. Comparison of the conventional diagnostic modalities, BACTEC culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis // Indian J. Med. Microbiol. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 29-33.
9. Noussair L., Bert F., Leflon-Guibout V., Gayet N., Nicolas-Chanoine M.H. Early diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by a new procedure combining broth culture and PCR // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47, № 5. – P. 1452-1457.
10. Polley P., Dunn R. Noncontiguous spinal tuberculosis: incidence and management // Eur. Spine J. – 2009. – Vol. 18, № 8. – P. 1096-1101.
11. Van der Spoel van Dijk A., McLeod A., Botha P.L., Shipley J.A., Kapnoudhis M.A., Beukes C.A. The diagnosis of skeletal tuberculosis by polymerase chain reaction // Cent. Afr. J. Med. – 2000. – Vol. 46, № 6. – P. 144-149.

Об авторах

Лавренчук Леонид Сергеевич – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (автор для переписки)

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8-922-152-97-27

E-mail: leon5d@list.ru

Миногоина Татьяна Вячеславовна – аспирант Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: t.minogina1@gmail.com

Вахрушева Диана Владимировна – заведующая научно-исследовательским отделом микробиологии и доклинических исследований Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, кандидат биологических наук, доцент

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Скорняков Сергей Николаевич – заведующий научно-исследовательским клиническим отделом Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: sns@urniif.ru

Голубева Людмила Андреевна – заведующая отделением микробиологии и ПЦР-диагностики Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: golubeva.luda2010@yandex.ru

Одинцева Елена Михайловна – биолог отделения микробиологии и ПЦР-диагностики Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

Адрес: 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

Тел. +8 (343) 333-44-59

E-mail: odintsevaalena@yandex.ru

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ГИБРИДИЗАЦИОННОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *M. TUBERCULOSIS* К ФТОРХИНОЛОНАМ И ИНЪЕКЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

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

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

*В работе представлены данные тестирования лекарственной чувствительности (ЛЧ) клинических изолятов *M. tuberculosis* к фторхинолонам и инъекционным препаратам с помощью молекулярно-генетических тест-систем и фенотипических методов. Показаны диагностические возможности гибридных технологий «ТБ-ТЕСТ» и GenoType MTBDRsl v.2 в определении генетических детерминант устойчивости изолятов с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью.*

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, мутации, генетические полиморфизмы, устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам

MOLECULAR TESTS FOR HYBRIDIZATION ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS OF DRUG SUSCEPTIBILITY OF *M. TUBERCULOSIS* TO FLUOROQUINOLONES AND INJECTABLE DRUGS

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

The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health

*The paper presents data on testing the drug susceptibility of clinical isolates of *M. tuberculosis* (MTB) to fluoroquinolones and injectable drugs using molecular genetic tests and phenotypic methods. We demonstrated the diagnostic capabilities of the hybridization technologies «TB-TEST» and GenoType MTBDRsl v.2 to detect the genetic determinants of resistance in MTB isolates with multidrug and extensively drug resistance (MDR, XDR), as well as in MBT with pre-XDR.*

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, mutations, genetic polymorphisms, resistance to fluoroquinolones and injectable drugs

Фторхинолоны и инъекционные препараты (канамицин – Km, амикацин – Am, капреомицин – Cm) являются основными препаратами резервного ряда для этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Развитие устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) к фторхинолонам (ФХ) обусловлено наличием мутаций в генах *gyrA* (в 45–85% резистентных изолятов) и *gyrB* (примерно у 7% штаммов) [23, 24]. Перекрестная устойчивость к препаратам группы аминогликозидов – Km, Am и Cm – связана с возникновением мутаций в гене *rrs*, а устойчивость только к Km – в промоторной области гена *eis* (Enhanced Intracellular Survival protein) [11, 27]. Для ускоренного выявления генетических детерминант устойчивости МБТ к этим препаратам Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2016 году выпустила рекомендации по использованию у пациентов с резистентностью к рифампицину, с МЛУ МБТ и при выборе подходящей схемы лечения МЛУ-ТБ второй версии теста GenoType MTBDRsl v.2, отличающейся от первой включением в анализ

генов *gyrB* и *eis*, [25]. В Российской Федерации (РФ) на основе гибридного анализа на биочипах была разработана и сертифицирована тест-система «ТБ-ТЕСТ», позволяющая одновременно определять мутации, связанные с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ в диагностическом материале и культурах [29]. Приказом Министерства здравоохранения РФ все гибридные технологии, в том числе рекомендованные ВОЗ, включены в «Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения органов дыхания» для использования в профильных лабораториях фтизиатрической службы [2]. «ТБ-ТЕСТ» позволяет идентифицировать комплекс МБТ и суммарно выявлять 116 генетических детерминант лекарственной устойчивости к основным препаратам первого (изониазид (H), рифампицин (R), этамбутол (E) и второго (ФХ, Km, Am и Cm) ряда, а также определять эндемичные для РФ генетические семейства *Beijing*, *Beijing B0*, *Haarlem*, *LAM*, *Ural* и принадлежность к Европейско-Американской линии.

Обе тест-системы основаны на способности целевых последовательностей ДНК, амплифицированных в результате полимеразной цепной реакции (ПЦР), гибридизоваться с зондами, нанесенными на соответствующую матрицу, которые при детекции на биочипе флуоресцируют, а на ДНК-стрипе проявляются в виде окрашенных полос в месте связывания зондов [1, 14]. Несмотря на диагностическую точность и широкий спектр анализируемых генов и мутаций, в некоторых случаях отмечается расхождение результатов молекулярно-генетического тестирования и фенотипического определения лекарственной чувствительности к препаратам резервного ряда [8, 9, 21].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ результатов тестирования лекарственной чувствительности МБТ к фторхинолонам и инъекционным препаратам молекулярно-генетическими тест-системами и фенотипическими методами.

Материалы и методы исследования

Бактериальные штаммы

В исследование включено 92 клинических изолята *M. tuberculosis complex* из лабораторной коллекции микобактериальных культур Централизованной бактериологической лаборатории (хранение при -70 °C). Изоляты были выделены в жидкой среде Миддлбука 7H9 (M7H9) в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 из диагностического материала (мокрота, промывные воды бронхов, операционный материал) пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили в жидкой среде M7H9 в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США) в соответствии с руководством производителя [22]. ЛЧ МБТ к офлоксацину (Ofx), Km, Am и Cm определяли в критических концентрациях (КК) 2,0; 2,5; 1,0 и 2,5 мкг/мл соответственно [26]. Данная выборка не была связана с определенными эпидемиологическими данными и включала 53 штамма МБТ с ШЛУ, 19 – с МЛУ и устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацину – Ofx), 18 – с МЛУ и устойчивостью к Km, Am и/или Cm, 2 штамма – только с МЛУ.

Молекулярно-генетическое тестирование

Выделение ДНК МБТ проводили с использованием роботизированной полуавтоматической станции Freedom EVO (TECAN, Швейцария) и реагентов «М-Сорб-Туб-автомат-48» (НПК «СИНТОЛ», Россия). Определение генетических детерминант устойчивости МБТ к ФХ и инъекционным препаратам проводили с помощью молекулярно-генетических тест-систем GenoType MTBDRs/ v.2 (Hain Lifescience, Германия) и «ТБ-ТЕСТ» (ООО «Биочип», Россия). GenoType MTBDRs/ v.2 позволяет определять наиболее распространенные типы мута-

ций, детерминирующие устойчивость к ФХ и Am/Km/Cm. Эти типы регистрируются при наличии специфических полос с определенными мутациями (МУТ-зонды), остальные нуклеотидные замены регистрируются по отсутствию полос с соответствующими зондами дикого типа (Wt). «ТБ-ТЕСТ» позволяет идентифицировать 28 типов мутаций в *groV* (устойчивость к Риф), 11 в *katG*, 5 в *inhA*, 5 в *ahpC/oxhR* (устойчивость к H), 23 в *embB* (устойчивость к E), 15 замен в *gyrA* и 23 в *gyrB* (устойчивость к ФХ), 4 в *rrs* и 6 в *eis* (устойчивость к инъекционным препаратам).

При расхождении результатов молекулярно-генетического и бактериологического тестирования ЛЧ дополнительно проводили секвенирование генов *gyrA* и *whiB7* 5' UTR на секвенаторе ABI PRISM 310 (Applied Biosystems, США) и/или определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) Ofx, Km и Am методом серийных микроразведений (микрометод) в жидкой среде M7H9 на планшетах Sensititre Myco TB (Thermo Scientific, США), согласно инструкции производителя.

Результаты исследования и обсуждения

Результаты проведенного исследования показали, что тест-система MTBDRs/ v.2 по своей диагностической чувствительности при определении генетических детерминант устойчивости к Ofx и Km уступает, а при выявлении устойчивости к Am и Cm – сопоставима с «ТБ-ТЕСТ». Количественное распределение мутаций в генах и диагностические характеристики тестов представлены в таблице 1. В 14 из 92 (15,2%) изолятов, чувствительных к Ofx, и 16 из 92 (17,4%), чувствительных к инъекционным препаратам, мутации в генах *gyrA/gyrB* и *rrs/eis* обеими тест-системами не обнаружены. В 29 из 92 (31,5%) анализируемых изолятов выявлены расхождения в результатах тестирования ЛЧ молекулярно-генетическими и культуральными (Bactec-960) методами.

Выявление устойчивости к офлоксацину

Среди 72 штаммов, фенотипически устойчивых к Ofx, в 68 (94,4%) мутации были выявлены обеими тест-системами, спектр которых представлен в таблице 2. В 54/68 (79,4%) в гене *gyrA* и в 8/68 (11,8%) в гене *gyrB* мутации определены обоими тестами. В 6/68 (8,8%) штаммах замены в обоих генах *gyrA/gyrB* были выявлены только с помощью «ТБ-ТЕСТ», из которых только в двух – тестом MTBDRs/ v.2, что обусловлено расположением замен вне анализируемой области (с 536-го по 541-й кодон). Среди мутаций в гене *gyrA* наиболее часто встречались замены в 94-м кодоне, обнаруженные в 29/68 (42,6%) штаммах, в 90-м (A90V, в 11,7%) и в 91-м (S91P, в 7,3%) кодонах. Мутации в этих же кодонах выявлены как двойные в гене *gyrA*, так и в сочетании с мутациями в *gyrB*.

Особенностью тест-системы MTBDRs/ v.2 является выявление мутаций не только по МУТ-зондам (с определением

Таблица 1. Результаты молекулярно-генетического и бактериологического тестирования лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis* к офлоксацину, канамицину, амикацину и капреомицину

Table 1. Results of molecular genetic and bacteriological testing of drug susceptibility of *M. tuberculosis* strains to ofloxacin, kanamycin, amikacin and capreomycin

Препараты/лекарственная чувствительность МБТ (Bactec 960) Drugs/drug susceptibility of MBT (Bactec 960)	Результаты тестирования изолятов • Results of testing isolates (n = 92)							
	ТБ-ТЕСТ • TB TEST				MTBDRs/ v 2.0			
	мутации • mutations			нет мутаций there are no mutations (wt)	мутации • mutations			нет мутаций there are no mutations (wt)
	<i>gyrA</i>	<i>gyrA/B</i>	<i>gyrB</i>		<i>gyrA</i>	<i>gyrA/B</i>	<i>gyrB</i>	
Устойчивые к Ofx 72 (78,3%) Ofx-resistant 72 (78,3%)	55	6	10	1	59	2	8	3
Чувствительные к Ofx 20 (21,7%) Ofx-susceptible 20 (21,7%)	1		5	14	1		5	14
Всего • Total	77 (83,7%)			15 (16,3%)	75 (81,5%)			17 (18,5%)
Чувствительность % (95% ДИ %-%) Susceptibility % (95% CI %-%)	98,6 (92,5-99,7)				95,8 (88,4-98,6)			
Специфичность % (95% ДИ %-%) Specificity % (95% CI %-%)	70,0 (48,1-85,5)				70,0 (48,1-85,5)			
ПЦПР % (95% ДИ %-%) PPV % (95% CI %-%)	92,2 (84,0-96,4)				92,0 (83,6-96,3)			
ПЦОР % (95% ДИ %-%) PNV % (95% CI %-%)	93,3 (70,2-98,8)				82,3 (59,0-93,8)			
	<i>rrs</i>	<i>rrs/eis</i>	<i>eis</i>	wt	<i>rrs</i>	<i>rrs/eis</i>	<i>eis</i>	wt
Устойчивые к Km 71 (77,2%) Km-resistant 71 (77,2%)	27	2	35	6	27	2	34	8
Чувствительные к Km 21 (22,8%) Km-susceptible 21 (22,8%)			4	18	1		4	16
Всего • Total	68 (73,9%)			24 (26,1%)	68 (73,9%)			24 (26,1%)
Чувствительность % (95% ДИ %-%) Susceptibility % (95% CI %-%)	90,1 (81,0-95,1)				88,7 (79,3-94,2)			
Специфичность % (95% ДИ %-%) Specificity % (95% CI %-%)	85,7 (65,4-95,0)				76,2 (54,9-89,4)			
ПЦПР % (95% ДИ %-%) PPV % (95% CI %-%)	94,1 (85,8-97,7)				92,6 (83,9-96,8)			
ПЦОР % (95% ДИ %-%) NPV % (95% CI %-%)	75,0 (55,1-88,0)				66,7 (46,7-82,0)			
	<i>rrs</i>	<i>rrs/eis</i>	<i>eis</i>	wt	<i>rrs</i>	<i>rrs/eis</i>	<i>eis</i>	wt
Устойчивые к Am 36 (39,1%) Am-resistant 36 (39,1%)	25	2	9		25	2	8	1
Чувствительные к Am 56 (60,9%) Am-susceptible 56 (60,9%)	2*		30	24	3		30	23
Всего • Total	29 (31,5%)			63 (68,5%)	30 (32,6%)			62 (67,4%)
Чувствительность % (95% ДИ %-%) Susceptibility % (95% CI %-%)	75,0 (58,9-86,2)				75,0 (58,9-86,2)			
Специфичность % (95% ДИ %-%) Specificity % (95% CI %-%)	100,0 (93,6-100,0)				94,6 (85,4-98,2)			
ПЦПР % (95% ДИ %-%) PPV % (95% CI %-%)	100,0 (88,3-100,0)				90,0 (74,4-96,5)			
ПЦОР % (95% ДИ %-%) NPV % (95% CI %-%)	85,7 (75,0-92,3)				85,5 (74,7-92,2)			
	<i>rrs</i>	<i>rrs/eis</i>	<i>eis</i>	wt	<i>rrs</i>	<i>rrs/eis</i>	<i>eis</i>	wt
Устойчивые к Cm 30 (32,6%) Cm-resistant 30 (32,6%)	27	2		1	27	2		1
Чувствительные к Cm 62 (67,4%) Cm-susceptible 62 (67,4%)			39	23	1		38	23
Всего • Total	29 (31,5%)			63 (68,5%)	30 (32,6%)			62 (67,4%)
Чувствительность % (95% ДИ %-%) Susceptibility % (95% CI %-%)	96,7 (83,3-99,4)				96,7 (83,3-99,4)			
Специфичность % (95% ДИ %-%) Specificity % (95% CI %-%)	100,0 (94,2-100,0)				98,4 (91,4-99,7)			
ПЦПР % (95% ДИ %-%) PPV % (95% CI %-%)	100,0 (88,3-100,0)				96,7 (83,3-99,4)			
ПЦОР % (95% ДИ %-%) NPV % (95% CI %-%)	98,4 (91,5-99,7)				98,4 (91,4-99,7)			

* – штаммы с мутацией c1402t, приводящей к устойчивости только к Km и Cm. ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ДИ – доверительный интервал.

* – strains with the c1402t mutation, leading to resistance only to Cm and Cm. PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value, CI – confidence interval.

Таблица 2. Спектр мутаций в устойчивых изолятах *M. tuberculosis* к фторхинолонам (офлоксацину) и инъекционным препаратам, выявленный тест-системами ТБ-ТЕСТ и MTBDRsl v 2.0

Table 2. The spectrum of mutations in resistant *M. tuberculosis* isolates to fluoroquinolones (ofloxacin) and injectable drugs detected by the TB-TEST and MTBDRsl v 2.0 test systems

Тест-системы • Test systems				Количество изолятов Number of isolates (n,%)
ТБ-ТЕСТ • TB TEST		MTBDRsl v 2.0		
Устойчивые к фторхинолонам (офлоксацину) • Resistant to fluoroquinolones (ofloxacin)				68 (100)
<i>gyrA</i>	<i>gyrB</i>	<i>gyrA</i>	<i>gyrB</i>	
A90V	wt	Δwt2/mut1 (A90V)	wt (536-541)	5 (7,3)
A90V (gcg>gtc)	wt	Δwt2	wt (536-541)	2 (2,9)
A90V (gcg>gtc)	wt	Δwt2/wt	wt (536-541)	1 (1,5)
A90V D94A	wt	Δwt2,3/mut1;mut3A (A90V, D94A)	wt (536-541)	2 (2,9)
A90V S91P	wt	Δwt2	wt (536-541)	1 (1,5)
A90V D94G	wt	Δwt2,3/mut1;mut3C (A90V, D94G)	wt (536-541)	2 (2,9)
D94A	wt	Δwt3/ mut3A (D94A)	wt (536-541)	4 (5,9)
D94G	wt	Δwt3/ mut3C (D94G)	wt (536-541)	15 (22,1)
D94H	wt	Δwt3/ mut3D (D94H)	wt (536-541)	3 (4,4)
D94N	wt	Δwt3/ mut3B (D94N/D94Y)	wt (536-541)	2 (2,9)
D94Y	wt	Δwt3	wt (536-541)	5 (7,3)
G88C	wt	Δwt1	wt (536-541)	5 (7,3)
G88A H70R	wt	Δwt1/ wt1	wt (536-541)	1 (1,5)
S91P	wt	Δwt2/ mut2 (S91P)	wt (536-541)	5 (7,3)
S91P D94A	wt	Δwt2/ mut2,mut3A (S91P, D94A)	wt (536-541)	1 (1,5)
Всего в <i>gyrA</i> • Total in <i>gyrA</i>	54	Всего в <i>gyrA</i> • Total in <i>gyrA</i>	54	54 (79,4)
A90V	A543T	Δwt2/mut1 (A90V)	wt (536-541)	1 (1,5)
A90V	D500N	Δwt2/mut1 (A90V)	wt (536-541)	1 (1,5)
D94A	E540D	Δwt3/ mut3A (D94A)	Δwt (536-541)	1 (1,5)
D94A	D500H	Δwt3/ mut3A (D94A)	wt (536-541)	1 (1,5)
D94G	S486F	wt3/ mut3C (D94G)	wt (536-541)	1 (1,5)
S91P	T539P	Δwt2/ mut2 (S91P)	wt/Δwt (536-541)	1 (1,5)
Всего в <i>gyrA/gyrB</i>	6	Всего в <i>gyrA</i> • Total in <i>gyrA</i>	4	6 (8,8)
		Всего в <i>gyrA/gyrB</i> Total in <i>gyrA/gyrB</i>	2	
wt	D500N E540D	wt1,2,3	Δwt (536-541)	1 (1,5)
wt	N538D	wt1,2,3	Δwt/ mut1 (N538D)	2 (2,9)
wt	N538K	wt1,2,3	Δwt (536-541)	1 (1,5)
wt	T539N	wt1,2,3	Δwt (536-541)	1 (1,5)
wt	E540D-2	wt1,2,3	Δwt (536-541)	1 (1,5)
wt	E540V	wt1,2,3	Δwt/ mut2 (E540V)	2 (2,9)
Всего в <i>gyrB</i> • Total in <i>gyrB</i>	8	Всего в <i>gyrB</i> • Total in <i>gyrB</i>	8	8 (11,8)
Устойчивые к инъекционным препаратам • Resistant to injectable drugs				55 (100)
Устойчивые к Km, Am и Cm • Resistant to Km, Am and Cm				27 (49,1)
<i>rrs</i>	<i>eis</i>	<i>rrs</i>	<i>eis</i>	
a1401g	wt	Δwt1/ mut1 (a1401g)	wt1,2,3	25 (45,5)
a1401g	g10a	Δwt1/ mut1 (a1401g)	Δwt2	1 (1,8)
a1401g	c12t	Δwt1/ mut1 (a1401g)	Δwt2	1 (1,8)
Всего в <i>rrs</i> • Total in <i>rrs</i>	25	Всего в <i>rrs</i> • Total in <i>rrs</i>	25	25 (45,5)
Всего в <i>rrs/eis</i> • Total in <i>rrs/eis</i>	2	Всего в <i>rrs/eis</i> • Total in <i>rrs/eis</i>	2	2 (3,6)
Устойчивость к Km и Cm • Resistant to Km and Cm				2 (3,6)
c1402t	wt	Δwt1	wt1,2,3	2 (3,6)
Всего в <i>rrs</i> • Total in <i>rrs</i>	2	Всего в <i>rrs</i> • Total in <i>rrs</i>	2	27 (49,1)
Низкий уровень устойчивости к Km • Low level of resistance to Km				
wt	c14t	wt1,2	Δwt2/ mut1 (c14t)	3 (5,5)
wt	g10a	wt1,2	Δwt2	3 (5,5)
wt	g10a	wt1,2	Δwt2/wt2	1 (1,8)
wt	g10c	wt1,2	Δwt2/wt2	1 (1,8)
wt	g37t	wt1,2	Δwt1	12 (21,8)
wt	c12t	wt1,2	Δwt2	6 (10,9)
Всего в <i>eis</i> • Total in <i>eis</i>	26	Всего в <i>eis</i> • Total in <i>eis</i>	26	26 (47,3)

Таблица 3. Расхождения в результатах тестирования лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к фторхинолонам и инъекционным препаратам молекулярно-генетическими и фенотипическими методами

Table 3. Discrepancies in the results of testing the drug susceptibility of *M. tuberculosis* to fluoroquinolones and injectable drugs by molecular genetic and phenotypic methods

№/№	MGIT Bactec 960				ТБ-ТЕСТ TB TEST <i>gyrA//gyrB</i>	MTBDRs/ <i>gyrA//gyrB</i>	МИК • MIC Ofx/Mfx* (мкг/мл) μg/ml	ТБ-ТЕСТ TB TEST <i>rrs//eis</i>	MTBDRs/ <i>rrs//eis</i>	МИК • MIC Km/Am (мкг/мл) μg/ml	Секвенирование Sequencing <i>gyrA</i> и <i>whiB7</i> 5' UTR
	Ofx	Km	Am	Cm							
1	У	Ч	Ч	Ч	G88A//wt	wt//wt	2,0//0,25	wt//wt	wt//wt	1,25//0,5	н/д
2	Ч	Ч	Ч	Ч	D94A//wt	mut3A//wt	4,0//1,0	wt//wt	wt//wt	1,25//0,5	н/д
3	У	У	У	У	wt//D500H	wt//wt	4,0//0,5	A1401g//wt	mut1//wt	40,0//16,0	н/д
4	У	Ч	Ч	Ч	wt//D500H	wt//wt	н/д	wt//wt	wt//wt	н/д	н/д
5	Ч	У	Ч	Ч	wt//E540D	wt//Δwt	8,0//4,0	wt//g10c	wt//Δwt2/ wt2	5,0//1,0	н/д
6	Ч	У	Ч	Ч	wt//N538T	wt//Δwt	2,0//0,5	wt//g37t	wt//Δwt1	5,0//1,0	н/д
7	Ч	У	У	У	wt//N538K	wt//Δwt	2,0//1,0	A1401g//wt	mut1//wt	40,0//16,0	н/д
8	У	Ч	Ч	Ч	wt//wt	Δwt1,2//wt	4,0//1,0	wt//wt	wt//wt	1,25//0,5	<i>gyrA</i> D89N
9	Ч	У	Ч	У	wt//T539N	wt//Δwt	2,0//0,5	wt//wt	wt//wt	2,5//0,5	н/д
10	У	У	У	Ч	A90V//D500N	mut1//wt	16,0//8,0	wt//c14t	wt//mut1	20,0//2,0	н/д
11	У	У	У	Ч	D94A//wt	mut3A//wt	4,0//1,0	wt//c14t	wt//mut1	5,0//2,0	н/д
12	У	У	У	Ч	D94A//wt	mut3A//wt	4,0//1,0	wt//c14t	wt//mut1	5,0//2,0	н/д
13	У	У	У	Ч	D94G//wt	mut3C//wt	2,0//0,5	wt//c14t	wt//mut1	10,0//1,0	н/д
14	Ч	Ч	Ч	Ч	wt//wt	wt//wt	н/д	wt//c14t	wt//mut1	5,0//1,0	н/д
15	У	У	У	Ч	wt//T539N	wt//Δwt	2,0//0,5	wt//g10a	wt//wt	5,0//1,0	н/д
16	У	Ч	н/д	Ч	G88C//wt	Δwt1//wt	н/д	wt//g10a	wt//Δwt2/ wt2	н/д	н/д
17	У	У	Ч	Ч	wt//E540D-2	wt//Δwt	16,0//4,0	wt//g10a	wt//wt	2,5//0,25	н/д
18	Ч	У	Ч	Ч	wt//wt	wt//wt	1,0//0,25	wt//g10a	wt//wt	2,5//0,12	н/д
19	У	У	Ч	Ч	A90V//wt	mut1//wt	8,0//2,0	wt//g10a	wt//wt	2,5//0,12	н/д
20	У	У	Ч	Ч	A90V D94A// wt	mut1, mut3A//wt	32,0//8,0	wt//g10a	wt//wt	2,5//0,12	н/д
21	У	Ч	Ч	Ч	wt//D500N E540D	wt//Δwt	4,0//4,0	wt//c12t	wt//Δwt2	1,2//1,0	н/д
22	У	Ч	Ч	Ч	D94N//wt	mut3B//wt	н/д	wt//c12t	wt//Δwt2	н/д	н/д
23	У	У	Ч	Ч	G88A H70R// wt	Δwt1/wt //wt	4,0//1,0	wt//wt	wt//wt	5,0//1,0	<i>whiB7</i> g298t
24	Ч	У	Ч	Ч	wt//wt	wt//wt	0,5//0,06	wt//wt	wt//wt	5,0//0,5	<i>whiB7</i> a237g
25	Ч	У	Ч	Ч	wt//wt	wt//wt	0,25//0,06	wt//wt	wt//wt	2,5//0,25	<i>whiB7</i> a237g
26	Ч	У	Ч	Ч	wt//wt	wt//wt	0,25//0,06	wt//wt	wt//wt	2,5//0,25	<i>whiB7</i> a237g
27	У	У	Ч	Ч	D94G//wt	mut3C//wt	4,0//1,0	wt//wt	wt//wt	5,0//0,5	<i>whiB7</i> g298t
28	Ч	У	Ч	Ч	wt//wt	wt//wt	0,25//0,06	wt//wt	wt//wt	2,5//0,5	<i>whiB7</i> a237g
29	У	Ч	Ч	Ч	D94Y//wt	Δwt3//wt	8,0//2,0	wt//wt	Δwt1//wt	0,6//0,5	н/д

* – моксифлоксацин

* – moxifloxacin

нуклеотидной замены), но и по отсутствию одного или нескольких из трех зондов дикого типа в *gyrA* и одного в *gyrB* (без определения типа мутации), направленное на выявление менее распространенных замен в пределах участков, охваченных тестом [3, 6]. Среди 68 изолятов, устойчивых к Ofx, тестом MTBDRsI с помощью специфичных МУТ-зондов у 39 (57,3%) идентифицированы мутации в гене *gyrA* (в том числе у 5 изолятов (7,3%) – двойные); у половины (4/8, 50%) – мутации в гене *gyrB* идентифицированы те-

стом MTBDRsI v.2 с помощью специфичных МУТ-зондов. В остальных 15 из 68 изолятов (22,1%) в *gyrA* и в 6 из 68 изолятов (8,8%) в *gyrB* мутации определены тестом по отсутствию зондов дикого типа в этих генах (без определения типа мутации), что может говорить только о «предполагаемой устойчивости». Для подтверждения, связана ли мутация с устойчивостью к препарату, необходим либо результат культурального тестирования ЛЧ, либо секвенирования (определение нуклеотидной замены) [3].

Среди 29 изолятов с расхождениями в результатах тестирования ЛЧ в 9 (31,0%) (№№ 1–9) выявлены дискордантные результаты определения ЛЧ к Ofx двумя тест-системами и культуральным методом (в системе Bactec MGIT 960), см. таблицу 3.

Расхождения в результатах между «ТБ-ТЕСТ» и MTBDRs/ v.2 среди четырех устойчивых штаммов в Bactec-960 были связаны с рядом причин.

В одном случае – с анализом разного по размеру локуса гена *gyrB* разными молекулярными тест-системами: в изолятах № 3 и № 4 «ТБ-ТЕСТ» выявил мутации в *gyrB* за пределами участка гена, охваченного тестом MTBDRs/ v.2 (с 536-го по 541-й кодон). Во втором – с разной диагностической чувствительностью тестов при выявлении замены, определяемой обеими тест-системами. Так, в изоляте № 1 с помощью «ТБ-ТЕСТ» выявлена гетерорезистентная популяция с низким содержанием мутантных вариантов в присутствии чувствительных особей – G88A/wt, что косвенно подтверждено значением МИК офлоксацина (2,0 мгк/мл).

В третьем случае – с различиями в способе детекции мутаций: «ТБ-ТЕСТ» выявляет только те мутации, которые определяются с помощью специфических олигонуклеотидных зондов, иммобилизованных в гидрогелевый субстрат на поверхности биочипа. В изоляте № 8 при тестировании «ТБ-ТЕСТ» мутаций не было обнаружено, тогда как при исследовании MTBDRs/ v.2 имело место отсутствие связывания ампликонов с зондами дикого типа 1 и 2 (Δwt1,2) в регионе *gyrA*, что свидетельствует о наличии одной или нескольких мутаций.

После секвенирования в культуре была выявлена нуклеотидная замена D89N в этом гене, не представленная на биочипе и приводящая к устойчивости к ФХ [5, 16, 18].

В пяти штаммах, чувствительных к Ofx в системе Bactec MGIT 960, мутации были выявлены обеими тест-системами. В одном изоляте № 2 обнаружена замена D94A (МУТ-зондом mut3A) в *gyrA*; в изолятах №№ 5, 6, 7, 9 с помощью «ТБ-ТЕСТ» выявлены нуклеотидные замены (E540D, N538T, N538K, T539N) в *gyrB* (эти же замены определены MTBDRs/ v.2 в локусе гена с 536-го по 541-й кодон по отсутствию зонда дикого типа – Δwt). Наличие устойчивости к препарату в этих изолятах подтверждено методом микроразведений, при этом МИК Ofx составил для штамма с D94A – 4,0 мгк/мл, с E540D – 8,0 мгк/мл, с заменами N538T, N538K, T539N – 2,0 мгк/мл.

Выявление устойчивости к инъекционным препаратам

Устойчивость к инъекционным препаратам, по данным культурального (Bactec MGIT 960) и молекулярно-генетических методов, была выявлена у 55 (59,8%) из 92 исследованных штаммов (таблица 2).

В 27 (49,1%) случаях резистентность МБТ к трем инъекционным препаратам (Km, Am, Cm) была обусловлена наиболее распространенной мутацией a1401g в гене *rrs*, в двух случаях в

сочетании с заменами в промоторной области гена *eis* – a1401g/c12t и a1401g/g10a. Данная мутация определена по МУТ-зонду (mut1) в тесте MTBDRs/ v.2.

С помощью этой же тест-системы у двух штаммов (3,6%) определено наличие мутации в аналогичной области гена *rrs* (1400-й кодон) по отсутствию зонда дикого типа 1 (Δwt1). Этот результат, предположительно, может указывать на устойчивость ко всем трем препаратам и действителен до получения результата культурального тестирования ЛЧ [15]. С помощью «ТБ-ТЕСТ» в этом регионе гена определена мутация c1402t, связанная с устойчивостью только к Km и Cm, что подтверждено результатом в системе Bactec MGIT 960 для этих изолятов [17, 18].

Устойчивость возбудителя только к Km установлена в 26 (47,3%) изолятах и была связана с мутациями в промоторной области гена *eis*, обнаруженными обеими тест-системами. В трех замена c14t выявлена тестом MTBDRs/ v.2 по МУТ-зонду (mut1), остальные – по отсутствию зондов дикого типа 1 и 2 (Δwt1, Δwt2).

Расхождения в оценке ЛЧ между молекулярно-генетическими тест-системами и фенотипическим методом (Bactec MGIT 960) выявлены у 21 (22,8%) изолята (№№ 9–29). Дискордантность результатов отмечена как между молекулярными тестами (№ 15, 17–20, 29), так и между молекулярно-генетическим и бактериологическим исследованием ЛЧ к препаратам (№ 9,14,16, 21–28) (таблица 3). У 19 изолятов расхождения с результатами фенотипического тестирования ЛЧ к аминогликозидам были связаны с наличием или отсутствием мутаций в промоторной области гена *eis*.

Для микобактерий туберкулеза свойственна естественная (природная) устойчивость к аминогликозидам (Km и Am), обусловленная способностью возбудителя инактивировать препараты за счет их химической модификации с помощью фермента ацетилтрансферазы *eis* (кодируется геном *eis*) [27]. Мутации в этой части гена способствуют многократному увеличению его экспрессии, накоплению фермента и усилению эффекта ацетилирования и, как следствие, инактивации Km и Am. Для Km эффект инактивации выражен в 3 раза больше [15, 27], поэтому мутации в *eis* являются специфическими маркерами устойчивости к Km; тем не менее замену c14t связывают и с низкой степенью устойчивости к Am [12]. В нашем исследовании 3 изолята с этой заменой обладали устойчивостью к Km (таблица 2) и 4 (№№ 10–13) – к обоим аминогликозидам, что подтверждено значениями МИК Km и Am (таблица 3).

Другим механизмом проявления низкой степени устойчивости МБТ к Km является возникновение мутаций в 5' не-транслируемой области (UTR) гена *whiB7*, который служит транскрипционным активатором гена *eis* [12, 20]. Результаты исследования показали, что резистентность изолятов №№ 23–28 к Km обусловлена мутациями в гене *whiB7* 5' UTR, выявленными

Таблица 4. Ассоциация выявленных генетических семейств с лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis*

Table 4. Association of identified genetic families with drug susceptibility of *M. tuberculosis*

Генотип Genotype	Количество изолятов с различной лекарственной чувствительностью Number of isolates with different drug susceptibility (n, %)				Всего Total (n, %)
	МЛУ * MDR *	МЛУ, устойчивость к фторхинолонам MDR, resistance to fluoroquinolones	МЛУ, устойчивость к инъекционным препаратам MDR, resistance to injectable drugs	ШЛУ* XDR *	
<i>Beijing</i>	-	10 (20,8)	12 (25,0)	26 (54,2)	48 (52,2)
<i>Beijing, B0/W148</i>	2 (7,7)	5 (19,2)	4 (15,4)	15 (57,7)	26 (28,2)
<i>E-A</i>	-	-	-	2 (100,0)	2 (2,2)
<i>LAM</i>	-	2 (16,6)	2 (16,6)	8 (66,8)	12 (13,0)
<i>Ural</i>	-	1 (33,3)	-	2 (66,7)	3 (3,2)
<i>Haarlem</i>	-	1 (100,0)	-	-	1 (1,2)
Всего • Total	2 (2,2)	19 (20,6)	18 (19,6)	53 (57,6)	92 (100,0)

* МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

* MDR – multidrug resistance, XDR – extensive drug resistance.

методом секвенирования. Также на результаты определения ЛЧ к аминогликозидам может влиять гетерорезистентность – одновременное наличие чувствительных и мутантных особей (изоляты №№ 16–22), косвенным подтверждением которой являются низкие значения МИК Km (1,2–2,5 мкг/мл), а также обнаружение обеих популяций в изоляте № 16 с помощью теста MTBDRs/ v.2.

В изоляте № 9 обеими тест-системами мутаций в *rrs* и промоторной области гена *eis* не обнаружено, тогда как в системе Bactec MGIT 960 установлена устойчивость к Cm, значения МИК Km и Am приближены к критическим концентрациям, что соответствует чувствительности изолята к аминогликозидам. Несоответствие результатов молекулярно-генетического тестирования с фенотипической устойчивостью изолята к Cm, возможно, связано с другими генетическими механизмами резистентности, а именно мутациями в генах *tlyA*, *gidB* или 500 регионе *rrs* [7, 10, 28].

Расхождения в результатах молекулярно-генетического тестирования изолята № 29 (а также изолята № 8) связано со способом детекции мутаций в двух разных тест-системах. Тест-системой MTBDRs/ v.2 определено присутствие мутации по отсутствию зонда дикого типа 1 ($\Delta wt1$), тогда как с помощью «ТБ-ТЕСТ» мутации в генах *rrs* и *eis* не были обнаружены, что подтверждено результатом оценки чувствительности к Am, Km и Cm в Bactec 960, а также значениями МИК Km и Am (0,6 мкг/мл и 0,5 мкг/мл соответственно), полученными методом микроразведений. Такой способ детекции мутаций, позволяя выявлять новые генетические детерминанты устойчивости, увеличивает вероятность обнаружения синонимичных, не приводящих к устойчивости замен. В таких случаях необходимо подтверждение результата с помощью бактериологического тестирования ЛЧ или секвенирования [4].

С помощью «ТБ-ТЕСТ» по анализу шести нуклеотидных полиморфизмов определена принадлежность 92 изолятов МБТ к наиболее распространенным на территории России генетическим линиям (семействам), см. таблицу 4.

Генотип *Beijing* являлся преобладающим; он определен в 74 (80,4%) изолятах, включая 26 (28,2%) из подсемейства *B0/W148*, характеризующегося высокой вирулентностью, трансмиссивностью и ассоциацией с ЛУ [13, 19]. В меньшей степени представлены семейства, принадлежащие к Евро-пейско-Американскому типу – 18 изолятов (19,6%), из которых 12 (13,0%) относились к *LAM*, 3 (3,2%) к *Ural*, 2 (2,2%) – к Евро-пейско-Американскому типу без определения семейства и 1 (1,2%) – к семейству *Haarlem*.

Заключение

Результаты тестирования лекарственной чувствительности культур *M. tuberculosis* к фторхинолонам и инъекционным препаратам молекулярно-генетическими тест-системами показали, что «ТБ-ТЕСТ» обладает наибольшей чувствительностью при определении генетических детерминант устойчивости к Ofx и Km. Результаты «ТБ-ТЕСТ» и MTBDRs/ v.2 были сопоставимы при выявлении мутаций, ассоциированных с устойчивостью к Am и Cm. Главным преимуществом тест-системы «ТБ-ТЕСТ» является возможность одновременно определять генетические детерминанты устойчивости *M. tuberculosis* к основным антибактериальным препаратам и устанавливать принадлежность возбудителя к наиболее распространенным на территории Российской Федерации генетическим линиям (семействам). Информация, получаемая при широком скрининге культур чрезвычайно важна для эпидемиологического мониторинга – выявления очагов туберкулезной инфекции и путей ее распространения, особенно

трансмиссии мультирезистентных штаммов, как правило, связанных с семейством *Beijing*, а также разграничения случаев экзогенной инфекции и эндогенной реактивации туберкулеза, выявления лабораторной кросс-контаминации.

Литература

1. Мирзабеков А.Д. Биочипы в биологии и медицине XXI века // Вестник РАН. – 2003. – Т. 73. – № 5. – С. 412.
2. Приказ № 951 Минздрава России от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения органов дыхания». – М., 2014. – 41 с.
3. Руководство по интерпретации и отчетности для лабораторного персонала и врачей. Тесты молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами для выявления лекарственно-устойчивого туберкулеза // www.stoptb.org/wg/gli
4. Ajileye A., Alvarez N., Merker M et al. Some synonymous and nonsynonymous *gyrA* mutations in *Mycobacterium tuberculosis* lead to systematic false-positive fluoroquinolone resistance results with the Hain GenoType MTBDRsl Assays // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 4. – e02169-16.
5. Aubry A., Veziris N., Cambau E. et al. Novel *gyrA* mutations in quinolone-resistant and hypersusceptible clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: functional analysis of mutant enzymes // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50. – P. 104-112.
6. Brossier F., Guindo D., Pham A. et al. Performance of the new version (v. 2.0) of the GenoType MTBDRsl test for detection of resistance to second-line drugs in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex strains // *J. Clin. Microbiol.* – 2016. – Vol. 54. – P. 1573-1580.
7. Chakravorty S., Lee J.S., Cho E.J. et al. Genotypic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates for amikacin and kanamycin resistance by use of a rapid sloppy molecular beacon-based assay identifies more cases of low-level drug resistance than phenotypic Lowenstein-Jensen testing // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53, № 1. – P. 43-51.
8. Coeck N., Jong B.C., Diels M. et al. Correlation of different phenotypic drug susceptibility testing methods for four fluoroquinolones in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71, № 5. – P. 1233-1240.
9. Gardee Y., Dreyer A.W., Koornhof H.J. et al. Evaluation of the GenoType MTBDRsl version 2.0 Assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa // *J. Clin. Microbiol.* – 2017. – Vol. 55. – P. 791-800.
10. Georgiou S.B., Magana M., Garfein R.S. et al. Evaluation of genetic mutations associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – e33275.
11. Hillemann D., Rüscher-Gerdes S., Richter E. Feasibility of the Geno Type® MTBDRsl Assay for fluoroquinolone, amikacin/capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and in clinical specimens // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 1767-1772.
12. Kambli P., Ajbani K., Nikam C. et al. Correlating *rrs* and *eis* promoter mutations in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* with phenotypic susceptibility levels to the second-line injectables // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 1-6.
13. Lasunskaja E., Ribeiro S.C., Manicheva O. et al. Emerging multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence // *Microbes Infect.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 467-475.
14. Ling D.I., Zwerling A.A., Pai M. Rapid diagnosis of drug-resistant TB using line probe assays: from evidence to policy // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2008. – Vol. 2. – P. 583-588.
15. Magnet S., Blanchard J.S. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 477-498.
16. Malik S., Willby M., Sikes D. et al. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – e39754.
17. Maus C.E., Plikaytis B.B., Shinnick T.M. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 8. – P. 3192-3197.
18. Miotto P., Tessema B., Tagliani E. et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, № 6. – 1701354.
19. Narvskaya O., Otten T., Limeschenko E. et al. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family in St. Petersburg, Russia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 21, № 8. – P. 596-602.
20. Reeves A.Z., Campbell P.J., Sultana R. et al. Aminoglycoside cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* due to mutations in the 5' untranslated region of *whiB7* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1857-1865.
21. Schön T., Miotto P., Köser C.U. et al. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance testing: challenges, recent developments and perspectives // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 154-160.
22. Siddiqi S. H., Rusch-Gerdes S., Alexander H. et al. MGIT Procedure Manual for BACTECTMMGITM960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) – 2006. [Электронный ресурс] https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2016/02/mgit_manual_nov2006.pdf (Дата обращения 20.09.2022).
23. Takiff H., Salazar L., Guerrero C. et al. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis gyrA* and *gyrB* genes and detection of quinolone resistance mutations // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1994. – Vol. 38, № 4. – P. 773-780.
24. Wang J.-Y., Lee L.-N., Lai H.-C. et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 59, № 5. – P. 860-865.
25. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs. Policy guidance. – WHO.: Geneva, Switzerland, 2016. – 52 p.

26. World Health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70500/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf?sequence=1
27. Zaunbrecher M.A., Sikes Jr. R.D., Metchock B. et al. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106, № 47. – P. 20004-20009.
28. Zhang Z., Liu M., Wang Y. et al. Molecular and phenotypic characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates resistant to kanamycin, amikacin, and capreomycin in China // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33, № 11. – P. 1959-1966.
29. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V. et al. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71, № 6. – P. 1520-1531.

Об авторах

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

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

Тел./факс 8 (495) 603-30-33

e-mail: isakovaaleks@gmail.com

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

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

Тел. 8 (495) 603-30-33

e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

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

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

Тел./факс 8 (495) 603-30-33

e-mail: dna77@mail.ru

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

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

Тел./факс 8 (495) 603-30-33

e-mail: nastec@bk.ru

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

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

Тел./факс 8 (495) 603-30-33

e-mail: crazytare@mail.ru

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

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

Тел./факс 8 (495) 603-30-33

e-mail: rna68@rambler.ru

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

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

Тел./факс 8 (499) 268-08-76

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЛИНЕЗОЛИДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Е.Д. Зубова^{1,2}, Г.Р. Тахтоходжаева², О.К. Киселевич^{1,2}, А.Н. Юсубова^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Цель исследования. Оценить эффективность режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением линезолида у детей и подростков.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 55 детей и подростков, больных туберкулезом при использовании в схемах противотуберкулезной терапии препарата линезолид. У 12,7% пациентов на старте терапии выявлено бактериовыделение. Все дети и подростки, включенные в исследование, получили не менее 85% суточных доз противотуберкулезных препаратов.

Результаты. У всех детей и подростков, включенных в исследование, зарегистрирована положительная клиническая и рентгенологическая динамика на разных сроках химиотерапии. Прекращение бактериовыделения зарегистрировано у всех бактериовыделителей к концу первого месяца лечения. Частота нежелательных реакций, связанных с применением линезолида, составила 5,4%; все они являлись устранимыми.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, линезолид, эффективность лечения, нежелательные реакции

THE EFFECTIVENESS OF CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH THE INCLUSION OF LINEZOLID IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH TUBERCULOSIS

E.D. Zubova^{1,2}, G.R. Tokhtakhodzhaeva², O.K. Kiselyevich^{1,2}, A.N. Yusubova^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow

Purpose. To evaluate the effectiveness of anti-tuberculosis chemotherapy regimens with the inclusion of linezolid in children and teenagers.

Materials and methods. The results of treatment of 55 children and adolescents with tuberculosis when using linezolid in anti-tuberculosis therapy regimens were analyzed. Bacterial excretion was detected in 12.7% of patients at the start of therapy. All children and teenagers included in the study received at least 85% of the daily doses of anti-tuberculosis drugs.

Results. All children and teenagers included in the study showed positive clinical and radiological dynamics at different periods of chemotherapy. Cessation of bacterial excretion was registered in all bacterial isolators by the end of the first month of treatment. The frequency of adverse reactions associated with the use of linezolid was 5.4%; all of them were reversible.

Keywords: tuberculosis, multidrug resistance of the pathogen, linezolid, treatment effectiveness, adverse reactions

Введение

Необходимость разработки и внедрения принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза на основе сочетания новых противотуберкулезных препаратов стала общепризнанной [2]. В ряде стран начало применения схем лечения с включением новых препаратов [2, 4, 8, 9, 11, 12]. В 2019 году ВОЗ опубликованы рекомендации с принципиально новыми подходами к формированию режимов химиотерапии, с приоритетным включением комбинации новых препаратов с антимикобактериальной активностью [13, 14]. Так, пересмотрена группировка препаратов по очередности включения в режим химиотерапии (ХТ) при выявлении микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) или устойчивостью к рифампицину. К группе А (приоритетной по очередности включения в схему лечения) отнесены левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид.

В действующих российских нормативных документах предлагаются режимы химиотерапии туберкулеза с учетом чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП). С 2014 года в эти режимы, предназначенные для лечения пациентов всех возрастных групп, в том числе детей и подростков, включены бедаквилин (Bq) и линезолид (Lzd) [5].

Одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных туберкулезом является отсутствие возможности соблюдения оптимальных (стандартных) режимов химиотерапии в связи с высокой частотой нежелательных реакций на ПТП. В отношении новых препаратов наиболее высокую частоту нежелательных реакций, равно как и высокие ожидания в отношении эффективности, связывают с линезолидом [1, 4, 10]. Препарат не имеет возрастных ограничений, что позволяет его применять при лечении туберкулеза, вызываемого МБТ с МЛУ у детей. Клинические испытания подтвердили эффективность, безопасность и удовлетворительную переносимость линезолида у пациентов, страдающих туберкулезом с ШЛУ [8, 10, 11, 12, 15]; в условиях реальной клинической практики эффективность и безопасность его применения в детской популяции изучены недостаточно.

Цель исследования

Оценить эффективность режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением линезолида у детей и подростков.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование проведено на базе филиала Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», который

является также клинической базой кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России.

В исследование включены дети и подростки в возрасте от 0 до 18 лет, находившиеся на лечении в филиале Детское отделение ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период 2013–2018 гг.

В соответствии с российскими законодательными нормами всем детям и подросткам, включенным в исследование, ПТП второго и третьего ряда в составе режима химиотерапии назначали только по решению центральной врачебной комиссии, с указанием на наличие жизненных показаний, с оформлением протокола и записи в журнале заседаний комиссии по установленной форме.

Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст от 0 до 18 лет; 2) наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе при наличии осложнений – поражения бронхов, плеврита, наличия бронхолегочного поражения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и первичном туберкулезном комплексе), достоверными клинико-лабораторными признаками активности; 3) доказанная МЛУ МБТ, или наличие семейного контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ, или отрицательная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса у детей и подростков при применении режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Противопоказанием для назначения линезолида была тяжелая патология со стороны центральной нервной системы. Следует отметить, что дети и подростки, имеющие сопутствующую патологию (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, иммунной системы, пороки развития и т. д.), из исследования не исключались.

В обследование детей и подростков перед назначением режима химиотерапии с включением линезолида входили: сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, электролиты), исследование крови на маркеры гепатитов В и С, антитела к ВИЧ; электрокардиография (ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рентгенография и компьютерная томография), консультация офтальмолога, отоларинголога. Ежемесячно проводили контроль клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, консультации специалистов. Контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки (компьютерная томография) проводили через 2, 4 и 6 месяцев от начала противотуберкулезной терапии.

Микробиологическое исследование диагностического материала являлось главным методом оценки эффективности лечения и включало люминесцентную микроскопию, посевы

с исследованием лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ на жидких средах (с использованием автоматизированных систем BACTEC™ MGIT™ 960) к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), стрептомицину (S), канамицину (Km), капреомицину (Cm), протионамиду (Pto), аминосалициловой кислоте (PAS), левофлоксацину (Lfx), офлоксацину (Ofx), моксифлоксацину (Mfx), на плотных средах определяли чувствительность к циклосерину (Cs). Исследование мокроты/мазка из зева проводили ежемесячно.

Критериями эффективности лечения считали достижение стойкого прекращения бактериовыделения; ликвидацию клинических симптомов болезни; регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, оценивали непосредственную и окончательную эффективность лечения. Несмотря на невысокую частоту бактериовыделения у детей и подростков (по сравнению со взрослыми пациентами), в качестве основного показателя эффективности принимали критерий «излечен» (cured), под которым понимали прекращение бактериовыделения (доля больных в %). Также учитывали динамику клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза.

У детей и подростков с отсутствием бактериовыделения исход учитывали как «лечение завершено» (treatment completed) при принятии пациентом не менее 85% назначенных доз [8].

Критерии безопасности лечения подразумевали определение частоты, типа тяжести, факторов риска нежелательных побочных реакций (НПР) при проведении интенсивной фазы ХТ. Основным критерием оценки безопасности и переносимости режимов химиотерапии считали долю (%) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития НПР или обострения сопутствующих заболеваний на фоне проводимого лечения [2, 8]. Связь НПР с приемом определенного препарата оценивали с помощью шкалы Наранжо, с учетом данных инструкции по медицинскому применению. В большинстве случаев при появлении значимых НПР прекращали прием не

только препарата-«виновника», но и всех ПТП, включенных в режим. Химиотерапию возобновляли по мере разрешения симптомов НПР (улучшения самочувствия, нормализации лабораторных показателей), по решению врачебной комиссии. В некоторых случаях отмены препарата не потребовалось.

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

В исследование включено 55 детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, получающих линезолид в составе режима химиотерапии, 36 девочек (65,5%) и 19 мальчиков (34,5%); преобладали подростки – 61,8% (34 чел.), большинство (60%) – из неблагоприятных социально-бытовых условий.

Туберкулез был выявлен преимущественно при обследовании по контакту – 33 чел. (60,0%), при профилактическом осмотре – у 11 чел. (20,0%), из них у 10 – по результатам иммунодиагностики (18,2%) и только у одного (1,8%) – по результатам флюорографии. По обращению с жалобами, подозрительными на туберкулез, выявлены 11 чел. (20,0%). При дообследовании получены данные о контакте с больными туберкулезом у 71% детей и подростков (39 чел.), в том числе с бактериовыделителями у 60% (33 чел.), с доказанной лекарственной устойчивостью возбудителя – у 56,4% (31 чел.).

В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез (у 20 чел., 36,7%), значительную долю составили первичные формы (19 чел., 34,5%), из них туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 18,2% (у 10 чел.), первичный туберкулезный комплекс – 16,7% случаев (у 9 чел.). Очаговый и диссеминированный туберкулез выявлен у равного числа пациентов (по 6 чел., 10,9%), туберкулез множественных локализаций – у 5,4% (3 чел.). Казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез зарегистрированы в единичных случаях (по 1,8% случаев).

Клинические проявления болезни (повышение температуры тела, кашель, недомогание и т. д.) были зарегистрированы в 29,1% (16 чел.). Неспецифические симптомы интоксикации при поступлении в стационар (цианоз, нарушение аппетита

Таблица 1. Диагностические материалы и методы выявления *M. tuberculosis* у детей и подростков, включенных в исследование*
Table 1. Diagnostic materials and methods for the detection of *M. tuberculosis* in children and adolescents included in the study*

Диагностический метод Diagnostic method	Диагностический материал • Diagnostic material				
	Мокрота Sputum	Спинномозговая жидкость Spinal fluid	Фекалии Faeces	Бронхоальвеолярный смыв Bronchoalveolar flush	Операционный материал Surgical material
Люминесцентная микроскопия Luminescent microscopy	8	–		–	–
Посев • Sowing	8	–	2	–	–
Молекулярно-генетический метод Molecular genetic method	3	1		10	2

* Данные представлены в абсолютных числах (число человек).

* The data is presented in absolute numbers (number of people).

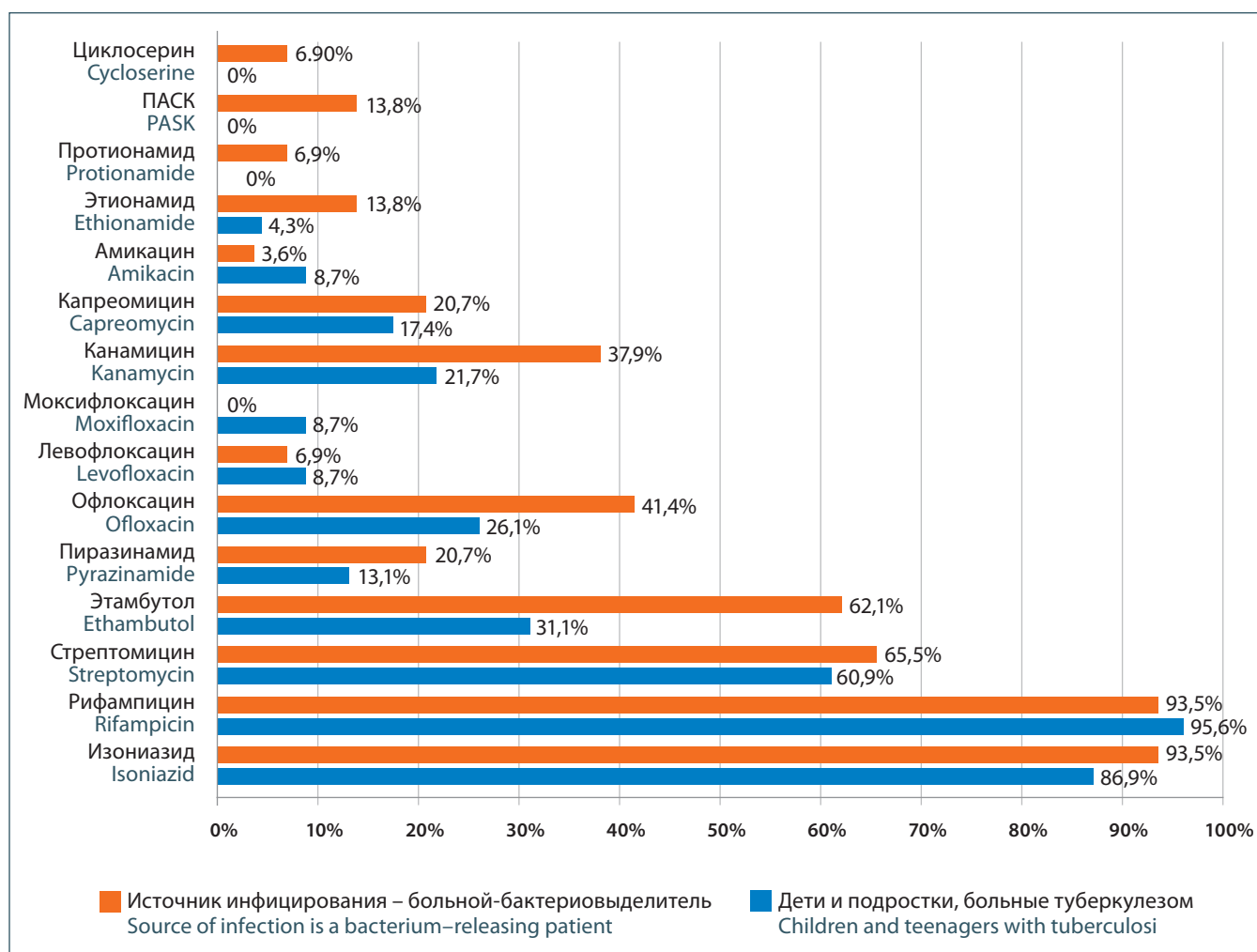


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у пациентов, включенных в исследование (23 чел.) и источников их инфицирования – больных-бактериовыделителей (31 чел.).

Fig. 1. The spectrum of drug resistance of the pathogen in patients included in the study (23 people) and the sources of their infection – patients with bacterial excretion (31 people)

и сна, потеря веса) наблюдались у 92,7% детей и подростков, включенных в исследование (51 чел.).

Изменения легких, по данным рентгенологических исследований, имели место у всех 55 пациентов, в том числе полости распада легочной ткани – в 29,1% случаев (16 чел.).

Сопутствующие заболевания требуют особого внимания при назначении режима химиотерапии в связи с возможным влиянием на переносимость противотуберкулезных препаратов. Наиболее часто встречались анемия – у 24 чел. (43,6%), патология ЖКТ – у 18 чел. (32,7%), аллергические заболевания – у 14 чел. (25,4%). Патология почек и мочевыводящей системы выявлена у 9 чел. (16,7%), патологию зрения имели 8 чел. (14,5%), заболевания ЦНС зарегистрированы у 7 чел. (12,7%), патология сердечно-сосудистой системы – у 6 чел. (10,8%) и патология щитовидной железы – у 4 чел. (7,3%); у одного ребенка выявлено ожирение (1,8%), у 4 детей (7,3%) раннего возраста – задержка психомоторного развития.

Культуры МБТ выделены из различного диагностического материала у 23 чел. (41,8%), из них у 7 чел. (30,4%) при посту-

плении в стационар зарегистрировано бактериовыделение и подтверждена лекарственная устойчивость возбудителя (см. таблицу 1).

Анализ данных диагностического материала показал различные варианты устойчивости возбудителя у детей и подростков, включенных в исследование (рис. 1). В 95,6% случаев (22 чел.) отмечена устойчивость МБТ к рифампицину, в 86,9% – к изониазиду; из препаратов резервного ряда чаще регистрировали устойчивость МБТ к фторхинолонам и инъекционным препаратам; только у одного ребенка выявлена устойчивость к этионамиду; случаев устойчивости МБТ к циклосерину, ПАСК и линезолиду не зарегистрировано.

Предполагаемые источники инфекции с разным типом лекарственной устойчивости (подтвержденным бактериологически) выявлены у 26 детей и подростков (47,3%). Данных о наличии устойчивости к линезолиду не получено, спектр лекарственной устойчивости у потенциальных источников инфекции незначительно отличался от пациентов, включенных в исследование (был более широким, см. рис. 1).

Таблица 2. Варианты устойчивости МБТ у детей и подростков, включенных в исследование, и источников их инфицирования – бактериовыделителей

Table 2. Variants of MBT resistance in children and teenagers included in the study and the sources of their infection – bacterial isolators

Типы лекарственной устойчивости возбудителя Types of drug resistance of the pathogen	Типы лекарственной устойчивости • Types of drug resistance			
	детей и подростков, включенных в исследование children and teenagers included in the study (n = 23)		источников инфицирования детей и подростков, включенных в исследование sources of infection of children and teenagers included in the study (n = 31)	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Монорезистентность Monoresistance	3	13,1	3	9,7
Полирезистентность Polyresistance	1	4,3	0	0,0
МЛУ • MDR	9	39,1	11	35,5
Пре-ШЛУ • preBDR	6	26,1	9	29,1
ШЛУ • BDR	4	17,4	8	25,8
ВСЕГО • TOTAL	23	100,0	31	100,0

Данные о типах лекарственной устойчивости у детей и подростков, включенных в исследование, и предполагаемых источниках инфекции представлены в таблице 2. Очевидно, что в большинстве случаев определялась множественная лекарственная устойчивость (39,1% и 35,5% соответственно).

В исследовании применяли определения типов лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) согласно терминологии, используемой до 2021 года [5].

Режимы химиотерапии формировали в соответствии с актуальными нормативными документами [5-7], с включением в схему лечения не менее четырех противотуберкулезных препаратов. Включение линезолида и других препаратов резервного ряда было продиктовано необходимостью формирования адекватного режима химиотерапии, с учетом спектра лекарственной устойчивости МБТ у детей и подростков и у предполагаемых источников инфекции, а также с прогрессированием туберкулезного процесса без бактериовыделения на фоне лечения ПТП основного ряда (неэффективности курса III режима химиотерапии). Длительность курса варьировала в зависимости от формы туберкулеза, тяжести и распространенности туберкулезного процесса, возраста пациента, клинико-рентгенологической динамики.

Линезолид назначали 100% пациентов; в 92,7% случаев к нему добавляли один из респираторных фторхинолонов (левофлоксацин – 62,7%, моксифлоксацин – 35,3%, реже спарфлоксацин – 1,9%); следующими по частоте назначения были цикloserин (63,6%), бедаквилин (32,7%), инъекционные препараты (56,4%, в том числе амикацин – 57,1%, канамицин – 42,9%, капуреомин – у 32,2%), ПАСК (43,6%), протионамид (25,4%). С учетом данных ЛЧ возбудителя, а также в рамках «эмпирических» режимов в схему лечения включали препараты основного ряда – пиразинамид (40%) и этамбутол (32,7%). Два ребенка (3,6%) получали рифампицин. Антибиотики широкого

спектра (меропенем, амоксициллин с клавулановой кислотой) были включены в схемы лечения детей и подростков редко, всего в 5,4% и 1,8% случаев соответственно.

Большинство пациентов получали комбинацию из пяти ПТП – 58,2% (32 чел.); комбинацию из четырех ПТП получали 27,2% (15 чел.), комбинацию из шести – 12,7% (7 чел.). У одного ребенка схема лечения включала семь ПТП. Чаще всего ядром комбинации были линезолид и фторхинолоны – 51 чел. (92,7%), у 60% к этому сочетанию добавляли цикloserин и в 23,6% – бедаквилин. У 4 человек (7,3%) линезолид использовался в комбинации без фторхинолонов в связи с наличием к ним противопоказаний или данных о лекарственной устойчивости.

Результаты

Длительность противотуберкулезной химиотерапии у абсолютного большинства пациентов превышала 24 недели, у 61,8% – 42 недели: 10 чел. (18,2%) получили менее 200 суточных доз ПТП, 11 чел. (20%) – от 200 до 300 доз, 22 чел. (40%) – 300-400 суточных доз, 5 чел. (9,1%) – 400-500 суточных доз; более 500 доз получили 12,7% пациентов (7 чел.).

Эффективность лечения по критерию прекращения бактериовыделения оценивали только у 7 детей и подростков с положительным результатом микробиологического тестирования при включении в исследование (12,7%). У остальных 48 человек (87,3%) исход учитывали как «лечение завершено» (treatment completed) при условии получения пациентом не менее 85% назначенных доз. Сведения об исходах лечения детей и подростков, включенных в исследование, согласно определениям ВОЗ, представлены в таблице 3.

При оценке непосредственной эффективности лечения установлено прекращение бактериовыделения у всех детей и подростков с исходно положительным результатом

Таблица 3. Критерии эффективности лечения у детей и подростков основной и контрольной группы

Table 3. Criteria for the effectiveness of treatment in children and teenagers of the main and control groups

Частота регистрации успешного исхода лечения Frequency of registration of the successful outcome of treatment						
Вариант исхода Variant of the outcome	Исход «излечен» The outcome is «cured»		Исход «лечение завершено» The outcome is «treatment completed»		Всего Total	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Частота регистрации исхода Frequency of registration of the outcome	7	12,7	48	87,3	55	100,0

микробиологического исследования через 4 недели после начала химиотерапии (100,0%).

У половины детей с исходным наличием клинической симптоматики заболевания (50%, 8 из 16 чел.) симптомы полностью исчезли к концу первого месяца химиотерапии, еще у 31,2% (5 чел.) – к концу второго месяца, и у трех (18,7%) – на 3–4 месяце лечения. Неспецифические симптомы интоксикации у 23,5% (12 из 51 чел.) купировались через месяц, у 45,1% (23 из 51 чел.) – через 2 месяца, еще у 23,5% (12 из 51 чел.) – через 3 месяца, у оставшихся 7,8% (4 чел.) – к 6 месяцу от начала противотуберкулезной химиотерапии.

Нормализация показателей крови после начала противотуберкулезной терапии наблюдалась к концу 2-го месяца лечения у 21,6%, к концу 3-го – еще у 24,3% детей и подростков.

Положительная рентгенологическая динамика (рассасывание, уплотнение очаговых и инфильтративных и деструктивных изменений) у 74,5% детей и подростков, включенных в исследование (41 из 55 чел.), констатирована через 2 месяца химиотерапии.

Полости распада закрылись у всех 16 пациентов: у 6 чел. (37,5%) через 2 месяца, еще у 6 (37,5%) – через 4 месяца, у 4 чел. (25%) – к 6 месяцам от начала лечения. Остаточные изменения

Таблица 4. Характер остаточных изменений после перенесенного туберкулеза у детей и подростков, включенных в исследование

Table 4. The nature of residual changes after tuberculosis in children and adolescents included in the study

Характер остаточных изменений после перенесенного туберкулеза The type of residual changes after tuberculosis	Частота формирования у детей и подростков, включенных в исследование The frequency of formation in children and teenagers included in the study	
	абс. • abs.	%
Без изменений (полное рассасывание) No changes (complete resolution)	2	3,6
Формирование туберкулом The formation of tuberculosis	5	9,4
Малые остаточные изменения, в том числе: Small residual changes, including:	37	67,3
единичные (не более 5) компоненты первичного комплекса (очаг Гона и кальцинированные лимфатические узлы) размером менее 1 см single (less than 5) components of the primary complex (Ghon's focus and calcified lymph nodes) with a size of less than 1 cm	36	65,4
единичные (до 5) интенсивные четко очерченные очаги размером менее 1 см single (up to 5) intense clearly defined foci of less than 1 cm in size	1	1,8
Большие остаточные изменения, в том числе: Large residual changes, including:	11	20,0
единичные и множественные интенсивные, четко очерченные очаги размером ≥ 1 см single and multiple intense, well-defined foci measuring ≥ 1 cm	2	3,6
распространенный фиброз (более одного сегмента) widespread fibrosis (more than one segment)	5	9,1
цирротические изменения любой протяженности cirrhotic changes of any extent	3	5,5
массивные плевральные наслоения шириной > 1 см (с кальцинацией плевры или без нее) massive pleural layers > 1 cm wide (with or without pleural calcification)	1	1,8
Всего • Total	55	100,0

после перенесенного туберкулеза органов дыхания сформировались у 48 чел. (87,3%), см. таблицу 4.

По данным таблицы 4, преобладали малые остаточные изменения – 67,3% (37 чел.). Все пациенты, у которых сформировались туберкуломы, были в дальнейшем направлены на оперативное лечение.

Общая частота НПР в исследуемой выборке составила 34,5% (95%ДИ 23,3-47,8%). Нежелательные реакции, связанные с приемом линезолида, зарегистрированы у 3 человек (5,45%, 95%ДИ 1,3-15,4%). У двух подростков 13 и 14 лет отмечено развитие полинейропатии легкой степени тяжести, проявляющейся в виде онемения конечностей, болей в области икроножных мышц. Отмены препарата не потребовалось, симптомы купированы на фоне назначения антиоксидантной терапии и витаминов группы В. У одного ребенка раннего возраста (1 год), получавшего линезолид в виде внутривенных инфузий, наблюдалось подавление эритропоэза, снижение гемоглобина (анемия легкой степени), лейкопения, гипоальбуминемия. После периода временной отмены линезолида (12 дней) и восстановления лабораторных показателей ребенок был переведен на пероральный прием препарата, после чего нежелательные побочные реакции не регистрировались.

Заключение

Показана высокая эффективность режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на основе линезолида, в сочетании с респираторным фторхинолоном (лево- или моксифлоксацином), циклосерином и бедаквилином, по основным критериям. Включение

в режимы химиотерапии линезолида позволило получить хорошие результаты на ранних сроках лечения – через месяц у 100% детей с сохраняющимся бактериовыделением зарегистрировано его прекращение, через 2 месяца в 74,5% случаев (41 чел.) зарегистрирована положительная рентгенологическая динамика.

Нежелательные побочные реакции при назначении данных режимов развились у 34,5% пациентов; связь с «ключевым» препаратом – линезолидом – имела только в трех случаях НПР (5,4% пациентов, 95%ДИ 1,3-15,4%). Временная отмена препарата понадобилась в единичном случае (1,8%) – ребенку раннего возраста.

Линезолид является перспективным препаратом при формировании схем противотуберкулезной химиотерапии у детей и подростков, нуждающихся в применении резервных препаратов, так как является эффективным и безопасным, в связи с относительно редким развитием НПР и низкой частотой лекарственной устойчивости МБТ. Включение в схему лечения линезолида позволяет получить хорошие результаты лечения уже на ранних сроках химиотерапии.

Литература

1. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Дифференциальный подход в оценке реакции иммунной системы на присутствие возбудителя туберкулеза с разной лекарственной чувствительностью // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11 (20). – С. 103-106.
2. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40.
3. Глобальная стратегия и цели по профилактике, уходу и контролю туберкулеза после 2015 года / ВОЗ. – 2014.
4. Жукова Е.М., Колпакова Т.А., Мышкова Е.П., Рейхруд Т.А. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 10. – С. 62-67.
5. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М. 2014. – 37 с.
6. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). – Электронный доступ: <https://base.garant.ru/4179360/>
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 32 с.
8. Филиппов А.В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М., 2020. – С. 97.
9. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A. et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR end XDR tuberculosis in Italy // J. Market Access Health Policy. – 2017. – Vol. 5, № 1. – 1283105. doi: 10.1080/20016689.2017.1283105.
10. Prieto L.M., Santiago B., Del Rosal T. et al.; Spanish Paediatric TB Research Network (pTBred). Linezolid-containing treatment regimens for tuberculosis in children // *Pediatr Infect Dis J.* – 2019. – Vol. 38. – № 3. – pp 263-267. doi: 10.1097/INF.0000000000002093.

11. Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD012836. doi: 10.1002/14651858.CD012836.pub2.9.
12. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori G.B. International Group for the study of Linezolid. Linezolid to treat extensively drug-resistant TB: retrospective data are confirmed by experimental evidence // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 288-290.
13. WHO treatment guidelines for multidrug-resistant tuberculosis 2018 update pre-final text. – Электронный доступ: www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018MDR-TB.Rx.Guidelines.pre.final.text.pdf
14. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva: World Health Organization, 2019. Available: <http://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment>.
15. Zhang X., Falagas M.E., Vardakas K.Z., Wang R., Qin R., Wang J., Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7. - №4. – P. 603-615. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.10.

Об авторах

Зубова Елена Дмитриевна – ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел.: +7 (906) -762-73-18

E-mail: zed_msk@mail.ru

Тахтоходжаева Гузаль Рафаэльевна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел.: +7 (926) 789-40-75

E-mail: guzal.talipova@yandex.ru

Киселевич Ольга Константиновна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел.: +7 (916) 166-81-95

e-mail: kiselevich.olga@mail.ru

Юсубова Анна Николаевна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-фтизиатр детского консультационно-диагностического отделения ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел.: +7 (916) 227-76-65

e-mail: yusubova-anna@yandex.ru

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Д.В. Плоткин^{1,2}, А.И. Титомер¹, М.Н. Решетников^{1,3}, И.В. Счастливцев², Е.О. Лошкарева², Д.А. Иванова^{1,2}, М.В. Синицын^{1,2,3}, Е.М. Богородская^{1,3}

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) на протяжении многих десятилетий не теряют статуса важной медико-социальной проблемы. Ежегодно в России от ВТЭО умирает около 300 тысяч человек. Другой не менее значимой проблемой для нашей страны является туберкулез. Очевидно, что туберкулез, одна из самых распространенных тяжелых инфекций в мире, чаще всего протекает как хроническое заболевание и может индуцировать ВТЭО за счет множества синергично действующих факторов. Опубликованные ранее исследования изучали связь между туберкулезом и ВТЭО, основываясь на данных, полученных из стран с высокой заболеваемостью туберкулезом и низкой распространенностью венозных тромбозов. Анализ литературы показал, что туберкулезное воспаление определяет все три взаимосвязанных между собой компонента вирховской триады: воспалительное повреждение эндотелия, венозный стаз и гиперкоагуляцию. Схемы лечения болезни с включением рифампицина также способствуют развитию ВТЭО из-за выраженных прокоагулянтных свойств препарата. Другим важным агентом, потенцирующим гиперкоагуляцию, является вирус иммунодефицита человека, поражающий эндотелий и иммунокомпетентные клетки. Согласно эпидемиологическим данным, ВИЧ-инфекция связана с повышением риска ВТЭО в 2–10 раз по сравнению с общей популяцией того же возраста. В этом контексте можно рассматривать туберкулез и коинфекцию ВИЧ/ТБ как большой обратимый фактор риска развития ВТЭО и включать его в прогностические шкалы оценки риска возникновения острых венозных тромбозов и эмболий.

Ключевые слова: венозный тромбоз, легочная тромбоэмболия, туберкулез, ВИЧ-инфекция

VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND TUBERCULOSIS: IS THERE AN INTERACTION?

D.V. Plotkin^{1,2}, A.I. Titomer¹, M.N. Reshetnikov^{1,3}, I.V. Schastlivcev², E.O. Loshkareva², D.A. Ivanova^{1,2}, M.V. Sinitsyn^{1,2,3}, E.M. Bogorodskaya^{1,3}

¹ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Venous thromboembolic complications (VTEC) haven't lost their status as an important medical and social problem for many decades. There are about 300 thousand people die from VTEC in Russia every year. Another significant problem for our country is tuberculosis. Tuberculosis is one of the most common severe infections in the world, most often occurs as a chronic disease and can induce VTEC due to a variety of synergistically acting factors. Previously published studies examined the interaction between tuberculosis and VTEC, but they were based on the data obtained from countries with a high incidence of tuberculosis and a low prevalence of venous thrombosis. An analysis of the literature has shown that tuberculous inflammation determines all three interrelated components of the Virchow's triad: endothelium inflammatory damage, venous stasis and hypercoagulability. In addition, treatment regimens for the disease with the inclusion of rifampicin also contribute to the development of VTEC due to the pronounced procoagulant properties of the drug. Another equally important agent that potentiates hypercoagulation is the HIV virus, which affects the endothelium and immunocompetent cells. Currently available epidemiological data indicate that HIV infection is associated with an increased risk of VTEC in 2-10 times compared to the general population of the same age. In this context, tuberculosis and HIV/TB co-infection can be considered as a large reversible risk factor for the development of VTEC and included in the prognostic risk assessment scales for acute venous thrombosis and embolism.

Key words: venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, tuberculosis, HIV infection

Введение

Туберкулез и венозные тромбоэмболические осложнения – две глобальные проблемы современного здравоохранения, которым уделяется значительное внимание как в научной литературе, так и в практических рекомендациях для клинического применения. На фоне снижения основных показателей заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации до 33,5 случая на 100 000 человек в год (2021) смертность от этой инфекции продолжает оставаться относительно высокой (3,9–4,3 на 100 000 населения в год, 2021 г.) [1]. Причины летальных исходов у больных туберкулезом на протяжении многих лет остаются неизменными, что непосредственно связано с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, наркоманией, сочетанной ВИЧ-инфекцией, низкой приверженностью к терапии, генерализацией туберкулеза при иммунодефицитных состояниях, лекарственной устойчивостью возбудителя, широким спектром коморбидных заболеваний (онкологических, эндокринных, аутоиммунных и сердечно-сосудистых) [2]. Однако связь туберкулеза и венозных тромбоэмболических событий по-прежнему остается малоизученным фактором, влияющим как на течение основного заболевания, так и на его танатогенез. Действительно, как может повлиять хроническая инфекция на процессы тромбообразования? Данный обзор служит попыткой найти ответ на этот вопрос.

Современные представления об эпидемиологии и патогенезе венозных тромбоэмболических осложнений. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), такие как тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), широко распространены в европейской и североамериканской популяции и являются причиной смерти до 300–600 тысяч человек ежегодно [3]. Из этих смертей только 7% случаев ВТЭО диагностируются прижизненно, 34% представляют собой первично фатальную легочную эмболию, а 59% являются следствием недодиагностированной ТЭЛА [3, 4].

Современные представления о механизмах развития венозного тромбоза во многом сформировались благодаря работам австрийского патолога R. Virchow (1856), который в середине XIX века сформулировал концепцию патогенетической триады: венозный стаз, гиперкоагуляция и повреждение сосудистой стенки [5, 6]. Считается, что острый венозный тромбоз является многофакторным заболеванием при отсутствии единой этиологической причины. Выделяют врожденные и приобретенные факторы риска, укладывающиеся в концепцию вирховской триады, которые в разной степени повышают вероятность возникновения острого венозного тромбоза, действуя как индивидуально, так и синергично (таблица 1) [6].

Венозный стаз определяется как снижение линейной и объемной скорости кровотока в определенных сосудистых резервуарах, наиболее значимыми из которых являются

собственные вены и синусы икроножной и камбаловидной мышц, а также надклапанные пространства бедренной вены [7]. Опорожнение этих зон стагнации крови критическим образом зависит от мышечных сокращений, что и определяет развитие ВТЭО у маломобильных пациентов в стационарах и лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, а также в ситуациях вынужденной длительной гиподинамии (авиаперелет, иммобилизация конечности и др.) [8,9]. Глубокие вены голени, в особенности суральные, максимально расширяются во время хирургических вмешательств под общим обезболиванием, что позволяет отнести хирургическую операцию к факторам риска ВТЭО [10].

Другим не менее значимым фактором развития острых венозных тромбозов является повреждение сосудистой стенки. В его генезе огромное значение, кроме механического воздействия на структуру сосуда (инъекционные иглы, катетеры, опухолевая инвазия и др.), уделяют эндотелиальной дисфункции. Под этим термином понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой [11]. Основной причиной эндотелиальной дисфункции служит воздействие на клетки гипоксии, оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов, микробных токсинов, иммунологических агентов, а также механических факторов [12, 13]. Результатом таких воздействий является полярная смена профиля секретируемых веществ: вазодилататоры сменяются вазоконстрикторами, антикоагулянты и фибринолитики сменяются прокоагулянтами и ингибиторами фибринолиза, активируются синтез провоспалительных медиаторов и экспрессия молекул адгезии [6]. На поверхности эндотелия происходит экспрессия молекул адгезии (преимущественно молекул клеточной адгезии ICAM, фактора Von Willebrand (vWF) и Р-селектина), что приводит к активации лейкоцитов и тромбоцитов, имеющих на своей поверхности рецептор PSGL-1 [14–16]. Ключевым для инициации тромбообразования является тканевый фактор (TF) на поверхности моноцитов и тромбоцитов, на долю которых приходится до 60% всех клеток формирующегося тромба [14].

Третьим компонентом вирховской триады служит гиперкоагуляция, как физиологическая, так и патологическая. Под физиологической гиперкоагуляцией в настоящее время понимают повышение свертывающей способности крови на фоне кровотока, беременности, а также хирургического вмешательства [6]. Патологическая гиперкоагуляция может быть обусловлена такими факторами, как прием гормональных контрацептивов, онкологическое заболевание, наследственная тромбофилия, антифосфолипидный синдром и др. В таблице 2 представлены наиболее значимые факторы, влияющие на развитие гиперкоагуляции.

Таблица 1. Врожденные и приобретенные факторы риска ВТЭО

Table 1. Congenital and acquired risk factors for VTEC

Врожденные факторы риска ВТЭО Congenital VTEC risk factors	Механизм воздействия Mechanism of action	Повышение риска ВТЭО, в x раз Increased risk of VTEC, in x once	Приобретенные факторы риска ВТЭО Acquired VTEC Risk Factors	Механизм воздействия Mechanism of action	Повышение риска ВТЭО, в x раз Increased risk of VTEC, in x once
Расовая принадлежность Race	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2–3	Установка венозных катетеров, внутривенные инъекции Installation of venous catheters, intravenous injections	Механические повреждения эндотелия Mechanical damage to the endothelium	> 12
Мужской пол Male gender	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2	Хирургическое вмешательство Surgical intervention	Гиперкоагуляция, повреждение эндотелия, венозный стаз Hypercoagulation, endothelial damage, venous stasis	4–6
Возраст старше 40 лет Age 40 years old	Повреждение эндотелия	1,5–3	Скелетная травма Скелетная травма	Гиперкоагуляция, повреждение эндотелия, венозный стаз Hypercoagulation, endothelial damage, venous stasis	20
Группы крови A, B и AB Blood groups A, B and AB	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2	Иммобилизация Immobilization	Венозный стаз Venous stasis	2–4
Гетерозиготный полиморфизм фактора свертывания V по типу Leiden Heterozygous polymorphism of coagulation factor V by type Leiden	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2–8	Путешествия или авиаперелеты на длинные расстояния Long-distance travel or air travel	Венозный стаз Venous stasis	2–3
Мутация гена протромбина 20210A Mutation of the prothrombin 20210A gene	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	2–8	Варикозная болезнь вен нижних конечностей Varicose veins of the lower extremities	Венозный стаз, повреждение эндотелия Venous stasis, endothelial damage	4
Гомозиготная мутация в гене фактора Leiden Homozygous mutation in the Leiden factor gene	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	> 10	Комбинированные оральные контрацептивы и гормональная терапия, беременность и роды Combined oral contraceptives and hormone therapy, pregnancy and childbirth	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	3–4
Дефицит антитромбина, протеина C и/или протеина S Deficiency of antithrombin, protein C and/or protein S	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	> 10	Злокачественные новообразования вне химиотерапии Malignant neoplasms outside of chemotherapy	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	4–7
Семейный анамнез ВТЭО для последующих поколений Family history of VTEC for future generations	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	3	Злокачественные новообразования при использовании химиотерапии Malignant neoplasms when using chemotherapy	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	7–10
Ожирение Fatness	Гиперкоагуляция, повреждение эндотелия Hypercoagulation, endothelial damage	3–4	Антифосфолипидный синдром Antiphospholipid syndrome	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	6–10

Таблица 2. Наиболее значимые факторы и механизмы гиперкоагуляции

Table 2. The most significant factors and mechanisms of hypercoagulation

Фактор • Factor	Гиперкоагуляционный механизм Hypercoagulation mechanism	Маркеры • Markers
Хирургическая операция Surgical operation	Повышение концентрации активных факторов свертывания (IX, X, XI, XII). Снижение активности факторов фибринолитической системы Increased concentration of active coagulation factors (IX, X, XI, XII). Decreased activity of fibrinolytic system factors	Повышение концентрации: D-димера, фрагментов протромбина Снижение активности: антитромбина-3, тканевого активатора плазминогена Increased concentration: D-dimer, prothrombin fragments Decreased activity of: antithrombin-3, tissue plasminogen activator
Беременность или прием гормональных контрацептивов Pregnancy or taking hormonal contraceptives	Повышение концентрации всех активных факторов свертывания (кроме XI), для предотвращения родовой кровопотери. Подавление системы фибринолиза Тромбоцитопения, повышение активности тромбоцитов Increasing the concentration of all active coagulation factors (except XI) to prevent birth blood loss. Suppression of the fibrinolysis system Thrombocytopenia, increased platelet activity	Снижение МНО Рост концентрации D-димера Увеличение уровня фибриногена Снижение уровня свободных протеинов S и C Тромбоцитопения Decrease in INR An increase in the concentration of D-dimer and an increase in the level of fibrinogen Decreased levels of free proteins S and C Thrombocytopenia
Гипергомоцистеинемия (генетические дефекты ферментов фолатного цикла, недостаточность фолиевой кислоты, витаминов B ₁₂ , B ₆) Hyperhomocysteinemia (genetic defects of folate cycle enzymes, deficiency of folic acid, vitamins B ₁₂ , B ₆)	Активация синтеза метилентетрагидрофолатредуктазы, приводящий к экспрессии молекул клеточной адгезии. Ингибирование фибринолиза Активация коагуляции (усиление экспрессии тканевого фактора) Activation of methylenetetrahydrofolate reductase synthesis, leading to the expression of cell adhesion molecules Inhibition of fibrinolysis Activation of coagulation (increased expression of tissue factor)	Повышение уровня тромбина Снижение уровня протеина C Increased thrombin levels Decrease in protein C levels
Антифосфолипидный синдром Antiphospholipid syndrome	Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и др. ингибируют активацию протеина C, угнетают функции антитромбина-3 и систему фибринолиза (снижение функции тканевого активатора плазминогена), увеличивают экспрессию тканевого фактора моноцитами, эндотелиоцитами, увеличивают продукцию тромбосана и агрегацию тромбоцитов Lupus anticoagulant, antibodies to cardiolipin, etc. inhibit the activation of protein C, inhibit the functions of antithrombin-3 and the fibrinolysis system (decrease in the function of tissue plasminogen activator), increase the expression of tissue factor by monocytes, endotheliocytes, increase the production of thromboxane and platelet aggregation	Снижение уровня протеина C Волчаночный антикоагулянт Антитела к кардиолипину Decrease in protein C levels Lupus anticoagulant Antibodies to cardiolipin
Злокачественная опухоль Malignant tumor	Активация лейкоцитов с последующим формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), продукция микрочастиц, несущих тканевый фактор и молекулы межклеточной адгезии, синтез цитокинов и медиаторов воспаления Activation of leukocytes with subsequent formation of neutrophil extracellular traps (NETs), production of microparticles carrying tissue factor and intercellular adhesion molecules, synthesis of cytokines and inflammatory mediators	Повышение уровня микрочастиц, несущих тканевый фактор An increase in the level of microparticles carrying a tissue factor
Врожденный дефицит антитромбина-3, протеинов C и S, мутация V фактора свертывания типа Leiden и мутация гена протромбина G20210A Congenital deficiency of antithrombin-3, proteins C and S, Leiden type V coagulation factor mutation and G20210A prothrombin gene mutation	Врожденная резистентность V фактора к активированному протеину C Избыточный синтез структурно-нормального протромбина Congenital resistance of V factor to activated protein C Excessive synthesis of structurally normal prothrombin	Изменения вязко-эластических свойств сгустка в тромбоэластограмме, повышение концентрации: D-димера и протромбина Changes in the viscoelastic properties of the clot in the thromboelastogram, increased concentration: D-dimer and prothrombin

«Клеточная теория» гемостаза

Понимание патологических процессов, лежащих в основе ВТЭО, неразрывно связано с концепцией нормального физиологического свертывания крови. На протяжении многих лет ведущей теорией гемостаза была «каскадная модель», которая хорошо объясняла явления, происходящие во время свертывания крови *in vitro*. К сожалению, она показала свою несостоятельность в оценке процессов, происходящих *in vivo*. Недостатком «каскадной модели» оказалась невозможность проследить взаимодействие клеток, несущих на своей поверхности TF, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания. Напротив, разработанная в 2001 году «клеточная теория» гемостаза учитывает не только происходящие в процессе коагуляции взаимодействия плазменных факторов свертывания, но и стратегическую роль тромбоцитов в образовании сгустка. В основе «клеточной теории» лежит четырехступенчатый каскад реакций: инициация, амплификация, пропация и терминация [17,18].

Основная функция в запуске реакций отводится TF, который синтезируется лейкоцитами, тромбоцитами, фибробластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками и экспрессируется на их поверхности. Фаза инициации в поврежденном сосуде начинается с образования комплекса TF-VIIa- Ca^{2+} в результате контакта крови с клетками, несущими на своей мембране TF. Образовавшийся комплекс активирует IX и X факторы свертывания; активированный Xa фактор стимулирует активность V фактора с образованием комплекса Va-Xa- Ca^{2+} . Последний катализирует превращение протромбина в тромбин, и цикл переходит в фазу амплификации (рис. 1) [17, 18].

Дальнейшие события происходят на поверхности тромбоцитов, привлеченных в зону повреждения под влиянием образовавшегося тромбина и фактора Von Willebrand (vWF). Последний играет важнейшую роль в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов. Тромбин активирует V и XI факторы, а также комплекс VIII-vWF, которые в дальнейшем участвуют в образовании теназных и протромбиназных комплексов [19]. Активированный VIIIa фактор при участии фосфолипидов и Ca^{2+} образует комплекс с IXa-фактором. Образованный комплекс, также называемый теназой, способен активировать X фактор [20]. Под влиянием теназы скорость накопления Xa фактора увеличивается в 100 раз.

Фаза амплификации заканчивается образованием соединения Xa- Ca^{2+} -Va, которое в англоязычных источниках более известно как протромбиназа. Протромбиназа катализирует образование огромного количества тромбина. Данное явление получило в зарубежной литературе название «тромбинового взрыва» [20]. Образовавшийся тромбин активирует фибриноген, способствуя его превращению в фибрин-мономер, с образованием которого процесс переходит в стадию пропации. Под влиянием тромбина также происходит активация XIII фактора (фибринстабилизирующего фактора), который регулирует образование изопептидных связей между цепями фибрина, чем повышает механическую стабильность сгустка [21].

Таким образом, современное представление об инициации тромбообразования многогранно и в кратком виде заключается в следующем. В зоне венозного стаза и функционального повреждения эндотелиальных клеток образуются скопления лейкоцитов, тромбоцитов, факторов свертывания и микро-

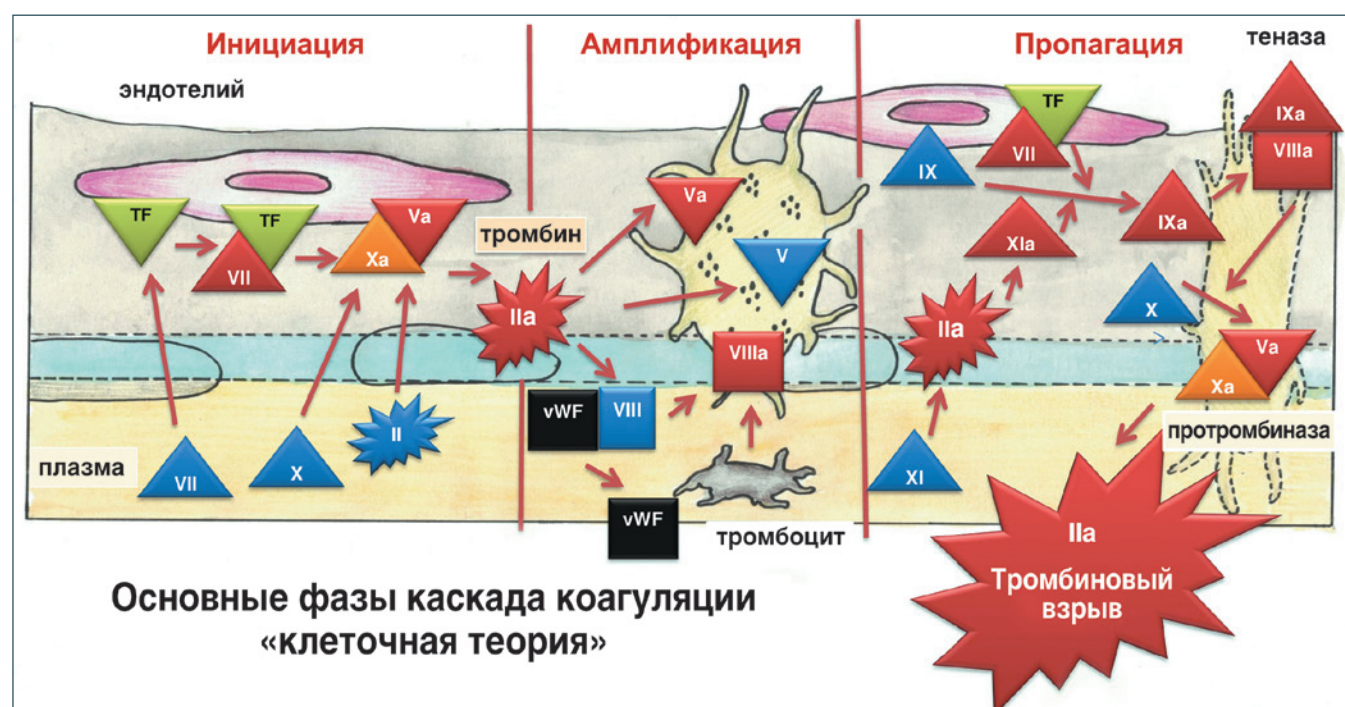


Рис. 1. Схема каскада коагуляции (клеточная теория)

Fig. 1. Diagram of the coagulation cascade (cellular theory)

частиц. Поврежденный эндотелий в зоне стагнации венозного кровотока продуцирует ТФ и микрочастицы (в том числе онкогенные), которые привлекают в зону тромбоза дополнительные тромбоциты и иммунокомпетентные клетки. Под влиянием vWF на поверхности тромбоцитов запускается каскадная активация факторов свертывания, что влечет за собой «взрывную» генерацию тромбина. Описанная цепь событий приводит к формированию нитей фибрина, замуровывающих заинтересованные клетки, физиологические антикоагулянты и факторы фибринолиза внутри сгустка, что создает основу для будущей реканализации сосуда [6].

Предотвратить образование тромба в зоне неповрежденного эндотелия, а также вовремя остановить процесс коагуляции помогает противосвертывающая система, компоненты которой находятся в динамическом равновесии с факторами свертывания крови. Именно действие антитромбина III и TFPI (ингибитор тканевого фактора), протеина С, его кофактора и протеина S определяет фазу терминации, события которой происходят параллельно во времени и пространстве с тремя описанными выше фазами [18]. Основные факторы антикоагулянтной системы представлены в таблице 3.

Таблица 3. Основные факторы противосвертывающей системы

Table 3. The main factors of the anticoagulation system

Фактор • Factor	Механизм воздействия Mechanism of action
TFPI (ингибитор тканевого фактора) TFPI (Tissue Factor Inhibitor)	Образование комплекса Xa-VIIIa-TF-TFPI с инактивацией факторов свертывания Formation of the Xa-VIIIa-TF-TFPI complex with inactivation of coagulation factors
Антитромбин III Антитромбин III	Инактивация тромбина путем образования неактивного комплекса антитромбин III-тромбин Inactivation of thrombin by formation of an inactive antithrombin III-thrombin complex
Протеин С Protein C	Инактивация Va и VIIIa факторов Inactivation of Va and VIIIa factors
Протеин S Protein S	Инактивация Va и VIIIa факторов Inactivation of Va and VIIIa factors

Туберкулез и тромбоэмболические осложнения. В течение длительного времени связь между хроническими инфекционными процессами и ВТЭО рассматривалась как случайное явление; обсуждались отдельные наблюдения ТГВ и ТЭЛА при генерализованном туберкулезе [22, 23]. При этом уже в 1948 году сообщалось о случаях тромбоза глубоких вен и легочной эмболии у больных туберкулезом без сопутствующих нарушений свертываемости крови [24]. В дальнейшем было отмечено, что по результатам аутопсий и скрининговых ультразвуковых исследований ВТЭО встречаются у пациентов фтизиатрических клиник Европы, Северной Америки и Ближнего Востока с достаточно высокой частотой – от 2,0 до 3,5% [25, 26]. Напротив, в странах Азии случаи ВТЭО при туберкуле-

зе регистрировались значительно реже, примерно с частотой 0,60–0,95% [27, 28]. Несмотря на высокую заболеваемость туберкулезом среди жителей азиатского региона, данный феномен объясняется этническими, генетически-детерминированными особенностями жителей Центральной и Юго-Восточной Азии, определяющими низкую распространенность ВТЭО [29]. По данным метаанализа Dentan C. et al. (2014), госпитальная смертность пациентов с активным туберкулезом и ВТЭО (15%) была в 5 раз выше, чем смертность среди больных туберкулезом без ВТЭО (2,7%) или больных общесоматических стационаров с ВТЭО (2,5%) ($p < 0,001$) [30].). В модели многофакторного анализа взрослые с активным туберкулезом имели больший риск ВТЭО, чем пациенты без туберкулеза (OR 1,55 [95% ДИ 1,23–1,97], $p < 0,001$); данный показатель приближался к таковому для взаимосвязи ВТЭО и злокачественных новообразований [30].

Согласно данным ряда исследований, туберкулез как хроническая инфекция является прокоагулянтным патологическим состоянием за счет синергичного действия нескольких факторов, действующих на механизмы коагуляционного равновесия [31]. По мнению Turken O. et al. (2002), это проявляется повышением уровня фибриногена и фактора VIII в плазме крови, а также снижением синтеза антитромбина III и ингибированием протеина С [32]. В другом наблюдении показано, что при активном туберкулезе в крови пациентов часто обнаруживают антифосфолипидные антитела, которые ингибируют активацию протеинов S и C, угнетают функции антитромбина III и систему фибринолиза (снижение функции тканевого активатора плазминогена), увеличивают экспрессию ТФ на иммунных клетках и повышают агрегацию тромбоцитов (за счет активного синтеза тромбосанов) [33–35]. По всей вероятности, данные процессы связаны с высокой цитокиновой активностью при туберкулезе, которая приводит к эндотелиальной дисфункции. Действительно, еще в 1991 году в исследовании японских ученых выявлена высокая продукция интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа) моноцитами пациентов с активным туберкулезом разных локализаций [36]. Кроме того, важную роль может играть стимуляция экспрессии тканевого фактора (основного пускового фактора тромбообразования) микобактериями туберкулеза [37].

Больные туберкулезом часто страдают дефицитом массы тела и гиподинамией вследствие различных причин: интоксикации и слабости, оперативных вмешательств, длительного нахождения в палатах интенсивной терапии, гипотрофии скелетных мышц [38]. Совокупность перечисленных факторов создает предпосылки для возникновения венозного стаза в глубоких венах нижних конечностей. Таким образом, туберкулезное воспаление определяет все три взаимосвязанных между собой компонента вирховской триады: воспалительное повреждение эндотелия, венозный стаз и гиперкоагуляцию.

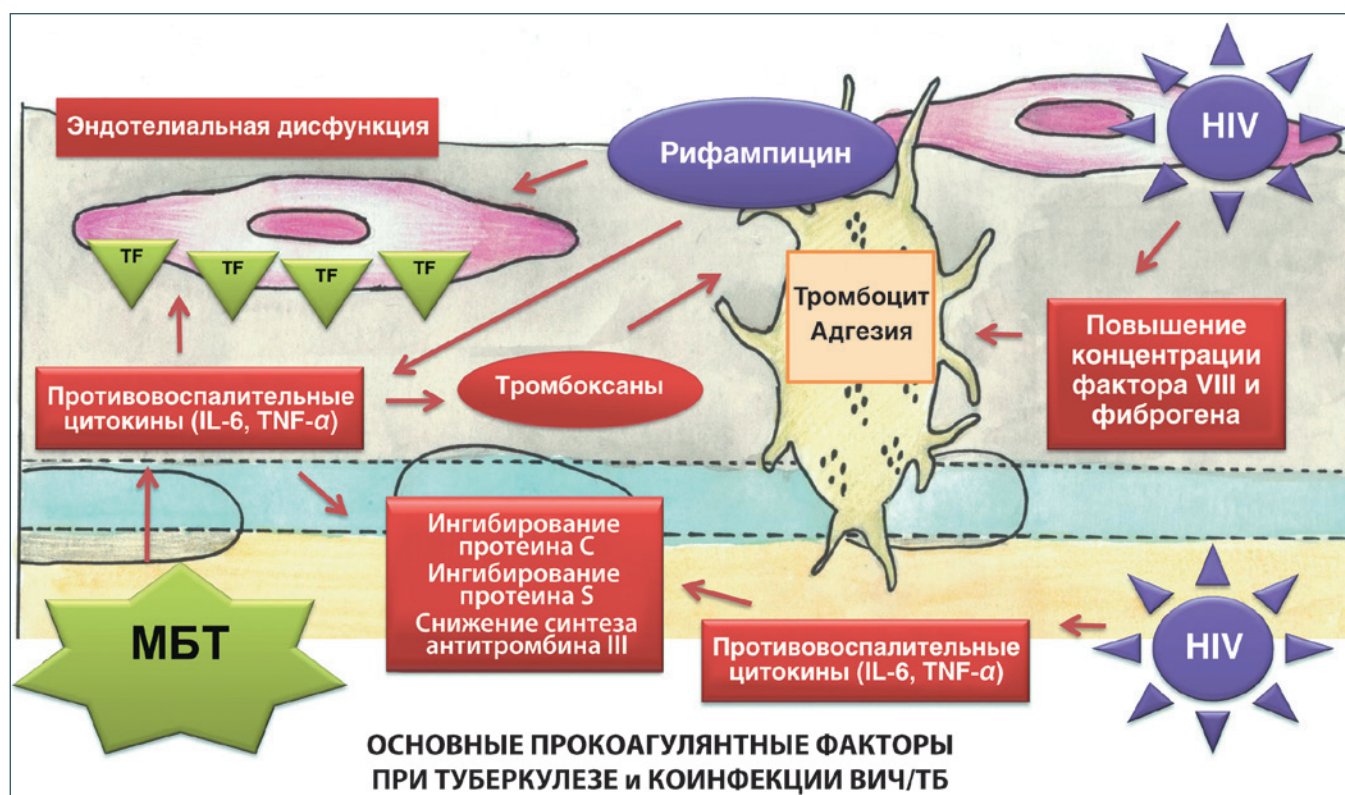


Рис. 2. Схема прокоагулянтной активности при туберкулезе

Fig. 2. Scheme of procoagulant activity in tuberculosis

Рифампицин и тромбоэмболические осложнения. Рифампицин является полусинтетическим антибиотиком класса ингибиторов РНК-полимеразы и до сих пор остается одним из самых действенных средств для лечения микобактериальных инфекций (туберкулеза, нетуберкулезных микобактериозов и лепры) [39]. Впервые о связи терапии рифампицином и возникновения ТГВ с легочной эмболией сообщил N.W. White (1989): ВТЭО осложняли течение туберкулеза у 3,45% пациентов, причем использование в схемах терапии рифампицина увеличивало относительный риск венозного тромбоза в 4,74 (95% ДИ 2,9–7,9) раза [40]. Механизм тромбогенного действия препарата до настоящего времени не изучен; предполагается, что он основан на гепатотоксическом эффекте за счет снижения выработки и увеличения клиренса антикоагулянтных печеночных белков [41]. Иммуноаллергическая реакция, вызываемая рифампицином, может активировать процесс коагуляции и инициировать ДВС-синдром: вероятно, рифампицин как антиген связывается с тромбоцитами и эритроцитами, образуя высокоактивные иммунные комплексы, индуцирующие процессы эндотелиальной дисфункции за счет повышенной экспрессии ТФ [42]. Нарушения синтеза белков свертывающего каскада и противосвертывающей системы также возможны при синергичном действии гепатотоксичных препаратов: рифампицина, изониазида и пиразинамида [39, 43]. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, одновременное применение рифам-

пицина в результате фармакокинетических взаимодействий приводит к резкому снижению антикоагулянтного эффекта препаратов и провокации тромбозов.

ВИЧ-инфекция и тромбоэмболические осложнения. Благодаря широкому применению антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция перешла из острой формы со смертельным исходом в хроническое, длительно текущее заболевание. Таким образом, стареющая популяция людей, живущих с ВИЧ, продолжает расширяться, что, по мнению некоторых экспертов, увеличивает когорту лиц, страдающих сосудистыми заболеваниями, в том числе ВТЭО [44]. ВИЧ-инфекция признана протромботическим заболеванием, при этом частота ВТЭО среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 0,19 до 7,63% в год [45]. Впервые о взаимосвязи ВИЧ-инфекции и ВТЭО было сообщено К. Hassell et al. в 1994 году: частота ТГВ среди ВИЧ-инфицированных пациентов окружного госпиталя в Денвере достигала 18%, причем исследователи связывали этот феномен с выявленным дефицитом протеина S и антифосфолипидных антител [46]. Снижение концентрации протеина S у лиц, живущих с ВИЧ в последующем было доказано в сериях работ американских и голландских ученых, при этом наблюдалась отчетливая корреляция с повышением концентрации фактора VIII и фибриногена в плазме крови [47,48]. Предполагается, что синтез протеина S в эндотелиальных клетках, гепатоцитах и мегакариоцитах подавляется за счет активности TNF-альфа и/или под действием самого ВИЧ [49,50].

Исследовательская группа N. Funderburg et al. (2010) выявила значительно более высокую частоту обнаружения моноцитов, экспрессирующих TF, в образцах свежей крови ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с образцами контрольной группы (без ВИЧ-инфекции). Предположительно, при хронической ВИЧ-инфекции различные лиганды бактериальных Toll-подобных рецепторов транслоцируются через поврежденную кишечную стенку и стимулируют иммунную активацию (в дополнение к репликации ВИЧ) и экспрессию TF моноцитами [51]. Повышенная экспрессия TF при ВИЧ-инфекции косвенно подтверждается высокими уровнями D-димеров в плазме и корреляцией между экспрессией TF и уровнями D-димера. Репликация ВИЧ, системная транслокация микробных продуктов из поврежденного кишечника и последующая иммунная активация способствуют прокоагулянтному состоянию у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Изменения системы гемостаза в сторону прокоагулянтной активности ассоциированы с выраженностью иммуносупрессии, определяемой количеством CD4⁺ лимфоцитов [52]. Так, S. Feffer et al. обнаружили статистически значимую разницу в уровне D-димера, протеинов С и S, антигенов к протеинам С и S и фактора Von Willebrand у лиц с уровнем CD4⁺ ниже 200 клеток/мкл и выше 400, что позволило говорить о склонности к тромбообразованию у ВИЧ-инфицированных пациентов с глубокой иммуносупрессией [53]. Причина взаимосвязи ВИЧ-инфекции с развитием ВТЭО еще окончательно не выяснена; по-видимому, она носит мультимодальный характер, при этом задействованы все три звена вирховской триады. Так, например, доказано, что вирус первично инфицирует эндотелиальные клетки, что приводит к повышению концентрации в плазме крови таких факторов развития эндотелиальной

дисфункции, как тромбомодулин, фактор Von Willebrand и Е-селектин [54]. Концентрация этих факторов повышается более чем на 60% и находится в обратной пропорции с количеством CD4⁺ лимфоцитов, то есть напрямую зависит от наличия и эффективности антиретровирусной терапии [55].

Имеющиеся данные свидетельствуют об увеличении риска ВТЭО в 2–10 раз у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией того же возраста [53,55]. Наиболее сильную связь с ВТЭО при ВИЧ-инфекции продемонстрировали такие факторы, как низкое количество CD4⁺ лимфоцитов, дефицит протеина S и дефицит протеина С. Некоторые факторы остаются спорными, например, терапия ингибиторами протеаз, наличие активных оппортунистических инфекций, выявление антифосфолипидных антител, включая антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт.

Заключение

Степень и механизмы влияния тяжелых острых инфекций на риск венозных тромбоэмболических осложнений хорошо изучены. Роль хронических инфекций, таких как туберкулез и коинфекция ВИЧ/ТБ, в развитии острых венозных тромбозов не определена. В обзоре показано, что специфическое воспаление, вызванное микобактериями туберкулезного комплекса, является пусковым механизмом активации различных прокоагулянтных факторов. В этом контексте можно рассматривать туберкулез и коинфекцию ВИЧ/ТБ как отдельные обратимые факторы риска развития ВТЭО и включать их в прогностические шкалы для оценки риска острых венозных тромбозов и эмболий.

Литература

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // *Туберкулез и болезни легких*. – 2022. – Т. 100. – № 3. – С. 6–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Животовский Б.Г., Кудряшова В.В. Причины смерти больных туберкулезом в современных условиях // *Астраханский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 101–103.
3. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 98. – № 4. – С. 756–764.
4. Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous thromboembolism: a public health concern // *Am J Prev Med.* – 2010. – Vol. 38. – № 4 Suppl. – S495–S501. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.12.017.
5. Virchow R. Thrombose und Embolie: Gefäßenzündung und Septische Infektion, in *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. – 1856. – Meidinger, Sohn und Co: Frankfurt.
6. Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова // *Флебология*. – 2019. – Т. 13. – № 3. – С. 227–235. DOI: 10.17116/flebo201913031227.
7. Лаберко Л.А., Родоман Г.В., Баранов В.Е., Лобастов К.В. Эпидемиология венозных тромбоэмболий у хирургических пациентов из группы высокого риска и роль сурального синуса в инициации тромботического процесса // *Хирургия*. – Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 6. – С. 38–43.
8. Mclachlin A.D., Mclachlin J.A., Jory T.A., Rawling E.G. Venous stasis in the lower extremities // *Ann Surg.* – 1960. – Vol. 152. – № 4. – Pp. 678–685. DOI: 0.1097/00000658-196010000-00011.
9. Nicolaides A.N., Kakkar V.V., Field E.S., Spindler J. Soleal veins and stasis during operation // *Br J Surg.* – 1972. – Vol. 59. – № 4. – P. 304.

10. Coleridge Smith P.D., Hasty J.H., Scurr J.H. Deep vein thrombosis: effect of graduated compression stockings on distension of the deep veins of the calf // *Br J Surg.* – 1991. – Vol. 78. – № 6. – Pp. 724-726. DOI:10.1002/bjs.1800780628.
11. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 19-27. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
12. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., et al. The vascular endothelium and human diseases // *Int J Biol Sci.* – 2013. – Vol. 9. – № 10. – С. 1057-1069. DOI: 10.7150/ijbs.7502.
13. Wu K.K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis // *Annu Rev Med.* – 1996. – Vol. 47. – Pp. 315-331. DOI: 10.1146/annurev.med.47.1.315.
14. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов // *Флебология.* – 2023. – Т. 17. – № 3. – С.152–296. DOI: 10.17116/flebo202317031152.
15. Kumar N.G., Clark A., Roztocil E., et al. Fibrinolytic activity of endothelial cells from different venous beds // *J Surg Res.* – 2015. – Vol. 194. – № 1. – P. 297-303. DOI: 10.1016/j.jss.2014.09.028.
16. Wakefield T.W., Myers D.D., Henke P.K. Role of selectins and fibrinolysis in VTE // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 123, Suppl 4. – Pp. S35-S40. DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70141-0.
17. Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. A cell-based model of hemostasis // *Thromb Haemost.* – 2001. – Vol. 85. – № 6. – Pp. 958-965. DOI: 10.1055/s-0037-1615947.
18. Счастливец И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория // *Медицинский совет.* – 2019. – Т. 16. – С. 72-77. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77
19. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 1996; 7 (4): 459-464. DOI: 10.1097/00001721-199606000-00005.
20. Heemskerk J.W., Bevers E.M., Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation // *Thromb Haemost.* – 2002. – Vol. 88, № 2. – Pp. 186-193.
21. Riddel J.P. Jr., Aouizerat B.E., Miaskowski C., Lillicrap D.P. Theories of blood coagulation // *J Pediatr Oncol Nurs.* – 2007. – Vol. 24. – № 3. – P. 123-131. DOI: 10.1177/1043454206298693.
22. Rosenberg M.J., Rumans L.W. Survival of a patient with pancytopenia and disseminated coagulation associated with miliary tuberculosis // *Chest.* – 1978/ – Vol. 73. – № 4. – Pp. 536-539. DOI: 10.1378/chest.73.4.536.
23. Mark P.L., Ashok P.P., Deshpande R.B., Mahashur A.A. A patient with hypercoagulable state due to tuberculosis // *Indian J Chest Dis Allied Sci.* – 2009. – Vol. 51. – № 1. – Pp. 49-51.
24. Zahn D.W., Peirce C.T. Venous thrombosis and pulmonary embolism in tuberculosis // *Am J Med.* – 1948. – Vol. 5. – № 5. – Pp. 716-728. DOI: 10.1016/0002-9343(48)90149-1.
25. Marjani M., Tabarsi P., Baghaei P. et al. Incidence of thromboembolism in hospitalized patients with tuberculosis and associated risk factors // *Archives of Clinical Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 7. – № 2. – Pp. 56-59. DOI: 10.5812/archcid.13950.
26. Danwang C., Bigna J.J., Awana A.P., et al. Global epidemiology of venous thromboembolism in people with active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 51. – № 2. – Pp. 502-512. DOI: 10.1007/s11239-020-02211-7.
27. Nan G.Y., Fei H., Zhen W., Yun D.T. Risk factors associated with venous thromboembolism in tuberculosis: A case control study // *Clin Respir J.* – 2022. – Vol. 16. – № 12. – Pp. 835-841. DOI: 10.1111/crj.13555.
28. Ha H., Kim K.H., Park J.H., et al. Thromboembolism in Mycobacterium tuberculosis Infection: Analysis and Literature Review // *Infect Chemother.* – 2019. – Vol. 51. – № 2. – Pp. 142-149. DOI: 10.3947/ic.2019.51.2.142.
29. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E., Milford C.E. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census // *Am J Med.* – 2004. – Vol. 116. – № 7. – Pp. 435-442. DOI: 10.1016/j.amj-med.2003.11.020.
30. Dentan C., Epaulard O., Seynaeve D., et al. Active tuberculosis and venous thromboembolism: association according to international classification of diseases, ninth revision hospital discharge diagnosis codes // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 58. – № 4. – Pp. 495-501. DOI: 10.1093/cid/cit780.
31. Naithani R., Agrawal N., Choudhary V.P. Deep venous thrombosis associated with tuberculosis // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2007. – Vol. 18. – № 4. – P. 377-380. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3280d942b4.
32. Turken O., Kunter E., Sezer M., et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6. – № 10. – Pp. 927-932.
33. Suárez Ortega S., Artilles Vizcaino J., Balda Aguirre I., et al. La tuberculosis como factor de riesgo de trombosis venosa [Tuberculosis as risk factor for venous thrombosis] // *An Med Interna.* – 1993. – Vol. 10. – № 8. – Pp. 398-400.
34. Ahmad N., Chacham S., Singh A., et al. Protein S deficiency in an adolescent female with disseminated tuberculosis presenting as deep vein thrombosis: confounder or correlation? // *Sudan J Paediatr.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – Pp. 104-108. DOI: 10.24911/SJP.106-1583222375.
35. Ogawa T., Uchida H., Kusumoto Y., et al. Increase in tumor necrosis factor alpha- and interleukin-6-secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with Mycobacterium tuberculosis // *Infect Immun.* – 1991. – Vol. 59. – N 9. – Pp. 3021-3025. DOI:10.1128/iai.59.9.3021-3025.1991.
36. Lakshmi T., Shanbhag Gopalkrishna S., Anil Kumar T., Patil Alkarani T. Deep-vein thrombosis: An unusual complication of disseminated tuberculosis // *Journal of Pediatric Critical Care.* – 2022. – Vol. 9. – №1. – Pp. 23-26. DOI: 10.4103/jpc.2022.79_21
37. Kothari H., Rao L.V., Vankayalapati R., Pendurthi U.R. Mycobacterium tuberculosis infection and tissue factor expression in macrophages // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – № 9. – Pp.: e45700. DOI: 10.1371/journal.pone.0045700.

38. Ruta V.M., Alexescu T.G., Tarmure S.N., et al. Physical exercise – the friend or the enemy of the patient with pulmonary tuberculosis? // *Journal of Mind and Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 6. – № 1. – Article 4. DOI: 10.22543/7674.61.P1118.
39. Синуцын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М. и др. Лечение туберкулеза в современных условиях // *Терапевтический архив*. – 2020. – Vol. 92. – № 8. – Pp. 86–94. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762.
40. White N.W. Venous thrombosis and rifampicin // *Lancet*. – 1989. – Vol 2 (8660). – pp. 434-435. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)90603-x.
41. Alawad M.J., Albuni M.K., Subahi E.A., Kamal I. Rifampicin-Induced Pulmonary Embolism: A Rare Side Effect // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – № 10. – e18904. DOI: 10.7759/cureus.18904.
42. Martínez E., Muñoz E., Domingo P. Evidence implicating rifampin-independent antiplatelet antibodies in the pathogenesis of rifampin-induced immune thrombocytopenia // *Clin Infect Dis*. – 1994. – Vol. 19. – № 2. – Pp. 351-353. DOI: 10.1093/clinids/19.2.351.
43. Bansal R., Sharma P.K., Sharma A. A case of thrombocytopenia caused by rifampicin and pyrazinamide // *Indian J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 45. – № 4. – P. 405-407. DOI: 10.4103/0253-7613.114998.
44. Rokx C., Borjas Howard J.F., Smit C., et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with HIV infection: A nationwide cohort study // *PLoS Med*. – 2020. – Vol. 17. – № 5. – e1003101. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003101.
45. Bibas M, Biava G, Antinori A. HIV-Associated Venous Thromboembolism // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. – 2011. – Vol. 3. – № 1. – e2011030. DOI: 10.4084/MJHID.2011.030.
46. Hassell K.L., Kressin D.C., Neumann A., et al. Correlation of antiphospholipid antibodies and protein S deficiency with thrombosis in HIV-infected men // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 1994. – Vol. 5. – № 4. – Pp. 455-462.
47. Sim M.M.S., Banerjee M., Myint T., et al. Total Plasma Protein S Is a Prothrombotic Marker in People Living With HIV // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2022. – Vol. 90. – № 4. – Pp. 463-471. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002994.
48. Lijfering W.M., Sprenger H.G., Georg R.R., et al. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection // *Clin Chem*. – 2008. – Vol. 54. – № 7. – Pp. 1226-1233. DOI: 10.1373/clinchem.2008.103614.
49. Lafeuillade A., Alessi M.C., Poizot-Martin I., et al. Endothelial Cell Dysfunction in HIV Infection // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 1992. – Vol. 5. – № 2. – P. 127-131.
50. Hooper W.C., Phillips D.J., Ribeiro M.J., et al. Tumor necrosis factor- α downregulates protein S secretion in human microvascular and umbilical vein endothelial cells but not in the HepG-2 hepatoma cell line // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – № 2. – Pp. 483-489.
51. Funderburg N.T., Mayne E., Sieg S.F., et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – № 2. – Pp. 161-167. DOI: 10.1182/blood-2009-03-210179.
52. Saif M.W., Greenberg B. HIV and thrombosis: a review // *AIDS Patient Care STDs*. – 2001. – Vol. 15. – № 1. – Pp. 15-24. DOI: 10.1089/108729101460065.
53. Feffer S.E., Fox R.L., Orsen M.M., et al. Thrombotic tendencies and correlation with clinical status in patients infected with HIV // *South Med J*. – 1995. – Vol. 88. – № 11. – Pp. 1126-1130. DOI: 10.1097/00007611-199511000-00008.
54. Solages A., Vita J.A., Thornton D.J., et al. Endothelial function in HIV-infected persons // *Clin Infect Dis*. – 2006. – Vol. 42. – № 9. – Pp. 1325-1332. DOI: 10.1086/503261.
55. Torriani F.J., Komarow L., Parker R.A., et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 52. – № 7. – Pp. 569-576. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.049.

Об авторах

Плоткин Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник, врач-хирург ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

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

Тел. + 8 (499) 268-22-80

e-mail: kn13@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Титомер Артур Игоревич – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»

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

Тел. + 8 (499) 268-22-80

e-mail: ar.titomer@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3013-2920>

Решетников Михаил Николаевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-хирург ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

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

Тел. + 8 (499) 268-22-80

e-mail: taxol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Счастливцев Илья Вениаминович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел. + 8 (495) 434-31-74

e-mail: schastlivtsev.ilya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1306-1502>

Лошкарева Елена Олеговна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел. + 8 (495) 434-31-74

e-mail: eloshka@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3308-0903>

Иванова Диана Александровна – доктор медицинских наук, ученый секретарь, врач-фтизиатр клинко-диагностического центра «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

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

Тел. + 8 (499) 268-22-80

e-mail: d-ivanova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>

Синицын Михаил Валерьевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заместитель главного врача ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

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

Тел. + 8 (495) 434-31-74

e-mail: msinitsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

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

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

Тел. + 8 (499) 268-28-10

e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

О.Е. Русских, Н.В. Комиссарова

Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Ижевск, Удмуртская Республика

Одной из важнейших проблем во фтизиатрии остаются невысокие показатели эффективности лечения больных туберкулезом, особенно с лекарственной устойчивостью МБТ. Представлен обзор литературы, посвященной возможностям адьювантной терапии в повышении эффективности комплексного лечения больных туберкулезом. Адьювантное лечение назначается дополнительно к основному противотуберкулезному методу и является необходимым в работе врача-фтизиатра. Изучены более 100 публикаций, доказывающих безопасность и эффективность применения адьювантного препарата глутамил-цистеинил-глицина динатрия (Глутоксим) в комплексном лечении больных туберкулезом.

Ключевые слова: глутоксим, адьювантная терапия, туберкулез, лечение туберкулеза

ADJUVANT THERAPY IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS IN MODERN CONDITIONS

O.E. Russkih, N.V. Komissarova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation

One of the most important problems in phthisiology remains low indicators of the effectiveness of treatment of tuberculosis patients, especially with drug-resistant MBT. This article presents a review of the possibilities of adjuvant therapy in improving the effectiveness of complex anti-tuberculosis treatment. Adjuvant treatment is prescribed in addition to the anti-tuberculosis chemotherapy and is necessary in the work of a phthisiologist. More than one hundred studies were analyzed, proving that the use of the adjuvant Glutamyl-Cysteinyl-Glycinum dinatrium (Glutoxim) in the complex treatment of tuberculosis is safe and effective.

Key words: glutoxim, adjuvant therapy, tuberculosis, anti-tuberculosis treatment

Введение

Туберкулезная инфекция является одной из 10 главных причин смерти в мире. Несмотря на значимые достижения в области профилактики и лечения больных туберкулезом, снижение основных эпидемиологических показателей, эпидемическая ситуация по туберкулезу в мировом обществе остается напряженной [18].

В 2021 году результаты лечения больных туберкулезом органов дыхания в Российской Федерации оставались на невысоком уровне: абацилирование бактериовыделителей, состоящих на диспансерном учете, составляло 56,8%, с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – только 39,1%, а закрытие полостей деструкции легочной ткани у впервые выявленных больных – 59,6% [14].

Лечение туберкулеза предполагает использование нескольких противотуберкулезных препаратов, многие из которых вызывают нежелательные побочные реакции различной степени тяжести, по данным некоторых авторов – у каждого третьего больного туберкулезом (33,6%), что требует коррекции и применения различных препаратов патогенетической терапии [18, 24].

Для повышения эффективности и безопасности лечения больных туберкулезом большое значение имеет рациональное использование всех методов комплексной терапии, в том числе патогенетических с применением адьювантных препаратов.

С целью анализа результатов применения адьювантной терапии в составе комплексного лечения больных туберкулезом

проведен анализ научных статей, клинических и диссертационных исследований, посвященных данной проблеме.

Адьювантная терапия как способ лечения туберкулеза

Адьювантная терапия (host-directed therapy, HDT) является одной из современных разновидностей патогенетического лечения, сопровождается этиотропную химиотерапию и направлена на повышение общей сопротивляемости организма и нормализации физиологического функционирования всех систем. Ее применение направлено на улучшение результатов лечения заболевания, снижение нежелательных побочных явлений и повышение приверженности больных туберкулезом к курсу химиотерапии.

Адьюванты – вспомогательные лекарственные препараты, оказывающие разнонаправленное моделирующее действие на иммунную систему с целью повышения иммунных защитных сил макроорганизма и элиминации патогенных микроорганизмов [25].

Адьювантные препараты используются в медицинской практике с 1916 года, когда Л. Муаник и Д. Пино в суспензии убитых сальмонелл обнаружили вещество, повышающее иммунный ответ на введение антигенов. В дальнейшем эти препараты широко использовались в различных областях медицины (анестезиологии, неврологии, онкологии, пульмонологии, дерматовенерологии и др.). В последние десятилетия адьюванты все шире используют во фтизиатрии как в России, так и во всем мире, для обеспечения безопасного и непрерывного курса химиотерапии у больных туберкулезом [1, 20, 22, 33].

В российских клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» (2022) уделяется большое внимание применению патогенетической терапии с использованием адьювантных препаратов. В частности, рекомендуется применение глутамил-цистеинил-глицина динатрия – препарата Глутоксима (далее – препарат), созданного в 1994 году в Российской Федерации; опыт применения препарата во фтизиатрической практике к настоящему времени превысил 20 лет [32].

Основные эффекты и механизм действия Глутоксима, по данным экспериментальных исследований

Глутоксим – российский оригинальный препарат, относится к группе регуляторов врожденного иммунитета (innate defense regulators, IDR), обладает иммуномодулирующим и антибиотическим действием, потенцирует действие противотуберкулезных препаратов и, следовательно, повышает эффективность противотуберкулезной химиотерапии [37, 66].

Препарат представляет собой структурный аналог окисленного глутатиона, активирующего глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу и глутатионпероксидазу, обеспечивающих внутриклеточные реакции тиолового обмена и синтез макроэргических соединений, необходимых для нормаль-

ного функционирования внутриклеточных регуляторных систем. Стабилизация дисульфидной связи окисленного глутатиона многократно усиливает его фармакологические эффекты по сравнению с действием окисленного глутатиона [6, 9].

Препарат является первым представителем тиопоэтинов, обладающих эффектами системных цитопротекторов, иммуномодуляторов и гемопоэтических факторов. Он обладает выраженным модулирующим воздействием на внутриклеточные процессы тиолового обмена, оказывает дифференцированное действие на нормальные и трансформированные клетки (стимулирует пролиферацию и дифференцировку нормальных клеток, активирует процессы апоптоза [50]), повышает устойчивость клеток к воздействию химиопрепаратов, предупреждает развитие осложнений химиотерапии [7, 8, 58, 60].

Антиапоптотический эффект препарата заключается во влиянии на Ras-сигнальные пути каскада внутриклеточных реакций фосфорилирования белков, в итоге запускающих пролиферацию [21]. Особенностью Ras-сигнального пути является двойственный эффект его активации. В нормальных клетках при этом активируется пролиферация и дифференцировка, в злокачественно перерожденных – готовность к апоптозу. Это обусловлено тем, что в конце пути каскад Ras-зависимых фосфокиназных реакций разделяется на несколько ветвей. В нормальных клетках активны компоненты ветви пролиферации, тогда как в генетически поврежденных потенциально активна ветвь самоуничтожения клетки – апоптоза, что и объясняет двойственный эффект активации Ras-сигнального пути. Именно через активацию Ras-сигнального пути осуществляется реализация эффекта многих цитокинов. Препарат, обеспечивая функциональную стабильность активации Ras-сигнального пути, способствует адекватной иммунокоррекции [59, 61, 72, 74, 75, 76, 77].

Межклеточное и межсистемное взаимодействие в иммунной системе осуществляют биологически активные вещества цитокины – белково-пептидные факторы, выделяемые клетками иммунной системы. Известно уже более 200 цитокинов, к которым относят интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей и др. [31, 57, 64]. В ходе иммунного ответа при туберкулезе выделяются цитокины, направляющие иммунитет на активацию фагоцитоза, стимуляцию Т-лимфоцитов (прежде всего Т-хелперов 1-го типа), что призвано ограничить распространение, размножение микобактерий, их гибель и выведение из организма [30, 67]. В условиях сохраненного иммунитета препарат участвует в инициации системы цитокинов, влияя на эндогенную продукцию интерлейкинов и гемопоэтических факторов: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN-γ, ФНО-α и эритропоэтина, способствуя инициации эффектов IL-2 посредством индукции экспрессии рецепторов IL-2Rα и IL-2Kb [17, 19]. Воспроизведение эффектов цитокинов имеет

большое значение, так как при заболеваниях с выраженной иммунодепрессией в первую очередь нарушается рецепция регуляторных эффектов цитокинов [70, 71, 73].

Иммуномодулирующая эффективность препарата получила экспериментальное подтверждение в опытах по изучению апоптоз-регулирующих механизмов, в моделях радиационного и химического развития иммунодефицитных состояний, в клинических исследованиях в процессе лечения больных [16, 78]. Экспериментальные и клинические результаты применения препарата позволили выявить его противоопухолевую активность, реализуемую угнетением митотического деления и индукцией апоптоза трансформированных клеток. Показано, что апоптоз возникает как за счет увеличения периода полужизни белка p53, так и посредством воздействия на каскад фосфопротеинкиназ в реакциях внутриклеточного фосфорилирования белков [1, 20, 22, 33, 34].

Большинство авторов считают, что для прогрессирующего течения туберкулеза характерны нарушения во всех звеньях иммунного ответа, но более выражены они на Т-клеточном уровне. У больных с вторичным иммунодефицитом в виде снижения субпопуляции Т-клеток CD3 менее 54%, снижения РБТЛ с ФГА менее 54%, уменьшения соотношения CD4/CD8 менее 1,5 наблюдается тяжелое течение заболевания, прогрессирующее специфическое течение на фоне лечения [16, 81].

По данным экспериментальных исследований, в условиях иммунодефицита Глутоксим стимулирует пролиферацию и дифференцировку преимущественно Т-лимфоцитов с восстановлением уровня CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺/56⁺ и CD25⁺-клеток. Препарат обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани, способствует усилению процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза. Это способствует активации системы фагоцитоза, восстановлению в периферической крови уровня нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов [37, 44, 84, 88].

Основной механизм действия препарата при инфекционных заболеваниях, в том числе и при туберкулезе, связан с воздействием на активацию макрофагально-фагоцитарной системы. Известно, что при туберкулезе часть макрофагов под воздействием лимфокинов в присутствии антигенов микобактерий трансформируется в эпителиоидные клетки, клетки Пирогова – Лангханса, клетки инородных тел, которые обладают повышенной переваривающей способностью в отношении микобактерий. При туберкулезе дифференцируют также альвеолярные макрофаги и макрофаги экссудата, также различающиеся по фагоцитарным способностям. В развитии процесса играет роль соотношение синтезирующих и секретирующих макрофагов. Под влиянием препарата восстанавливается чувствительность рецепторов макрофагов; ключевая роль в рецептор-опосредованном действии препарата на инфицированные макрофаги принадлежит его

сульфгидрильным группам (-SH). Под влиянием препарата образуются дисульфидные связи (-S-S-), необходимые для функционально активной конформации рецепторов цитокинов. Все это способствует функционально-метаболической активности макрофагов, которая в результате возрастает, фагоцитоз приобретает заверченный характер, вследствие чего внутриклеточно расположенные микобактерии туберкулеза разрушаются или эвакуируются из клетки под воздействием секрета лизосом; оказавшиеся вне клеток микобактерии становятся доступными для воздействия антибактериальных препаратов [87, 89, 90].

В экспериментальном исследовании С. Н. Васильевой (2004) показано, что применение препарата Глутоксим способствует достоверному увеличению фагоцитарной активности, улучшению показателей завершенности фагоцитоза, а также восстановлению антиоксидантной функции печени и более активной регенерации гепатоцитов. При лабораторном исследовании число выросших микобактерий в посевах гомогенатов селезенки мышей, получавших препарат, было ниже в 1,9 раза ($p < 0,001$); показатель завершенности фагоцитоза повысился до $399,3 \pm 3,8$ усл. ед. в основной группе против $189,8 \pm 8,2$ усл. ед. в группе сравнения ($p < 0,001$). В свою очередь, индекс завершенности фагоцитоза увеличился до $4,5 \pm 0,3$ усл. ед. в основной группе против $1,9 \pm 0,1$ усл. ед. в группе сравнения ($p < 0,001$). Таким образом, включение препарата Глутоксим в этиотропную терапию при экспериментальном туберкулезе оказало благоприятное влияние на фагоцитарную функцию макрофагов, уменьшение гепатотоксических реакций, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов.

Нормализующее действие препарата на детоксицирующую функцию печени подтверждено и на модели гексеналового сна. Так, под влиянием данного препарата продолжительность снотворного эффекта гексенала сократилась на 49,3% ($p < 0,002$) по сравнению с интактным контролем и была сопоставима с аналогичной активностью стандартного гепатопротектора эссенциале (30,55 и 32,16 мин соответственно). Применение препарата способствовало сокращению деструктивно-реактивной фазы регенерации, более быстрому восстановлению клеточных структур гепатоцитов. Под влиянием препарата общая архитектура печени восстанавливается в 5–6 раз быстрее, что свидетельствует о дезинтоксикационном и гепатотропном свойстве препарата Глутоксим за счет стимулирующего влияния на активность микросомальных ферментов печени [11, 12, 13, 16].

Иммуномодулирующая активность препарата Глутоксим в клинических исследованиях

Препарат проявляет иммуномодулирующие свойства вне зависимости от степени и формулы иммунных нарушений,

вызывая значимые изменения по улучшению Т-клеточного звена и фагоцитоза уже через месяц его применения [3, 4, 5].

С целью изучения иммунокорректирующей эффективности препарата у больных туберкулезом легких проведено клиническое исследование в Национальном центре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии в г. Душанбе, Республика Таджикистан [6]. Целевой популяцией стали больные диссеминированным туберкулезом легких, при котором наблюдается особенно выраженное снижение иммунитета. Эффективность применения Глутоксима оценивали с помощью повторного анализа иммунологических показателей через 3 месяца лечения больных диссеминированной формой туберкулеза. В основную группу включили 22 больных туберкулезом, получавших в течение 3 месяцев 4 противотуберкулезных препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) в сочетании с препаратом Глутоксим, в группу контроля – 22 больных туберкулезом, получавших ту же схему противотуберкулезной химиотерапии без включения Глутоксима.

Через 3 месяца лечения у больных обеих групп отмечалась положительная динамика в виде повышения общего пула Т-лимфоцитов, относительного количества лимфоцитов периферической крови, Т-хелперов, Т-супрессоров. Степень улучшения различалась: в основной группе выявлены статистически значимые различия между исходным и достигнутым показателями CD3⁺ (38,0% и 46,5%; $p < 0,001$), тогда как в контрольной группе различия были незначимы (38,2% и 41,5%; $p > 0,05$), и достигнутый уровень CD3⁺ был ниже, чем в основной группе (41,5% vs 46,5%, $p < 0,01$). Аналогичные различия выявлены и в отношении нарастания CD4⁺: в основной группе изменение показателя на фоне комплексного лечения было статистически значимым (24,3% и 38,0%; $p < 0,001$) в отличие от контрольной группы (24,3% и 25,6% соответственно; $p > 0,05$).

Влияние препарата Глутоксим на эффективность лечения туберкулеза, по данным клинических исследований

Эффективность применения препарата в составе комплексного лечения туберкулеза изучена в ходе нескольких клинических исследований различного дизайна и методологического уровня.

На базе ФБГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России в 2019 году проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование, включившее 67 человек. Участников распределили на 3 группы: 1-я группа (23 человека) получала препарат и курс химиотерапии; 2-я группа (10 человек) – группа плацебо и курс химиотерапии; 3-я группа (34 человека) получали только противотуберкулезные препараты [51]. Больные трех групп были сопоставимы по полу, возрасту и социальному статусу, эпидемической отягощенности, частоте вредных привычек, наличию контакта с больными туберкулезом. Целью исследования явилась оценка эффективности использования препарата как адъюванта в комплексном лечении больных с устойчивостью к изониазиду.

В ходе исследования оценивали эффективность интенсивной фазы как основного этапа лечения больных туберкулезом по показателям исчезновения интоксикационного синдрома, прекращения бактериовыделения и положительной рентгенологической динамике. Выявлено, что включение в режим химиотерапии препарата позволило ликвидировать симптомы интоксикации уже к концу 2-го месяца лечения у всех больных (рис. 1). Необходимо отметить, что в группе плацебо интоксикационные симптомы сохранялись до 5-го месяца лечения, в 3-й группе – до 6-го месяца лечения.

Прекращение бактериовыделения констатировано у всех пациентов 1-й группы, получавших на фоне химиотерапии препарат Глутоксим, в первые 3 месяца лечения (рис. 2).

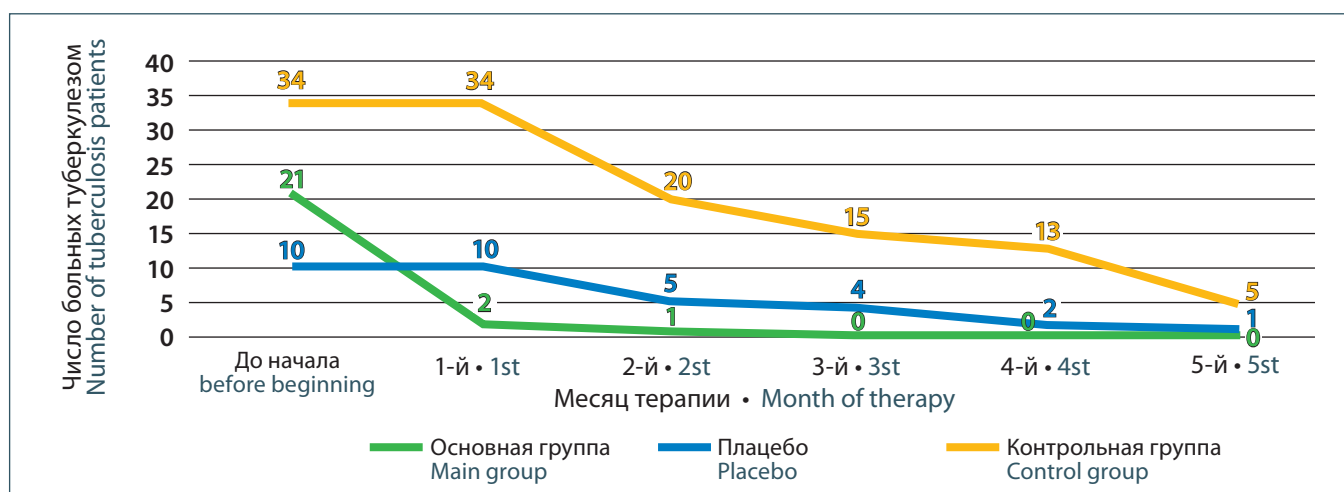


Рис. 1. Динамика исчезновения интоксикационных симптомов у больных туберкулезом в трех группах (Ракишева Ж.К. и др., 2019 [51])

Fig. 1. Dynamics of the disappearance of intoxication symptoms in tuberculosis patients in three groups (Rakisheva Zh.K. et al., 2019 [51])

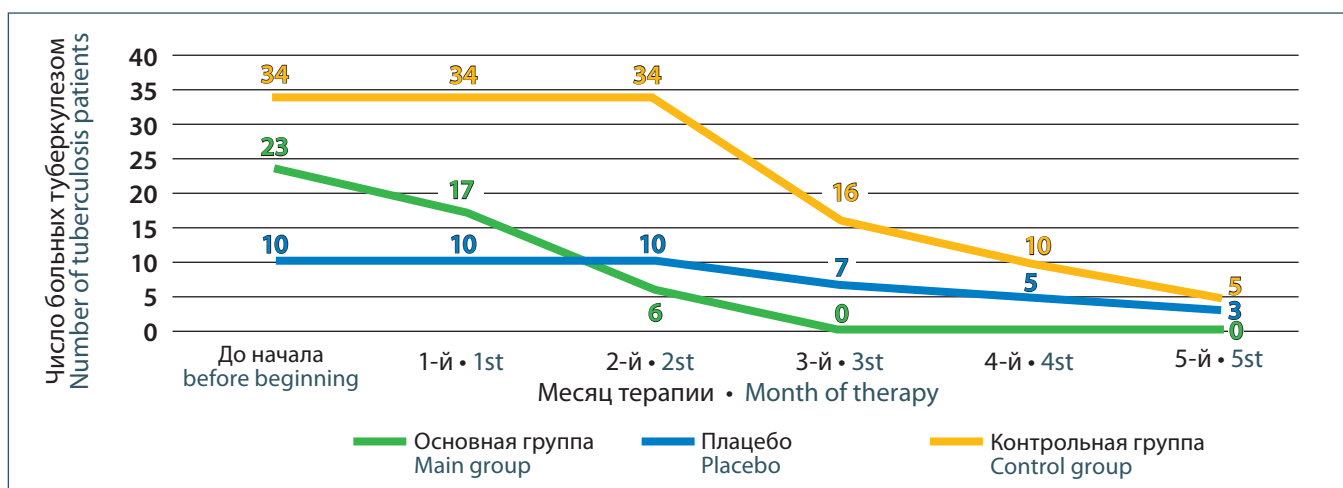


Рис. 2. Сроки прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом в трех группах (Ракишева Ж.К. и др., 2019 [51])

Fig. 2. The timing of the cessation of bacterial excretion in tuberculosis patients in three groups (Rakisheva Zh.K. et al., 2019 [51])

В группе плацебо конверсия мокроты у 80% констатирована только к 6-му месяцу (у 20% бактериовыделение сохранялось на момент ожидаемого завершения интенсивной фазы); в 3-й группе у 18 человек (53%) бактериовыделение прекратилось к концу 3-го месяца, у 5 человек (14,7%) – сохранялось через 6 месяцев лечения.

Таким образом, применение препарата на фоне стандартного режима химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза в 2 раза сокращало сроки абацилирования.

Положительная рентгенологическая динамика (частичное рассасывание очагов и инфильтрации, уменьшение размеров деструкции) у больных 1-й группы отмечена к концу 2-го месяца лечения. В группе плацебо первые признаки обратного развития заболевания (77,8%) зарегистрированы к концу 3-го месяца лечения. В 3-й группе положительная рентгенологическая динамика также была замедленной и зарегистрирована только к 4–5-му месяцу лечения в 64,7% случаев [51]. Таким образом, эффективность лечения больных туберкулезом по основным критериям (прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада) оказалась значительно выше у больных, получавших этиотропную терапию с препаратом Глутоксим, по сравнению с получавшими только противотуберкулезные препараты.

В диссертационном исследовании А.О. Аветисяна (2003) рассмотрена целесообразность применения Глутоксима при лечении больных хроническими формами туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя в предоперационном периоде, на фоне противотуберкулезной химиотерапии [2]. Назначение препарата было обосновано низкой эффективностью лечения и высокой частотой специфических послеоперационных осложнений (15–55%) у этой категории пациентов [23, 26, 27]. Оперативное вмешательство способствует угнетению иммунитета, снижению фагоцитарной активности крови и общего количества Т-лимфоцитов [38, 39,

40], что определяет клиническое значение иммунокоррекции в предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом и мишень для реализации системного иммуномодулирующего действия препарата [45, 46, 47]. В работе показана эффективность препарата в предоперационной подготовке больных на фоне интенсивной противотуберкулезной химиотерапии в отношении нормализации иммунного дисбаланса и профилактики специфических послеоперационных плевральных осложнений, а также улучшения переносимости химиопрепаратов [53, 54].

Влияние препарата Глутоксим на безопасность лечения туберкулеза, по данным клинических исследований

В открытом сравнительном рандомизированном проспективном исследовании, включившем 113 пациентов с разными клиническими формами туберкулеза легких (57 больных основной группы получали Глутоксим на фоне противотуберкулезной терапии, 56 человек в контрольной группе принимали

Таблица 1. Токсические реакции на химиотерапию у пациентов основной и контрольной групп (Карпов А.В., 2014 [29])

Table 1. Toxic reactions to chemotherapy in patients of the main and control groups (Karpov A.V., 2014 [29])

Показатель Indicator	Основная группа Main group (n = 57)	Контрольная группа Control group (n = 56)	p
Частота токсических реакций абс. (%) пациентов Frequency of toxic reactions abs. (%) of patients	3 (5,3%)	6 (10,7%)	0,28
Сроки купирования токсических реакций (M ± m, дни) Timing of relief of toxic reactions (M ± m, days)	40,0 ± 4,9	80,0 ± 11,7	0,02

только противотуберкулезные препараты), выявлено уменьшение частоты нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты на фоне применения Глутоксима [29].

Согласно результатам исследования, представленным в таблице 1, токсические реакции на химиотерапию (повышение АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины) выявлены только у трех человек (5,3%) основной группы и у 6 человек (10,7%) контрольной ($p = 0,28$). Различия не обладали статистической значимостью; тем не менее купирование токсических реакций происходило быстрее в основной группе (в среднем к 40-му дню наблюдения), чем в контрольной (в среднем на 80-й день наблюдения), $p = 0,002$.

Исследования А.А. Сычевой и А.С. Поляковой, проведенные на базе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в г. Москве в 2023 году, показали положительное влияние препарата на переносимость лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Основную группу составили больные, получавшие противотуберкулезные препараты в сочетании с Глутоксимом; контрольную – получавшие только противотуберкулезные препараты. У пациентов основной группы отмечена меньшая частота развития эозинофилии (8,7%, по сравнению с 23,1% в контрольной группе). Частота развития гепатотоксических реакций была меньше на 20% (в основной группе случаи повышения активности трансаминаз в течение первого месяца лечения зарегистрированы у 15% пациентов, тогда как в контрольной группе – у 35% пациентов) [65]. Согласно полученным результатам, Глутоксим позволял добиться улучшения переносимости противотуберкулезной химиотерапии.

Особенности применения у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез

В научно-исследовательской работе М.В. Синицына (2019), проведенной на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», оценивали эффективность применения препарата Глутоксим в комплексном лечении больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез совместно с антиретровирусной терапией. На фоне лечения отмечена положительная рентгенологическая динамика (рассасывание инфильтративных и очаговых изменений) у 78,3% больных основной группы (принимающих противотуберкулезные и антиретровирусные препараты в сочетании

с Глутоксимом) и у 72% – в контрольной (без применения Глутоксима), $p = 0,62$. Необходимо отметить, что в основной группе у больных туберкулезом наблюдался прирост числа $CD4^+$ лимфоцитов с 260 кл/мл до 312 кл/мл на 75-е сутки и до 300 кл/мл на 120-е сутки; в группе контроля данные показатели составили 245; 246 и 285 кл/мл соответственно. Препарат Глутоксим способствовал более «мягкой» адаптации к антиретровирусной терапии, снижая риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС). Так, в основной группе случаев развития ВСВИС не зарегистрировано, в то время как в группе контроля данный синдром наблюдался у 4 человек (13,3%), $p = 0,039$. Применение препарата Глутоксим способствовало снижению частоты развития гепатотоксических реакций на фоне противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. Общая частота лекарственного поражения печени (с учетом случаев сочетанного вирусного поражения) в основной группе составила 13,3%, в контрольной – 36,7% ($p = 0,037$) [58].

Заключение

Проведенные в Российской Федерации клинические исследования по включению в комплексное лечение больных туберкулезом адъювантного препарата глутамил-цистеинил-глицина динатрия (Глутоксим) показали эффективность его применения в виде сокращения сроков абацилляции, достижения положительной рентгенологической динамики и ликвидации симптомов интоксикации. Препарат способствовал улучшению показателей иммунного статуса в виде повышения общего пула Т-лимфоцитов периферической крови, Т-хелперов, Т-супрессоров. Использование Глутоксима приводило к снижению частоты нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, нормализации биохимических показателей функции печени; улучшение переносимости способствовало повышению приверженности к лечению больных туберкулезом.

Все это подтверждает адъювантные свойства препарата Глутоксим и дает основание использовать его в составе комплексного лечения туберкулеза, в первую очередь – с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Литература

1. Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В. Обезболивание в паллиативной помощи // Практическое руководство для врача. 2-е изд. – М.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», 2019. – С. 60.
2. Аветисян А.О. Профилактика специфических послеоперационных осложнений у больных лекарственно-резистентным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением препарата Глутоксим // Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – СПб., 2003 г. – 25 с.
3. Ариэль Б.М., Виноградова Т.И., Васильева С.Н., Сухов Ю.З., Заболотных Н.В. К вопросу об иммунопатогенезе первичной туберкулезной пневмонии // 13-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – СПб., 2003. – С. 264.

4. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. – 20 с.
5. Бережная, Н.М. Семейство Интерлейкинов 17 / Н. М. Бережная, Р. И. Сенишвили // Аллергология и Иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 154-164.
6. Бобоходжаев О.И., Абдурахимов А.А., Русских О.Е. Иммунокорригирующая эффективность Глутоксима в лечении диссеминированного туберкулеза легких. – Современная медицина: традиции и инновации, 2022. – № 2. – С. 37-38.
7. Васильева С.Н., Виноградова Т.П., Вишневский Б.И. и др. О перспективах использования во фтизиатрии нового класса лекарственных средств – тиопозтинов // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2001. – Т. 13–14. – С. 51.
8. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Вишневский Б.И., Кожемякин Л.А., Корнеев Ю.В. О перспективах использования во фтизиатрии нового класса лекарственных средств – тиопозтинов // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2001. – № 13–14. – С. 27.
9. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Кожемякин Л.А. Некоторые аспекты механизма действия глутоксима как препарата сопровождения химиотерапии туберкулеза // 12-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М, 2002. – С. 277.
10. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Момот Д.С. Влияние глутоксима на гепатотоксические проявления противотуберкулезных препаратов // Туберкулез в северо-западном регионе России: Современные проблемы. – СПб., 2002. – С. 188-191.
11. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Кацер А.Р., Сухов Ю.З., Ариэль Б.М. Оценка вирулентности микобактерий туберкулеза по объему поражений легких в эксперименте на мышах // Там же. – С. 82.
12. Васильева С.Н., Виноградова Т.И., Сухов Ю.З., Кацер А.Р., Ариэль Б.М. Патоморфология иммуногенеза и иммунодепрессии при экспериментальном туберкулезе // Туберкулез сегодня: Материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 64.
13. Васильева С.Н., Сапожникова Н.В., Виноградова Т.И., Иванова Л.А., Павлова М.В., Корнеев Ю.В. Экспериментально-клиническая эффективность применения глутоксима во фтизиатрии // 11-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2001. – С. 244.
14. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2020–2021 гг. (статистические материалы). – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 94 с.
15. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Антоненкова Е.В., Васильева С.Н., Михайлова Т.В., Малыгина Е.И. Перспективные направления совершенствования этиопатогенетической терапии туберкулеза // Туберкулез как проблема здравоохранения на рубеже XX века: Тез. докл. Регион. науч. практ. конференции. – СПб., 1999. – С. 98.
16. Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Малыгина Е.И., Витовская М.Л. Результаты экспериментальных исследований по созданию современных технологий фармакологической коррекции этиопатогенетической терапии туберкулеза // Новые медицинские технологии: II Международ. ассамблея, VII Международ. ассамблея «Аптека-2000». – М., 2000. – С. 22-23.
17. Гатиева Е.А. Метаболическая активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови при вирусном гепатите С / Е.А. Гатиева, Л.Я. Плахтий, А.Ч. Цховребов, А.К. Тадеева // Владикавказский Медико-Биологический Вестник. – 2015. – Т. 31, № 21.
18. Гудзь П.А., Семенов Д.Ю., Сейтов Е.А., Хруцкий К.С. Фармакологический обзор адъювантных средств в современной фтизиатрии. – Вестник Новгородского государственного университета, 2020; № 4 (120). – С. 60-69.
19. Данилова А.Б. Нейтрофилы как компонент опухолевого микроокружения / А.Б. Данилова, И.А. Балдуева // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 1. – С. 35–44.
20. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторов Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // Саратовский научно-мед. журн. – 2015, № 11(4). – С. 576-582.
21. Добрина В.П., Ботерашвили Н.М., Добрина Е.В. Модификаторы биологического ответа. Глутоксим // Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2001. – С. 180-187.
22. Евтушенко И.А., Марусиченко В.В. Адъювантная терапия при хроническом болевом синдроме (научный обзор) // Междунар. неврологический журнал. – 2016, № 3(81). – С.71-75.
23. Ерзин, Д.А. Показатели иммунного статуса в дифференциальной диагностике туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук 14.00.26 / Д.А. Ерзин. – Санкт-Петербург, 1997. – 24 с.
24. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017, 95 – № 6. – С. 22-29.
25. Исаенко Е.Ю. и др. Адъюванты в современной вакцинологии // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 4. – С. 5-21.
26. Кариев Т.М., Алиев Ш.Т. Пульмонэктомия при прогрессирующих формах туберкулеза // Груд. хир. – 1988. – № 2. – С. 63-65.
27. Кариев Т.М., Бабаджанова Н.А. Пульмонэктомия при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе // Пробл. туб. 2000. – № 4. – С. 27-28.
28. Кариев Т.М., Мухамедов К.С., Сабиров Ш.Ю. и др. Повторные операции при остаточной плевральной полости, реактивации туберкулеза, эмпиемы плевры и бронхиальных свищах //12-й съезд врачей-фтизиатров: Сб. Резюме. – Саратов, 1994. – С. 178.
29. Карпов А.В. Препарат Глутоксим в комплексном лечении туберкулеза легких. Туберкулез и социально значимые заболевания, 2014. – № 4. С. 37-42.
30. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Иммунохимиотерапия туберкулеза. Монография. – Ярославль: Изд-во ООО «Ярмедиагруп», 2011. – 154 с.
31. Киселева, Е.П. Новые представления о противoinфекционном иммунитете / Е.П. Киселева // Инфекция и Иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 9-14.
32. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022 год (Утв. МЗ РФ).

33. Кожемякин Л.А., Олюшин В.Е., Авдюшкин А.А. и др. Опыт применения препаратов группы Глутоксим у нейроонкологических больных // 3-я Ежегодная Российская онкологическая конференция, Санкт-Петербург, 29 ноября – 1 декабря 1999 г.: Тез. докл. СПб., 1999. – С. 26.
34. Кожемякин Л.А., Смирнов А.И., Зайдинер Б.М. О роли Глутоксима в паллиативной терапии онкологических больных // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2000. – № 4. – С. 82.
35. Краснов В.А. Хирургическое лечение больных с деструктивными формами рецидивов туберкулеза легких: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1994.
36. Краснов В.А., Андренко А.А., Грищенко Н.Г. и др. Хирургическое лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза // Пробл. туб. – 2002. – № 3. – С. 25-27.
37. Куничан А.Д., Соколова Г.Б., Сеницын М.В., Бугаенко С.Е., Кожемякин Л.А., Перельман М.И. Влияние глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза и на активность основных противотуберкулезных препаратов в культуре легочной ткани // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2002. – № 15. – С. 22-24.
38. Левашев Ю.Н., Довнар Т.Е., Марталог В.Ф. Иммунологические тесты прогнозирования послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями легких // Гр. хир. – 1989. – № 6. – С. 74-78.
39. Литвинов В.И., Гергерт В.Я., Ильина И.Н. и др. Иммунобиологические методы в оценке активности туберкулезного процесса и прогнозирования послеоперационных осложнений // Пробл. туб. – 1976, № 7. – С. 32-34.
40. Литвинов А.В. Лекарственная коррекция гепатотоксичности изониазида и сочетания изониазида с рифампицином: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1984. – 19 с.
41. Литвинов В.И., Добкин В.Г., Лебедев К.М. и др. Действие низкоэнергетического лазерного излучения на иммунологическую и неспецифическую реактивность больных туберкулезом // Пробл. туб. 1997. – № 4. – С. 58-60.
42. Лядова И.В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология? / И.В. Лядова, Е.Н. Цыганов, М.В. Костюкевич // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 7.
43. Маничева О.А., Соловьева Н.С., Антонов В.Г. и др. Влияние Глутоксима на антимикробную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. – Туберкулез и болезни легких, 2014; 91 (9): 89-96.
44. Матвеев А.В. Физиология и функционирование Т-хелперов 17-го типа / А.В. Матвеев, В.Ю. Талаев, И.А. Евлова // Успехи современной биологии. – 2016. – Т. 163, № 3. – С. 285-300.
45. Наумов В.Н. Хирургическое лечение кавернозного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1992. – № 3-4. – С. 25-28.
46. Наумов В.Н., Караева Г.Б. Хирургическое лечение больных с распространенным и осложненным туберкулезом легких // Пробл. туб. 1993. – №5. – С. 23-26.
47. Наумов В.Н., Шайхаев А.Я., Токаев К. Казеозная пневмония и особенности ее хирургического лечения // Московская Международная конференция по хирургии туберкулеза: Сб. Резюме. – М., 1997. – С. 99.
48. Новикова Т.И., Возненко А.А., Задремайлова Т.А. Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких // Материалы юбилейной сессии. 80-летие Центрального НИИ туберкулеза РАМН. – М, 2001. – С. 204-205.
49. Одинцов С.В., Николаев А.П., Виноградова Н.Н. Опыт использования препарата Глутоксим у онкологических больных в медицинском центре // 8-й Росс. национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2-6 апреля 2001 г.: Тез. докл. – М., 2001. – С. 25.
50. Пичугин А.В. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции / А. В. Пичугин, А.С. Апт // Пробл. туберк. болезн. легк. – 2005. – № 12. – С. 3-7.
51. Ракишева Ж.К., Баласанянц Г.С., Соловьева Н.С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адъювантной терапии. – Пульмонология, 2019, 29 (4). – С. 443-447.
52. Репин Ю.М. Тактика хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Груд. и сердеч.-сосуд. хирургия. 2001. – № 1. – С. 46-51.
53. Репин Ю.М. Хирургия отягощенных форм туберкулеза легких. – Л., 1984.
54. Репин Ю.М., Елькин А.В., Кноринг Б.Е. и др. Значение иммунологического тестирования больных в хирургии туберкулеза легких // Пробл. туб., 1996. – № 2. – С. 20-21.
55. Репин Ю.М., Елькин А.В., Трофимов М.А. и др. Значение лекарственной устойчивости микобактерий в хирургии туберкулеза легких // Материалы 14-го съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. – Йошкар-Ола, 1999. – С. 170.
56. Репин Ю.М., Елькин А.В., Ряснянская Т.Б. и др. Хирургические факторы риска сложных полисегментарных резекций легких по поводу туберкулеза с множественной локализацией // Пробл. туб. – 1998. – № 3. – С. 41-45.
57. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-17.
58. Сеницын М.В. Организация обзорного исследования лекарственного препарата «Глутоксим» с целью оценки эффективности препарата «Глутоксим» в качестве адъюванта противотуберкулезной терапии при лечении больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Научно-исследовательская работа канд. мед. наук. – Москва, 2019 г. – 37 с.
59. Сеницын М.В. Применение тилопозитинов в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2007 г.
60. Сеницын М.В., Богадельникова И.В. Применение глутоксима для профилактики послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу туберкулеза легких // Всерос. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. Всемирному дню борьбы с туберкулезом: Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии. – М. – 2006. – С. 89-92

61. Соколова Г.Б., Куничан А.Д., Сеницын М.В. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза: пособие для врачей / ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. – М.: Гелла-принт, 2003. – 15 с.
62. Соколова Г.Б., Сеницын М.В., Кожемякин Л.А., Перельман М.И. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 2. – С. 20-23.
63. Соколова Г.Б., Сеницын М.В., Перельман М.И. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза // IX Росс. Нац. конгр. «Человек и лекарство»: сборник тезисов. – М., 2002. – С. 429.
64. Стаханов В.А., Особенности цитокинового профиля и интерферонового статуса больных инфильтративным туберкулезом легких / В.А. Стаханов, М.В. Мезенцева, М.В. Захарова // Инфекционные болезни. – 2011. – № 1 (9). – С. 47-50.
65. Сычева А.А., Полякова А.С. Применение Глутоксима в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, Вестник ЦНИИТ Специальный выпуск № 1. – Москва, 2023 г. – 206-207 с.
66. Туберкулез | Глутоксим (glutoxim.ru).
67. Steintraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F., Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality // Immunobiology. – 2010.
68. Donna M. Easton, Anastasia Nijnik, Matthew L. Mayer and Robert E.W. Hancock. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives // Trends in Biotechnology. – 2009. – Vol.27, No. 10. – P. 20-29.
69. Fimiani V, Cavallaro A, Ainis T. et al. Immunomodulatory effect of glutoxim on some activities of isolated human neutrophils and in whole blood // Immunopharmacol Immunotoxicol. – 2002. – Vol. 24. – No 4. – P. 627-38.
70. Abebe F. The protective role of antibody responses during Mycobacterium tuberculosis infection / F. Abebe, G. Bjune // Clinical and experimental immunology. – 2009. – T. 157, № 2. – P. 235-243.
71. Afkarian, M. T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naïve CD4⁺ T cells / M. Afkarian, J. R. Sedy, J. Yang, N. G. Jacobson, N. Cereb, S. Y. Yang // Nature immunology. – 2002. – T. 3, № 6. – P. 549-557.
72. Balcewicz-Sablinska M.K. Pathogenic Mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha / M.K. Balcewicz-Sablinska, J. Keane, H. Kornfeld, H. G. Remold // Journal of immunology. – 1998. – T. 161, № 5. – P. 2636-2641
73. Barber D.L. CD4 T Cells Promote Rather than Control Tuberculosis in the Absence of PD-1-Mediated Inhibition / D. L. Barber, K. D. Mayer-Barber, C. G. Feng, A. H. Sharpe, A. Sher // The Journal of Immunology. – 2011. – T. 186, № 3. – P. 1598-1607.
74. Barnes, P.F. Patterns of cytokine production by mycobacterium-reactive human T-cell clones. / P. F. Barnes J. S. Abrams, S. Lu, P. A. Sieling, T. H. Rea, R. L. Modlin // Infection and immunity. – 1993. – T. 61, № 1. – P. 197-203.
75. Behar S.M. Antigen-specific CD8 (+) T cells and protective immunity to tuberculosis / S.M. Behar // Advances in experimental medicine and biology. – 2013. – T. 783. – P. 141-163.
76. Behar, S.M. Orchestration of pulmonary T cell immunity during Mycobacterium tuberculosis infection: immunity interrupted / S. M. Behar, S. M. Carpenter, M. G. Booty, D. L. Barber, P. Jayaraman // Seminars in immunology. – 2014. – T. 26, № 6. – P. 559-577.
77. Blomgran, R. Lung Neutrophils Facilitate Activation of Naive Antigen-Specific CD4⁺ T Cells during Mycobacterium tuberculosis Infection / R. Blomgran, J. D. Ernst // The Journal of Immunology. – 2011. – T. 186, № 12. – P. 7110-7119.
78. Bruns H. New insights into the interaction of Mycobacterium tuberculosis and human macrophages / H. Bruns, S. Stenger // Future Microbiology. – 2014. – T. 9, № 3. – P. 327-341.
79. Caccamo, N. Multifunctional CD4⁺ T cells correlate with active Mycobacterium tuberculosis infection / N. Caccamo, G. Guggino, S. A. Joosten, G. Gelsomino, P. Di Carlo, L. Titone // European Journal of Immunology. – 2010. – T. 40, № 8. – P. 2211-2220.89
80. Cooper A.M. Cell-Mediated Immune Responses in Tuberculosis / A.M. Cooper // Annual Review of Immunology. – 2009. – T.27, № 1. – C. 393-422. Levings // European journal of immunology. – 2009. – T.39, № 6. – P. 1480-1493.
81. D'Souza S. CD4⁺ T cells contain Mycobacterium tuberculosis infection in the absence of CD8⁺ T cells in mice vaccinated with DNA encoding Ag85A / S. D'Souza, O. Denis, T. Scorza, F. Nzabintwali, H. Verschueren, K. Huygen // European Journal of Immunology. – 2000. – T. 30, № 9. – P. 2455-2459.
82. Dalton, D.K. Interferon gamma Eliminates Responding Cd4 T Cells during Mycobacterial Infection by Inducing Apoptosis of Activated Cd4 T Cells / D. K. Dalton, L. Haynes, C.-Q. Chu, S. L. Swain, S. Wittmer // The Journal of Experimental Medicine. – 2000. – T. 192, № 1. – P. 117-122.
83. Day C.L. Functional capacity of Mycobacterium tuberculosis-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load / C. L. Day, D. A. Abrahams, L. Lerumo, E. Janse van Rensburg, L. Stone, T. O'rie // Journal of immunology. – 2011. – T.187, № 5. – P. 2222/
84. Denis M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor restricts growth of tubercle bacilli in human macrophages / M. Denis, E. Ghadirian // Immunology letters. – 1990. – T. 24, № 3. – P. 203-206.
85. Deveci F. Changes in serum cytokine levels in active tuberculosis with treatment / F. Deveci, H.H. Akbulut, T. Turgut, M. H. Muz, H. Handan Akbulut, T. Turgut, M. Hamdi Muz // Mediators of inflammation. – 2005. – T. 2005, № 5. – P. 256-262.
86. Dorhoi A. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection / A. Dorhoi, S. H. E. Kaufmann // Seminars in Immunology. – 2014. – T. 26, № 3. – P. 203-209.
87. Dye C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project / C. Dye, S. Scheele, P. Dolin, V. Pathania, M. C. Raviglione // JAMA. – 1999. – T.282, № 7. – P. 677-686.
88. Evans C.M. Transcription factor interplay in T helper cell differentiation / C. M. Evans, R. G. Jenner // Briefings in Functional Genomics. – 2013. – T. 12, № 6. – P. 499-511.
89. Flynn J.L. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection / J. L. Flynn // Journal of Experimental Medicine. – 1993. – T. 178, № 6. – P. 2249-2254.

90. Flynn J.L. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice / J. L. Flynn, M. M. Goldstein, J. Chan, K. J. Triebold, K. Pfeffer, C. J. Lowenstein // *Immunity*. – 1995. – Т. 2, № 6. – P. 561-572.
91. Flynn J.L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis / J. L. Flynn, J. Chan, P. L. Lin // *Mucosal Immunology*. – 2011. – Т. 4, № 3. – P. 271-278.
- Szabo S.J. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment / S. J. Szabo, S. T. Kim, G. L. Costa, X. Zhang, C. G. Fathman, L. H. Glimcher // *Cell*. – 2000. – Т. 100, № 6. – P. 655-669.
92. Szeliga J. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis / J. Szeliga, D.S. Daniel, C.-H. Yang, Z. Sever-Chroneos, C. Jagannath, Z. C. Chrones // *Tuberculosis*. – 2008. – Т. 88, № 1. – P. 7-20.
93. Tan B.H. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens / B. H. Tan, C. Meinken, M. Bastian, H. Brun, A. Legaspi, M. T.Ochoa // *Journal of immunology*. – 2006. – Т. 177, № 3. – P. 1864-1871.
94. Tobin D.M. Host Genotype-Specific Therapies Can Optimize the Inflammatory Response to Mycobacterial Infections / D.M. Tobin, F. J. Roca, S. F. Oh, R. McFarland, T. W. Vickery, J. P. Ray // *Cell*. – 2012. – Т. 148, № 3. – P. 434-446.
95. Tobin D.M. Host-directed therapies for tuberculosis / D.M. Tobin // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2015. – Т. 5, № 10. – P. a021196.
96. Torrado E. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis / E. Torrado, A. M. Cooper // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2010. – Т. 21, № 6. – P. 455-462.
97. Toussiot E. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview / E. Toussiot, F. Aubin // *RMD open*. – 2016. – Т. 2, № 2. – P. e000239.
98. Tozkoparan E. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis / E. Tozkoparan, O. Deniz, E. Ucar, H. Bilgic, K. Ekiz // *Clinical Chemical Laboratory Medicine*. – 2007. – Т. 45, № 8. – P. 1009-1013.
99. Trinchieri G. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses / G. Trinchieri, S. Pflanz, R.A. Kastelein // *Immunity*. – 2003. – Т. 19, № 5. – P. 641-644.
100. Tsiganov E.N. Gr-1dimCD11b+ Immature Myeloid-Derived Suppressor Cells but Not Neutrophils Are Markers of Lethal Tuberculosis Infection in Mice / E.N. Tsiganov, E.M. Verbina, T.V. Radaeva, V.V. Sosunov, G.A. Kosmiadi, I.Y. Nikitina, I.V. Lyadova // *The Journal of Immunology*. – 2014. – Т. 192, № 10. – P. 4718-4727.
101. Verbon A. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment / A. Verbon, N. Juffermans, S. J. H. Van Deventer, P. Speelman, H. Van Deutekom, T. Van Der Poll // *Clinical and experimental immunology*. – 1999. – Т. 115, № 1. – P. 110-113.
102. Verrall A.J. Early clearance of *Mycobacterium tuberculosis*: A new frontier in prevention / A. J. G. Verrall, M. Netea, B. Alisjahbana, P. C. Hill, R. van Crevel // *Immunology*. – 2014. – Т. 141, № 4. – P. 506-513.

Об авторах

Русских Олег Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Удмуртская Республика

Адрес: 426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Тел. +7 (912) 872-71-06

e-mail: oleg22@mail.ru

Комиссарова Наталия Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Удмуртская Республика

Адрес: 426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Тел. +7 (912) 448-35-01

e-mail: nvkomis@gmail.com



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



«ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР – МИССИЯ XXI ВЕКА»

**Материалы XI Ежегодной конференции
московских фтизиатров
с международным участием**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ

EPIDEMIOLOGY AND ORGANIZATION OF ANTI-TUBERCULOSIS WORK

УРОКИ ПАНДЕМИИ COVID-19: ОПЫТ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ

О.И. Бобоходжаев, С.Р. Раджабзода, С.Дж. Пулатова

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», г. Душанбе,
Республика Таджикистан

Введение

Опыт пандемии COVID-19 свидетельствует о недостаточной готовности систем общественного здравоохранения к борьбе с новым вирусным патогеном, который быстро распространился по всему миру, поскольку меры по сдерживанию были нечеткими и неадекватно реализованными в самый критический период. Спустя более двух лет после появления вируса SARS-CoV-2 стало очевидно, что сотрудничество в обмене информацией между правительствами и лечебно-профилактическими учреждениями (ЛПУ), а также четкая и своевременная связь с общественностью имеют решающее значение для замедления распространения инфекции и возникновения пандемии. Необходима постпандемическая реструктуризация систем общественного здравоохранения с целью лучшей подготовки к борьбе со вспышками новых заболеваний, которые способны перегрузить традиционную больничную систему и значительно снизить качество и возможности лечения пациентов. При этом остается неясным уровень адаптации системы здравоохранения той или иной страны к следующей вспышке.

Цель исследования

Совершенствование предоставления лечебно-профилактических услуг населению при вероятных чрезвычайных ситуациях в связи с возможными вспышками респираторных инфекционных заболеваний с использованием опыта противотуберкулезной службы (ПТС).

Материалы и методы исследования

Изучены публикации разных стран по анализу опыта работы в условиях пандемии COVID-19, статистические данные по заболеваемости COVID-19 и туберкулезом (ТБ), основные рекомендации по частичной реорганизации систем здравоохранения с целью их подготовки к новым вспышкам респираторных инфекций. Использованы нормы и правила противотуберку-

лезного инфекционного контроля для разработки превентивных мер против внутри- и внебольничного распространения аэрогенных инфекций.

Результаты исследования и обсуждение

Традиционно применяемые мероприятия, понимаемые как «санитарно-противоэпидемический режим», акцентируют внимание медицинских работников главным образом на дезинфекцию поверхностей и объектов, утилизацию медицинских отходов, что имеет большое значение в плане предупреждения банальной контактной инфекции. Путем применения только этих мероприятий невозможно добиться радикального сокращения риска трансмиссии инфекций, передающихся через воздух (airborne infection).

Для предупреждения внутри- и внебольничного распространения респираторной инфекции может быть востребован опыт ПТС, в частности, централизованное управление и планирование системы инфекционного контроля. Например, координация деятельности по инфекционному контролю в противотуберкулезном ЛПУ обеспечивается руководителем организации либо заместителем директора по инфекционному контролю (как отдельной должностной единицей). В каждой медицинской организации создается комиссия по инфекционному контролю, действующая согласно Типовому положению. В каждом ЛПУ разрабатывается план работы по организации и проведению инфекционного контроля, реализация которого отслеживается по специально разработанным чек-листам и индикаторам мониторинга и оценки инфекционного контроля. План по инфекционному контролю содержит конкретные, реально осуществимые мероприятия с указанием сроков выполнения и ответственных лиц. В плане предусматривается обучение медицинского персонала по вопросам инфекционного контроля; организация мероприятий по предупреждению случаев профессиональной заболеваемости ТБ; в целях

своевременного выявления лиц с подозрением на ТБ проводится активное выявление случаев ответственными лицами; отслеживаются характер и место работы сотрудников; строгое соблюдение мер инфекционного контроля со стороны пациентов; проверка режима работы системы вентиляции воздуха и ультрафиолетовых бактерицидных излучателей, кратности воздухообмена в зонах высокого риска и концентрации в воздухе помещений инфекционных аэрозольных частиц с использованием приборов инфекционного контроля; использование средств индивидуальной защиты; фит-тест для респираторов и другие меры. Специалист по инфекционному контролю участвует в клинических обходах не менее двух раз в неделю в структурных подразделениях с высоким риском развития ТБ, анализирует все индикаторы мониторинга и оценки инфекционного контроля. Организация системы вентиляции предусматривает установку ультрафиолетовых облучателей, особенно в зонах высокого риска инфицирования микобактериями ТБ. Такими зонами являются палаты в отделениях для больных-бактериовыделителей, коридоры отделений для больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, пункты сбора мокроты, эндоскопические кабинеты, бактери-

ологические лаборатории и др. Отдельно следует акцентировать внимание на тот факт, что в бактериологических лабораториях должны быть установлены боксы биологической защиты, оснащенные местной вытяжной вентиляцией со встроенными HEPA-фильтрами.

С целью предупреждения распространения туберкулезной инфекции среди населения также существуют нормы и правила, эффективность которых доказана научными исследованиями. Они преимущественно включают соблюдение социальной дистанции, исключение скопления людей в общественных местах, ограничение излишней миграции и проведения массовых мероприятий, строгое использование средств индивидуальной защиты и пр.

Заключение

ПТС может быть координирующим звеном для подготовки системы здравоохранения к различным вероятным вспышкам респираторных инфекций. Для повышения эффективности превентивных мер против трансмиссии респираторных инфекций необходимо провести как функциональную, так и структурную интеграцию ПТС с другими задействованными учреждениями системы здравоохранения.

Бобоходжаев Октам Икромович, тел. +9 (9298) 586-80-80, e-mail: bobokhojaev@mail.ru

КОМОРБИДНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ: РЕГИОНАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ ДРУГОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.М. Коломиец, Н.А. Польшикова

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

Введение

В условиях реализации государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» достигнуто значительное улучшение эпидемической ситуации по основному из социально значимых инфекционных заболеваний (СЗИЗ) – туберкулезу (ТБ). Предполагалось неблагоприятное влияние пандемии COVID-19; в этих условиях повышенный интерес вызывает формирование эпидемической ситуации по ТБ, сочетанному с коморбидной патологией (коморбидному ТБ), так как его выявление и ликвидация могут представлять значительные трудности.

Цель исследования

Установить особенности формирования эпидемической ситуации по коморбидному ТБ в экстремальных условиях пандемии COVID-19 (как примера возможной пандемии другой этиологии).

Материалы и методы исследования

Проведен анализ данных о распространении социально значимых инфекций и коморбидного ТБ в 2017–2019 гг. и в период развития пандемии COVID-19 в регионе, а также

особенностей развития коморбидных социально значимых инфекционных заболеваний у 1762 больных туберкулезом (впервые выявленных и с рецидивом). При верификации диагноза использованы результаты стандартных методов диагностики, включая молекулярно-генетические методы для идентификации и определения устойчивости возбудителей.

Результаты исследования

В экстремальных условиях пандемии COVID-19 в Курской области продолжалось уменьшение распространенности ТБ и СЗИЗ в целом; тем не менее эпидемическая ситуация в регионе продолжала оставаться напряженной. На смену плавному снижению заболеваемости туберкулезом в период 2017–2020 гг. (соответственно 31,74 – 22,46 – 29,72 – 12,04 на 100 000 населения) в год спада пандемии отмечен рост показателя до 21,06 на 100 000 населения. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции и гепатитам, как острым, так и хроническим, изменилась, но характер этих изменений не установлен в связи с резким сокращением объемов диспансеризации и профилактических осмотров в период

пандемии на фоне перераспределения объемов медицинской помощи, оказываемой лечебно-профилактическими учреждениями.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и ТБ особую опасность представляет наличие у одного больного нескольких заболеваний, в разной степени влияющих на исход основной патологии. В структуре коморбидности различают основное и конкурирующее заболевания, выделяют фоновые, сопутствующие заболевания и осложнения основного заболевания.

В течение 2017–2021 гг. (до и в период развития пандемии) коморбидные СЗИЗ диагностированы у 181 (10,27%) больного; преобладала коинфекция ВИЧ (у 88 больных). Другие сопутствующие заболевания имели место у 419 (23,77%) больных туберкулезом, прежде всего хронические неспецифические заболевания легких и болезни эндокринной системы. Диагноз только ТБ (без сопутствующей патологии) установлен в 1162 (66,96%) случаях.

Заболеваемость СЗИЗ продолжала снижаться в первый год пандемии; так, заболеваемость коинфекцией ВИЧ/туберкулез снизилась с 4,45 до 0,27 на 100 000 населения, с последующим нарастанием показателя. При дальнейшем росте распространения ВИЧ-инфекции неизбежно увеличение случаев именно этого варианта коморбидного ТБ среди населения.

В период пандемии в регионе выявлено 108 больных ТБ, сочетанного с COVID-19 (преимущественно легкими формами); заболеваемость составила в среднем 4,86 на 100 000 населения в год. Преобладали пациенты мужского пола в возрасте 30–39 и 60–69 лет. Все больные получали лечение в специализированных отделениях; только в одном случае отмечен летальный исход.

Выводы

В период пандемии COVID-19 в регионе выявлена тенденция к ухудшению эпидемической ситуации по туберкулезу как приоритетному из социально значимых инфекционных заболеваний. Отмечается нарастание доли ВИЧ-инфицированных контингентов, изменения структуры заболеваемости. Учитывая роль пандемии COVID-19 как модели воздействия экстремальных условий, потребовавшую реорганизации системы здравоохранения, полученные данные обосновывают необходимость совершенствования работы и реорганизации служб, оказывающих специализированную помощь населению (противотуберкулезной, инфекционной, службы СПИД), для обеспечения эпидемического благополучия в условиях возможных прогнозируемых эпидемий/пандемий другой этиологии.

Коломиец Владислав Михайлович, тел. 8-961-199-05-85, e-mail: vlacom@mail.ru

ВАКЦИНАЦИЯ СОТРУДНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ОТ COVID-19 И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Е.Л. Христофорова

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

Изучение опыта работы в условиях COVID-19 позволяет прогнозировать эффективность противоэпидемических мероприятий при появлении или угрозе возникновения новых пандемий, вызванных в том числе новыми возбудителями.

В условиях пандемии COVID-19 медицинские работники имели более высокий риск заражения COVID-19, чем все остальное население: на них не распространялись ограничительные меры, рабочие места находились в очагах концентрации инфицированных больных, возросшая интенсивность труда в средствах индивидуальной защиты способствовала хроническому стрессу. Кроме того, сохранялся риск заражения COVID-19 в быту, в пути следования, в общественных местах.

Сотрудники противотуберкулезного учреждения являлись группой высокого риска по заболеваемости COVID-19 ввиду вовлеченности в мероприятия по выявлению и лечению новой коронавирусной инфекции. Мероприятия инфекционно-

го контроля в противотуберкулезных учреждениях в период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 были направлены на предупреждение заноса и распространения внутри учреждения, а также за его пределы как туберкулезной инфекции, так и инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Комплекс профилактических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях в одних случаях существенно расширялся введением дополнительных ограничительных карантинных мер, а в ряде случаев ранее действующие мероприятия претерпевали существенные изменения. В условиях продолжающейся пандемии изменить ситуацию могла только активная вакцинация.

Цель исследования

Оценить эффективность вакцинации, идентифицировать другие факторы, влияющие на заболеваемость COVID-19 сотрудников противотуберкулезных учреждений.

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ заболеваемости COVID-19, регистрируемой с 1 апреля 2020 г. по 1 октября 2021 г., среди среднесписочного числа 2800 сотрудников ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы с учетом проведения вакцинопрофилактики. В рассматриваемый период переболело 35,5% работающих в учреждении. Годовая заболеваемость персонала составила 177,4 на 1000 сотрудников. У 5,7% (95%ДИ 4,4–7,4%) переболевших были зарегистрированы повторные случаи заболевания. В июле-августе 2021 г. была проведена массовая вакцинация 86,0% сотрудников учреждения. Вычисляли еженедельное число заболевших и незаболевших сотрудников в группах: полностью вакцинированных, вакцинированных одним препаратом, невакцинированных и ранее переболевших.

Для оценки других факторов, влияющих на заболеваемость COVID-19, проведено анкетирование сотрудников медицинской организации. Опрос проводили по 46 ключевым вопросам эпиданамнеза, выполнения требований санитарно-противоэпидемического режима, предполагаемым источникам инфицирования, прогностическим рискам возникновения и течения COVID-19. В период с 1 августа 2022 г. по 1 октября 2022 г. было опрошено 1225 работников учреждения (43,8% общей численности). Анкетирование проводилось анонимно, на добровольной основе. При ответе на вопросы участники сообщали о демографических факторах (возраст, пол), месте фактического проживания, о факте заболевания новой коронавирусной инфекцией, кратности лабораторного обследования на SARS-CoV-2, иммунизации против COVID-19, возможных местах контакта с больными COVID-19, использовании средств индивидуальной защиты (СИЗ) в быту и на работе, регулярности применения кожных антисептиков, а также иную информацию, которая позволила установить риски инфицирования работников в быту и на работе. Для оценки рисков инфицирования респонденты были разделены на две группы в зависимости от наличия положительного теста на SARS-CoV-2 (I группа) или его отсутствия (II группа) по состоянию на 1 октября 2022 г. Исследовали мазки из носа/ротоглотки молекулярно-генетическим методом (с февраля 2022 года – экспресс-мето-

дом, определяющим антиген SARS-CoV-2) на базе лаборатории противотуберкулезной медицинской организации, а также в других аккредитованных лабораториях г. Москвы.

Результаты

В периоды высокого уровня месячной заболеваемости населения города Москвы (выше 500 на 100 тыс.) годовая заболеваемость невакцинированных сотрудников была в 2,8 раза выше, чем у полностью привитых (408,2 и 144,0 на 1000 чел., ОР = 2,8 (95%ДИ: 2,0–4,0)). Заболеваемость среди привитых только одним компонентом двухкомпонентной вакцины была в 1,5 раза ниже, чем у невакцинированных (271,5 и 409,2 на 1000 чел. ОР = 1,5 (95%ДИ: 1,04–2,2)). У полностью привитых вероятность заболевания была достоверно выше, чем у ранее переболевших (144,0 и 78,0 на 1000 чел., ОР = 1,9 (95%ДИ: 1,1–3,1)).

Согласно анкетным данным, новую коронавирусную инфекцию COVID-19 перенесли 797 сотрудников (65% респондентов), а 138 (17,3%) из их числа имели повторные случаи заболевания. Выявлены основные и дополнительные риски инфицирования COVID-19 персонала противотуберкулезной медицинской организации, принимающего непосредственное участие в борьбе с новой коронавирусной инфекцией. Наряду с вакцинацией, важными факторами, влияющими на заболеваемость работников, являлись кратность обследования на COVID-19, регулярность использования СИЗ, контакты с источниками инфекции в быту и в пути следования до работы, использование очков для коррекции зрения, использование общественного транспорта и прием пищи на работе.

Заключение

Подтверждена очевидная эффективность вакцинации от COVID-19 персонала противотуберкулезной медицинской организации, принимающего непосредственное участие в борьбе с новой коронавирусной инфекцией. В качестве дополнительных факторов, влияющих на риск заболевания, определены кратность обследования на COVID-19, регулярность использования СИЗ, контакты с источниками инфекции в быту и в пути следования до работы, использование очков для коррекции зрения, использование общественного транспорта и прием пищи на работе.

Христофорова Елена Леонидовна, тел. 8-905-137-73-40, e-mail: celene@yandex.ru

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

З.Р. Рашидов¹, С.И. Азимов²

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт МЗ РУз

² Бухарский государственный медицинский университет МЗ РУз

Цель исследования

Оценить распространенность сопутствующих урологических заболеваний у больных туберкулезом, проживающих в условиях аридной зоны.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в Бухарском областном центре фтизиатрии и пульмонологии. Изучены клинические данные случайной выборки из 936 больных, 447 мужчин (47,8%) и 489 женщин (52,2%) в возрасте от 17 до 96 лет с различными формами туберкулеза, с использованием специализированного вопросника (УКАС), разработанного сотрудниками РСНПМЦУ и кафедры урологии Ташкентской медицинской академии в рамках государственного гранта СС АТЕХ 2018-539 «Разработка подходов к созданию электронной базы данных больных с наиболее распространенными урологическими заболеваниями». Все больные находились на учете и лечении в Бухарском областном центре фтизиатрии и пульмонологии.

Результаты исследования

В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания в исследуемой выборке преобладал инфильтративный туберкулез легких (у 351 (37,5%) пациентов), реже отмечены фиброзно-кавернозный – у 34 (3,6%), очаговый – у 28 (3,0%), диссеминированный – у 27 (2,9%), цирротический туберкулез – у 25 (2,3%), туберкулема легких – у 21 (2,2%), туберкулезный плеврит – у 24 (2,6%), туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 60 (6,4%). У 366 пациентов выявлен туберкулез различных внелегочных локализаций: костно-суставной – у 197 (21,0%), мочевого пузыря (МПП) – у 164 (17,5%), периферических лимфатических узлов – у 3 (0,3%), глаз – у 1 (0,1%), абдоминальный туберкулез – у 1 (0,1%) больного.

При обследовании урологическая патология выявлена у каждого третьего пациента (332 человека, или 35,5% всех обследованных больных). В ее структуре преобладала неспецифическая инфекция мочевого тракта (ИМТ), которая наблюдалась у 174 из 332 больных туберкулезом (52,4%); у 162 (48,8%) больных имели место различные формы мочевого пузыря туберкулеза, у 88 (26,5%) – доброкачественная гиперплазия

предстательной железы (ДГПЖ), у 53 (15,9%) – разные формы недержания мочи, у 28 (8,4%) – сексуальная дисфункция (СД), у 18 (5,4%) – мочекаменная болезнь (МКБ), у 6 (1,8%) – гидронефроз (уретерогидронефроз), и у 1 (0,3%) – нефроптоз. Сочетание нескольких видов урологической патологии наблюдалось у 42 (12,6%) из 332 больных туберкулезом.

Чаще всего различная сопутствующая урологическая патология наблюдалась в группе больных с МПП; наиболее часто выявляли неспецифическую ИМТ – до 129 (78,6%) больных. Кроме того, ДГПЖ наблюдалась у 4 (2,4%), МКБ – у 3 (1,8%), СД – у 18 (10,9%), недержание мочи – 22 больных (13,4%) и нефроптоз – у 1 (0,6%) больного. Наличие гидронефроза (уретерогидронефроза) у 6 больных было связано с обструкцией мочевых путей за счет туберкулезного уретерита.

ДГПЖ наиболее часто наблюдалась у больных с инфильтративным туберкулезом легких – до 50 (56,8%) из 88 больных.

Недержание мочи было установлено у 53 (5,7%) из 936 больных, чаще у лиц женского пола (49 из 53 чел., 92,5%) и лишь в 4 (7,5%) наблюдениях у мужчин ($p < 0,05$), было более характерно для женщин старше 60 лет – 35 из 49 (71,4%) наблюдений. Тип недержания у 30 (56,6%) являлся стрессовым, у 23 (43,4%) – ургентным. Для больных с МПП был характерен ургентный тип недержания мочи – до 100% наблюдений соответственно. Стрессовый тип недержания мочи был характерен для больных туберкулезом легких – до 26 (96,3%) наблюдений из 27 больных. Для мужчин с различными формами туберкулеза во всех наблюдениях был характерен ургентный тип недержания мочи.

СД наблюдалась у 28 (6,3%) из 447 мужчин с различными формами туберкулеза, в этиологической структуре преобладал МПП – до 18 (64,3%) наблюдений из 28 больных. Наиболее часто СД встречалась у мужчин старше 40 лет – до 20 (71,4%) наблюдений из 28 больных.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о высоком удельном весе сопутствующей урологической патологии – до 35,5% у данной категории пациентов, что, несомненно, требует особой тактики лечения.

Рашидов Зафар Рахматуллаевич, тел. +9-9890-175-51-73, e-mail: dr-zrr@mail.ru

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

С.В. Писаренко, Е.М. Тудор

ОМСУ «Институт фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк», г. Кишинев, Республика Молдова

Введение

Туберкулез продолжает оставаться одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения Республики Молдова, которая входит в список 30 стран с высоким бременем туберкулеза, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Проблема рецидива туберкулеза является одним из наиболее сложных аспектов в борьбе с данной болезнью. Изучение этого вопроса имеет огромное значение, поскольку рецидив туберкулеза является важным показателем, указывающим на потенциальные проблемы в области контроля над туберкулезом.

Глубокое понимание этой проблемы крайне важно. Это ключевой элемент для понимания причин, по которым туберкулез продолжает быть актуальной проблемой общественного здравоохранения, и для определения необходимых мер по его диагностике, лечению и контролю.

Цель исследования

Изучить современное состояние рецидивов туберкулеза в Республике Молдова.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования проанализированы данные национальной информационной системы мониторинга и оценки туберкулеза (SIME-TB) о зарегистрированных случаях рецидива туберкулеза в Республике Молдова в 2020 и 2022 годах. Изучены социально-демографические, клинико-эпидемиологические, медико-биологические и другие характеристики случаев повторного заболевания туберкулезом.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ текущей эпидемиологической ситуации, связанной с рецидивом туберкулеза в Республике Молдова, выявил определенные тенденции. Абсолютное число зарегистрированных случаев рецидива туберкулеза увеличилось с 384 до 453, относительный показатель рецидивов – с 12,4 до 14,7 на 100 тыс. населения.

Вместе с тем доля рецидивов в общей структуре заболеваемости туберкулезом немного снизилась (с 21,8% до 21,4%), что, скорее всего, связано с ростом общего числа случаев туберкулеза (с 1759 до 2120).

В структуре рецидивов туберкулеза в указанный период отмечено небольшое уменьшение доли легочного туберкулеза (с 97,4 до 96,0%) с увеличением доли внелегочного (с 2,6 до 4,0%). С учетом сложности диагностики и лечения внелегочных форм туберкулеза выявленная тенденция требует особого внимания. Характеризуя рецидивы туберкулеза легких, необходимо отметить уменьшение доли деструктивных форм (с

46,3 до 43,0%) при одновременном увеличении бациллярных (с 60,7 до 63,0%). Это подтверждает эпидемическую опасность больных с рецидивом туберкулеза и служит основанием для активного поиска деструкции легочной ткани с помощью методов рентгеноматомографии (томосинтез, КТ).

У подавляющего числа больных с рецидивом туберкулеза выявляется инфильтративная форма, в том числе казеозная пневмония (88,1%); диссеминированная и фиброзно-кавернозная формы выявляются значительно реже, соответственно в 5,7% и 5,5% случаев.

Более чем в половине случаев повторное заболевание было вызвано лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя туберкулеза, в том числе штаммами с МЛУ, пре-широкой (пре-ШЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

Большую часть больных с рецидивами туберкулеза легких выявляли благодаря активному обращению за медицинской помощью к семейному врачу или фтизиатру с симптомами воспалительного заболевания бронхов и легких (57,0%), остальные случаи были обнаружены во время профилактических осмотров групп риска развития туберкулеза.

Среди групп наиболее значимых факторов риска развития рецидива следует отметить социально-демографические (пол, возраст, трудовая занятость, место проживания), медико-биологические (сопутствующие заболевания, вредные привычки и др.) и эпидемиологические факторы (экзогенная инфекция и др.). Установлено, что среди больных преобладают мужчины (79,7%), лица в возрасте 35–64 лет (74,0%), занятые эпизодическим трудом и неработающие лица (65,0%), жители сельской местности (59,4%), а также лица с невысокой санитарной культурой (38,9%).

Важным фактором, способствующим развитию рецидива, является наличие сопутствующих заболеваний. У 70,2% больных диагностированы сопутствующие заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция, алкоголизм, вирусные гепатиты, ХОБЛ, пневмония и другие.

Выводы

По данным информационной системы SIME-TB в республике наблюдается рост зарегистрированных случаев рецидива туберкулеза, большинство из которых вызваны лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя. Ведущей клинической формой рецидива туберкулеза является инфильтративная. Среди больных преобладают мужчины, лица трудоспособного возраста, занятые эпизодическим трудом и неработающие, жители сельской местности, а также лица с невысокой санитарной культурой. ВИЧ-инфекция, алкоголизм, вирусные

гепатиты, ХОБЛ и пневмония значительно увеличивают риск развития рецидива туберкулеза. Для улучшения контроля над туберкулезом требуется усиление мер по выявлению, лечению и мониторингу туберкулеза, улучшение работы с группами риска, а также противодействие социальным и эко-

номическим факторам, способствующим распространению заболевания.

Работа выполнена в рамках проекта № 20.80009.8007.23, в соответствии с Государственной программой 2020–2023 гг.

Писаренко Сергей Викторович, тел. +3732-257-23-53, e-mail: serghei.pisarenko@gmail.com

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ ИЗ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

О.В. Михайлова

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Введение

За последние годы в Республике Беларусь достигнуто значительное улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу (ТБ). Смертность населения от ТБ в 2019 году снизилась на 45% по сравнению с 2015 годом и составила 2,2 случая смерти на 100 000 населения. При этом уровень смертности в 2020 году демонстрирует снижение практически на 45,5% только за один год. Наравне с показателем смертности в последние пять лет (2015–2020 годы) наблюдается интенсивное снижение числа новых случаев заболеваемости ТБ. Темпы снижения заболеваемости особенно выражены в 2017–2019 гг. Следует отметить, что снижение заболеваемости в 2020 году во многом обусловлено снижением уровня выявляемости ТБ на фоне пандемии COVID-19.

Цель исследования

Выявить эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения туберкулеза у лиц из очагов туберкулезной инфекции в Республике Беларусь.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ документации 156 пациентов, взятых на учет и находившихся под диспансерным наблюдением в 2020–2021 гг. в УО «Минский клинический центр фтизиопульмонологии».

Результаты исследования

Среди исследуемых пациентов преобладали мужчины – 102 (65%), средний возраст пациентов составил 49 лет. Абсолютное большинство составили белорусы – 153 (97%) пациента, проживающие в Заводском (28 пациентов, 17,9%) и Фрунзенском (40 чел., 25,6%) районах; 13 (8,3%) являлись лицами БОМЖ. Не работали 55 (35%) пациентов, 19 (12%) являлись пенсионерами, 12 (7,5%) имели группу инвалидности. Случай регистрации как новый зафиксирован у 129 (82,7%) пациентов, рецидив – у 13 (8,3%). Результаты предыдущего рентген-флюорографического обследования (РФО) у 57 (37%) пациентов были в норме, 26 (17%) пациентов не проходили РФО более 2 лет, результат предыдущего РФО неизвестен у 20 (16,2%) пациентов.

У 114 (73%) диагностирован инфильтративный туберкулез легких, на долю диссеминированного пришлось 11 (7%) пациентов, туберкулезный сальпингит (сальпингоофорит) отмечен у 8 (5,1%) пациентов. У 104 (66,7%) пациентов специфический процесс выявлен при прохождении профилактического медицинского осмотра. Диагноз туберкулеза верифицирован по данным лабораторного исследования мокроты у 131 (84%) пациента, гистологического исследования ткани легкого – у 9 (5,7%) пациентов, клинико-рентгенологически – у 7 (4,5%) пациентов. Возбудитель туберкулеза выявлен у 86 (55%) пациентов молекулярно-генетическим методом (GeneXpert), бактериоскопией мокроты – у 48 (30,8%) пациентов. Рентгенологически в 99 (63,5%) случаях имела место инфильтрация, у 40 (25,6%) пациентов – распад легочной ткани; у 13 (8,3%) пациентов фаза специфического процесса не установлена. У 88 (56,4%) пациентов чувствительность *M. tuberculosis* к противотуберкулезным лекарственным средствам была сохранена, 66 (42,3%) пациентов имели устойчивость возбудителя к рифампицину. При эпидемиологическом расследовании источников туберкулезной инфекции установлено, что 101 (64,7%) пациент проживал единолично (контакты в очаге не зафиксированы), в 38 (24,3%) случаях в очаге туберкулезной инфекции проживали только взрослые лица, в 17 (11%) случаях – проживали дети.

Выводы

Среди заболевших из очагов туберкулезной инфекции преобладают лица мужского пола, старшего трудоспособного возраста. Лидируют по количеству выявленных случаев Фрунзенский и Заводской районы г. Минска. Большой удельный вес имеют социально уязвимые категории граждан – безработные, пенсионеры, инвалиды. У 82% пациентов зафиксирован новый случай туберкулеза (преимущественно инфильтративный туберкулез легких), в 56% – с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. У 67% пациентов изменения в легких выявлены при прохождении РФО с профилактической целью. Диагноз подтвержден лабораторно в 83% случаев

(в 55% – методом GeneXpert). На основании рентгенологической картины инфильтрация и распад легочной ткани зафиксированы у 89% пациентов, в 26% случаев в легких выявлены остаточные посттуберкулезные изменения. При анализе

эпидемиологической значимости очагов туберкулезной инфекции зафиксировано, что в 11% случаев в очаге проживают дети.

Михайлова Ольга Васильевна, тел. +37529-232943-00, e-mail: 1974mmm@mail.ru

ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ КОЖНЫХ ТЕСТОВ

Ж.И. Кривошеева

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

При минимальном уровне заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ) на первый план выходят вопросы профилактики и обеспечения эпидемического благополучия в виде интенсивной работы среди наиболее уязвимых групп населения, совершенствования диагностики и лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Проведение превентивной терапии всем инфицированным микобактериями туберкулеза (МБТ) нецелесообразно и требует очень значительных финансовых затрат. В то же время при долгосрочном приеме противотуберкулезных препаратов (ПТП) необходимо предупредить развитие нежелательных побочных реакций, имеющих существенные медицинские и экономические последствия. Более оправданным может быть назначение химиопрепаратов лицам с доказанной ЛТИ и/или высоким риском прогрессирования инфекции.

Цель исследования

Оценка эффективности персонифицированного подхода к назначению ПТП детям из очага туберкулезной инфекции с различными результатами кожных тестов на ТБ.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование динамики результатов кожных тестов в 2 группах детей в возрасте 5 лет и старше из очага лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) и туберкулеза без бактериовыделения (МБТ-), состоявших на учете в ПТД г. Минска, получавших (53 пациента, основная группа) и не получавших (54 пациента, группа сравнения) ПТП с целью профилактики туберкулеза. Детям группы сравнения лечение не назначали в связи с отрицательными или сомнительными реакциями на кожные тесты, ЛТИ не была подтверждена другими методами. С целью исключения активного ТБ детям с гиперергическими реакциями на кожные тесты и/или положительным квантифероновым тестом проводили компьютерную томографию органов грудной клетки; у 7 человек выявлены рентгенологические признаки ТБ в фазе регрессии или спонтанно излеченного. Данный факт может свидетель-

ствовать о недостаточном объеме обследования детей из семейного контакта с ТБ.

Дети из туберкулезного контакта с ЛЧ-ТБ составили 44 человека (83,0%), из очага ТБ без бактериовыделения – 7 пациентов (13,2%), в группу также включены 2 (3,8%) пациента, которым ПТП назначались перед проведением терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Основной схемой являлся прием изониазида в течение 6 месяцев (6Н), 2 человека получали изониазид с рифампицином в течение 3 месяцев (3НР). Кожные тесты (проба Манту и Диаскинтест) проводились в динамике через 6 и 12 месяцев.

Результаты

В основной группе проба Манту через 6 месяцев проведена 43 детям, Диаскинтест (ДСТ) – 21 ребенку. По окончании курса профилактического лечения значимой динамики результатов кожных тестов не отмечено: результаты пробы Манту оставались на прежнем уровне у 72,1% детей (31 пациент), снижение чувствительности к туберкулину установлено у 23,3% пациентов ($p < 0,001$). С одинаковой частотой констатированы снижение и стабильные реакции на ДСТ – у 42,9% детей (по 9 человек). Случаи нарастания чувствительности по пробе Манту и ДСТ отмечены у 2 и 3 детей (4,7% и 14,2% соответственно).

Мониторинг переносимости выявил единичные случаи умеренных побочных реакций на ПТП (3 пациента; в 5 случаях (9,4% детей) препараты были отменены по причине серьезных побочных реакций. Досрочное завершение курса (после получения 50% доз ПТП) по разным причинам имело место у 15 (28,3%) человек.

Группу сравнения составили 54 пациента из групп риска, которым лечение ПТП не назначалось. Проба Манту проведена в динамике через 6 месяцев 54 детям, ДСТ – 26 пациентам. Отдаленные результаты кожных тестов через год и более оценены у 26 пациентов по пробе Манту и у 24 человек – по ДСТ.

Результаты пробы Манту через 6 месяцев оставались без нарастания у 85,2%, Диаскинтеста – у 96,2% детей. Реже регистрировали отрицательную динамику результатов тестов

в виде усиления реакции на пробу Манту или ДСТ (у 14,8% и 3,8% соответственно, $p < 0,001$). Через 12 месяцев наблюдения реакции на пробу Манту были отрицательными или сомнительными у всех детей; только у 1 пациента (4,2%) установлено усиление реакции на ДСТ в виде появления положительного результата.

Случаев заболевания ТБ не зарегистрировано в течение 2-х лет ни в одной группе наблюдения.

Выводы

Полученные результаты позволили сделать вывод о целесообразности сохранения дифференцированного подхода к на-

значению ПТП здоровым детям из групп риска, даже если они были в контакте с больным лекарственно-чувствительным ТБ.

Назначать длительные курсы ПТП без учета результатов иммунологических тестов и доказательств наличия ЛТИ возможно у детей до 5 лет, детей с иммуносупрессией первичного или вторичного генеза, гиповитаминозами, низким статусом питания, что соответствует международным рекомендациям ВОЗ.

Кривошеева Жанна Ивановна, тел. +375 29-778-45-06, e-mail: krzhanna@mail.ru

ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ КОНТАКТНЫХ ЛИЦ В ОЧАГАХ ИНФЕКЦИИ

Т.И. Морозова, А.В. Ефимова

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

Актуальность исследования

Проживание в постоянном бытовом очаге туберкулезной инфекции значительно увеличивает риск развития заболевания у контактных. У конкретного пациента величина этого риска определяется соотношением выраженности трех факторов: уровнем эпидемической опасности очага туберкулеза, полнотой выполнения противоэпидемических мероприятий и состоянием иммунобиологической защиты организма. Заболеваемость туберкулезом контактных лиц превышает общую заболеваемость туберкулезом коренного населения в 5–10 раз. В Саратовской области в 2017–2022 гг. заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. контактных составляла: в 2017 г. – 137,3; в 2018 г. – 153,3; в 2019 г. – 41,9; в 2020 г. – 86,5; в 2021 г. – 53,8; в 2022 г. – 106,6. Тогда как заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. коренного населения (форма № 33) составляла: в 2017 г. – 34,5; в 2018 г. – 31,6; в 2019 г. – 25,7; в 2020 г. – 19,0; в 2021 г. – 18,0; в 2022 г. – 18,8 ($p < 0,01$). Представляется актуальным изучение причин и факторов, оказывающих влияние на вероятность заболевания туберкулезом в бытовых очагах инфекции.

Цель исследования

Изучить медико-биологические, социальные, эпидемиологические факторы риска развития активного туберкулеза у контактных лиц в бытовом очаге инфекции.

Материал и методы исследования

Изучена медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты, ф/089у) 181 пациента в возрасте 18–70 лет с длительностью проживания в очагах туберкулезной инфекции более 12 месяцев. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую (основную) группу вошли 47 человек, у которых при

проживании в очаге развился активный специфический процесс. Вторую (контрольную) группу составили 134 контактных лица, не заболевших туберкулезом при совместном проживании с индексным больным в очаге инфекции. У всех наблюдаемых лиц оценивалась длительность пребывания в очагах туберкулеза, их эпидемиологическая опасность, а также наличие медико-эпидемиологических и социальных факторов риска заболевания туберкулезом. Пациенты ранее были взяты на учет по IV А группе диспансерного наблюдения. Всем контактным предлагалось и назначалось профилактическое лечение. Из 47 заболевших по контакту лиц 30 человек (63,8%) отказались от превентивной терапии, 17 человек (36,2%) получили полноценный трехмесячный курс химиопрофилактики туберкулеза. Во второй группе наблюдаемых контактных (134 человека) соотношение профилактически пролеченных и отказавшихся от терапии было аналогичным: 2/3 контактных отказались от профилактического лечения, 1/3 – получили медикаментозную терапию. У всех пациентов дополнительно оценивали приверженность к лечению с помощью опросника «КОП-25». Наличие ВИЧ-инфекции служило критерием исключения из исследования. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel для Windows XP и Statistica 6.0.

Результаты исследования

У всех наблюдаемых пациентов при изучении особенностей медико-биологического и социального статуса выявлены следующие факторы риска развития туберкулеза: наличие алкогольной зависимости – 32 чел. (17,7%), курение – 97 чел. (53,4%), неполноценное питание – 101 чел. (55,8%), стрессовые ситуации в течение последних шести месяцев – 73 чел. (40,3%),

плохие бытовые условия – 72 чел. (39,8%), возраст старше 50 лет – 69 чел. (38,1%), перенесенный в прошлом туберкулез – 18 чел. (9,9%), наличие сахарного диабета – 21 чел. (11,6%), заболевание ХОБЛ – 71 чел. (39,2), получение иммуносупрессивной терапии – 9 чел. (5,0%). Проведенный анализ показал, что в группе контактных с развитием заболевания при проживании в очаге туберкулезной инфекции среднее количество факторов риска составило $2,6 \pm 0,9$. В то время как у лиц, не заболевших туберкулезом в очагах инфекции, среднее количество факторов риска составило $0,8 \pm 0,6$ ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что среди заболевших туберкулезом контактных лиц не зарегистрированы пациенты с отсутствием факторов риска. Установлено, что среди 47 заболевших контактных лиц 37 человек (78,7%) проживали в очагах туберкулезной инфекции I группы (с высоким риском заражения туберкулезом и социальной отягощенностью очагов). В очагах туберкулеза II группы с высоким риском заражения, но социально благополучных, заболело 9 человек (19,1%). В очагах туберкулезной инфекции III группы (контакт с больными туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения) заболел 1 человек (2,2%). Заболевших из очагов туберкулезной инфекции IV и V групп не зарегистрировано. Показатель низкой приверженности к лечению индексного больного туберкулезом оказался значимым для развития туберкулезного процесса у контактного лица (был установлен у 97 чел. (53,6%), отказавшихся от

химиопрофилактики, и зарегистрирован у 17 чел. (9,4%) среди получивших превентивную терапию, $p < 0,01$).

Заключение

В бытовых очагах туберкулезной инфекции целесообразен персонифицированный подход оценки риска возникновения туберкулеза у контактных лиц. Существенное значение в развитии заболевания имеют медико-биологические, социальные и эпидемиологические особенности каждого очага туберкулезной инфекции. По полученным нами данным наиболее значимыми факторами риска заболевания туберкулезом в очагах являлись: степень эпидемиологической опасности очага (в очагах I степени заболело контактных лиц 78,7% против 19,1% в очагах II и 2,2% в очагах III степени ($p < 0,01$), плохие жилищно-бытовые условия (39,8%) и питания (55,8 % заболевших), недавно перенесенные стрессовые ситуации (40,3%), низкая приверженность к лечению индексного больного туберкулезом, отказ от химиопрофилактики контактных (53,6% заболевших против 9,4% получивших превентивную терапию, $p < 0,05$), тяжелая сопутствующая патология бронхолегочной системы (39,2%), совокупность нескольких факторов риска одновременно. Все вышеизложенное требует тщательного наблюдения за очагами туберкулезной инфекции со стороны фтизиатрической службы и разработки дополнительных превентивных мер по снижению заболеваемости контактных лиц в очагах.

Морозова Татьяна Ивановна, тел. 8-927-227-82-78, e-mail: ti-morozova@yandex.ru

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У КОНТИНГЕНТОВ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ИНТЕРНАТОВ

Э.Т. Халафова

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

Принадлежность контингента психоневрологических интернатов к группам риска по туберкулезу обусловлена быстрым распространением туберкулезной инфекции в результате тесных и длительных контактов. Ряд отечественных и зарубежных авторов считают, что не критическое отношение к своему здоровью, длительное пребывание в психиатрических больницах, неспособность соблюдения санитарно-гигиенических норм у психиатрических больных приводят к несвоевременному выявлению туберкулеза. Затрудненное восприятие действительности не позволяет пациентам своевременно почувствовать симптомы заболевания и вовремя обратиться к врачу. Возникают предпосылки для групповых вспышек туберкулезной инфекции.

Вспышки туберкулеза в психоневрологических интернатах и домах престарелых описаны в различных странах: в 1995–1998 гг. в Гаване, 144 вспышки туберкулеза в 2006–2015 гг. в психи-

атрических больницах и домах престарелых Японии, в 2009 г. в стационарном доме престарелых для психиатрических больных во Флориде, в 2010–2012 гг. в учреждении длительного ухода для психических больных в Пуэрто-Рико, в 2012 г. в палатах длительного лечения психиатрической больницы на Тайване. В России вспышка туберкулеза в психоневрологических интернатах зарегистрирована в 1997 г.

Трудности диагностики туберкулеза у 2–16% психиатрических больных зависят от глубины дезадаптации, нарушения социальных связей, выражающихся в угасании общественных интересов, утрате трудовых навыков. Основным методом обследования на туберкулез у данного контингента является флюорография. Однако среди таких пациентов имеются нетранспортабельные больные, которым невозможно проведение рентгенологического обследования. Сбор анализа мокроты также затруднителен: пациенты заглатывают мокроту и

не способны к сплевыванию; кроме того, прием психотропных препаратов приводит к сухости слизистых оболочек дыхательных путей и сложностям получения мокроты. В качестве дополнительного или альтернативного метода при выявлении туберкулезной инфекции у психиатрических пациентов можно рассматривать проведение иммунологических тестов на туберкулез.

По данным немногочисленных публикаций, посвященных иммунодиагностике туберкулеза у психоневрологических больных, частота обнаружения положительных проб у таких пациентов достигает 13,5%. Зарубежные авторы также описывают высокую частоту выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ): у 55% пациентов психоневрологического интерната Флориды, у 81% пациентов и у 5% сотрудников учреждений длительного ухода для психических больных Пуэрто-Рико, у 38% пациентов психиатрического стационара на Тайване, у 17-88% в Польше; в Кракове распространенность ЛТИ у пациентов психиатрического учреждения по данным квантиферонового теста составила 21,1%, по туберкулиновому тесту – 43,2%.

В ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» изучена распространенность ЛТИ в психоневрологических интернатах на базе двух социальных домов – «Лосиноостровский» и «Северное Измайлово». В период 2021–2023 гг. обследовано 936 человек с применением пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Скрининг туберкулеза проводили в том числе

с применением переносных цифровых рентгеновских аппаратов у нетранспортабельных больных. В 2021–2022 гг. выявлено 6 случаев активного туберкулеза без бактериовыделения в каждом из социальных домов (по 3 человека в 2021 и 2022 гг.). При обследовании контактных лиц в социальных домах за указанный период ЛТИ выявлена у 125 человек (13,4%, 95%ДИ 11,3–15,7%). Механизм распространения туберкулезной инфекции в очаге туберкулеза в условиях психоневрологического социального дома являлся веерообразным. У 85,7% пациентов ЛТИ выявлена в первый год наблюдения после выявления индексного больного, у 14,3% – во второй. Эффективность контролируемого превентивного лечения (изониазид и пиразинамид в течение 3 месяцев) у пациентов с ЛТИ составила 100% (в течение двух лет наблюдения случаев активного туберкулеза не выявлено).

Выводы

Распространенность ЛТИ среди пациентов социальных домов составила 13,4%. Скрининг туберкулеза у нетранспортабельных психоневрологических больных в социальных домах необходимо проводить с использованием переносных (палатных) цифровых рентгеновских аппаратов. Забор мокроты у пациентов трудноосуществим; оправдано активное применение методов иммунологической диагностики туберкулеза. Подтверждена эффективность двухкомпонентной превентивной терапии при выявлении латентной инфекции.

Халафова Эльвира Теймуровна, тел. 8-925-280-81-40, e-mail: Orudzhova.elvira@bk.ru

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ МОНИТОРИНГА СЛУЧАЕВ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Н.В. Мусаткина, Л.В. Мохирева, И.В. Ли-Чин-Вин, Ю.А. Просвирнина

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

Введение

Эпидемиологический мониторинг – система контроля эпидемиологической ситуации на территории или в учреждении, реализованная преимущественно на основе полицейских регистров и предназначенная для учета и отчетности. Для регистрации всех случаев латентной туберкулезной инфекции (далее – ЛТИ) в г. Москве используется система управления базами медицинских данных (СУМБД) «Барклай-СВ», которая выполняет следующие задачи: регистрация впервые выявленных пациентов с ЛТИ, мониторинг распространения ЛТИ, анализ заболеваемости туберкулезом из ЛТИ, диспансерное наблюдение за пациентами с ЛТИ, в том числе оценка превентивной терапии на основе данных диспансерного слежения. Своевременная диагностика ЛТИ и проведение превентивной терапии являются важными задачами при выполнении поручения министра здравоохранения РФ от 07.02.2023 № 19 в

части реализации Плана действия по борьбе с туберкулезом для Европейского региона Всемирной организации здравоохранения на 2023–2030 гг.: снижение числа смертей от туберкулеза на 75% по сравнению с 2015 г.; снижение заболеваемости туберкулезом на 50% по сравнению с 2015 г.; проведение химиопрофилактики туберкулеза у лиц с ЛТИ в 95% случаев.

Цель исследования

Совершенствование раннего выявления ЛТИ среди взрослого и детского населения г. Москвы, своевременное проведение профилактических мероприятий для предупреждения новых случаев туберкулеза за счет реализации мониторинга выявления, регистрации, лечения, наблюдения за распространенностью ЛТИ на примере четырех административных округов города Москвы (Юго-Западного, Троцкого и Новомосковского, Центрального, Западного (далее – ЮЗАО, ТиНАО, ЦАО, ЗАО).

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе филиалов ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (далее – Центр) по ЮЗАО, ЦАО и ЗАО. Сбор и обработку информации осуществляли с использованием учетных форм: «Извещение о выявлении лица с впервые в жизни подтвержденным результатом положительной/сомнительной иммунологической пробы на туберкулез (ЛТИ)» (далее – Извещение) и «Карта наблюдения за лицом с впервые в жизни подтвержденным результатом положительной/сомнительной иммунологической пробы на туберкулез (ЛТИ)» (далее – Карта наблюдения). Учетные формы ЛТИ составлялись на основе информации, полученной из медицинской карты амбулаторного больного формы № 025/у-04. Полученные сведения внесены в регистр пациентов с ЛТИ на основе системы управления базами медицинских данных «Барклай-СВ».

Результаты исследования

С 01.06.2023 по 31.12.2023 на базе филиалов Центра по ЮЗАО, ЦАО и ЗАО внедрена пилотная система мониторинга распространения ЛТИ среди взрослого и детского населения, разработанная на основе Системы управления базами медицинских данных (СУМБД) «Барклай-СВ». Сведения в СУМБД вводились ретроспективно с 2018 г. (по работникам медицинских организаций); с января 2023 г. – по прочим категориям пациентов с ЛТИ. В имеющийся электронный ресурс на 01.09.2023 внесены данные о 2770 пациентах с ЛТИ, сведения по каждой из категорий ограничены введенной в регистр информацией. В структуре социально-профессиональной характеристики лица с ЛТИ распределились следующим образом: 1906 чел. – работники медицинских организаций, дети (0–17 лет) – 514 чел.; взрослые – 324 чел., не являющиеся работниками медицинских организаций. Из 514 детей в 61,3% случаев – учащиеся школ; 12,3% – неорганизованные дети дошкольного возраста; 3,7% – учащиеся средних профессионально-технических учреждений; 2,8% – дети дошкольного возраста, посещающие детские дошкольные учреждения; 1,0% – неорганизованные подростки; 0,4% – дети-инвалиды; 0,4% – не идентифицированные в программе; 0,2% – студенты высших учебных заведений. Из 324 зарегистрированных взрослых пациентов с ЛТИ в 27,2% случаев – неработающие трудоспособного возраста (безработные); 19,2% – пенсионеры по возрасту; 17,9% – служащие; 17,6% – рабочие; 13,4% – инвалиды; 4,8% – студенты и учащиеся учреждений высшего и среднего профессионального образования.

Возрастная характеристика лиц с ЛТИ у детей следующая: 22,6% – от 0–5 лет; 33,9% – 6–10 лет; 28,2% – 11–14 лет; 15,6% – 15–17 лет. Среди взрослых (без учета медицинских работников) 565 составили лица в возрасте 36–65 лет, среди медицинских работников с ЛТИ преобладала возрастная группа 41–60 лет (62,2%).

По месту регистрации дети с ЛТИ распределились следующим образом: постоянные жители г. Москвы – 88,0%; жители другой территории РФ – 6,0%; граждане иностранного государства (ближнее зарубежье) – 5,2%; граждане иностранного государства (дальнее зарубежье) – 0,8%. Среди 324 чел. взрослых представлены: постоянные жители г. Москвы – 69,6%; жители другой территории РФ – 16,5%; граждане иностранного государства (ближнее зарубежье) – 10,2%; граждане иностранного государства (дальнее зарубежье) – 2,5%; лица БОМЖ – 1,2%. Среди работников медицинских организаций: постоянные жители г. Москвы составили 58,6%; жители другой территории РФ – 40,4%; граждане иностранного государства (ближнее зарубежье) – 1,0%.

Среди работников медицинских организаций ЛТИ выявлено с помощью кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении» (далее – АТР) в 85,0% случаев, методом Т-СПОТ-ТБ – 9,2%. Размер папулы у лиц с положительным результатом АТР составил: медиана – 15 мм; 25–75% межквартильный размах (50% случаев) – 12–20 мм. Из 834 других лиц с ЛТИ (взрослые и дети) с помощью пробы с АТР выявлено 90,8%, методом Т-СПОТ-ТБ – 0,5%; пробой Манту с 2 ТЕ – 12,2%. Медиана размера папулы у лиц с положительным результатом АТР составила 13 мм (интерквартильный размах 10–17 мм).

Заключение

Создание регистра случаев ЛТИ в трех филиалах ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» позволило улучшить мониторинг и повысить эффективность профилактических мероприятий среди пациентов с ЛТИ. Анализ и полученные результаты мониторинга выявления, лечения, наблюдения за распространенностью ЛТИ среди взрослого и детского населения г. Москвы являются основой для обоснования принятия управленческих решений по предупреждению распространения туберкулеза в г. Москве.

Мусаткина Надежда Валерьевна, тел. + 7 (925) 480-09-84, e-mail: vsemnjaetsja@yandex.ru

ПРОБЛЕМЫ В РАБОТЕ ВРАЧА-ФТИЗИАТРА

М.Х. Сайфулин¹, Е.Б. Вирина¹, Л.Г. Тарасова^{1,2}

¹ ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Астрахань

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

По поручению министра здравоохранения Российской Федерации от № 19 (07.02.2023) приняты региональные планы по борьбе с ТБ до 2025 г., в которых основными целевыми показателями являются: снижение числа смертей от туберкулеза на 75%; снижение заболеваемости туберкулезом на 50%; повышение эффективности лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ до 80%; повышение до 95% уровня охвата профилактическими медицинскими осмотрами лиц из групп медицинского и социального риска по развитию туберкулеза; внедрение телекоммуникационных технологий дистанционного контроля за проведением химиотерапии туберкулеза. Для достижения данных показателей в первую очередь необходимо повышение приверженности больных к лечению.

С целью повышения доступности медицинской помощи больным туберкулезом и предотвращения отрыва от лечения Минздравом Астраханской области (АО) принято решение организовать пункты контролируемого приема противотуберкулезных препаратов в поликлиниках, наиболее близко расположенных к месту фактического проживания пациента. ГБУЗ АО «ОКПТД» с 2020 по 2021 г. открыты 17 кабинетов в поликлиниках города. Принят на работу средний медицинский персонал поликлиник, проведено лицензирование арендуемых помещений по оказанию первичной доврачебной медико-санитарной помощи по сестринскому делу в амбулаторных условиях. Таким образом, решена проблема доступности медицинской помощи для эпидемически неопасных больных туберкулезом на этапе долечивания. За 2022 г. в кабинетах получили лечение 235 человек, все эффективно закончили курсы терапии и переведены в 3 группу диспансерного наблюдения.

Стационар на дому предназначен для обслуживания пациентов, которые, имея сопутствующую патологию, ограничены в передвижении. Врач и медицинская сестра ежедневно выезжают к пациентам, проводят осмотр, доставляют препараты, осуществляют забор анализов. Таким образом, возможны проведение специальной терапии, обследования и наблюдение узких специалистов в домашних условиях, а также психологическая работа с семьей пациента. С 2015 г. в Астраханской области при амбулаторном отделении, обслуживающем городское население, стали функционировать койки стационара на дому. Среди обслуживаемых преобладают мужчины в возрасте старше 55 лет; в структуре сопутствующей патологии, препятствующей активному передвижению пациентов, преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ, заболевания нервной системы. За 2020 г. пролечено

62 чел., 2021 г. – 49 чел., 2022 г. – 42 чел. Число лиц, получающих лечение по режимам МЛУ-ТБ, колеблется в пределах 50–65,3–52,4%. Отмечается высокая приверженность пациентов к лечению в данных условиях.

Лечение в дневном стационаре имеет ряд преимуществ для пациента и для противотуберкулезного учреждения: сокращение сроков диагностических мероприятий, пребывание большей части суток дома, в семье; исключение стрессовой ситуации, связанной с госпитализацией в обычные стационары; подбор медикаментозной терапии на фоне обычного ритма жизни, не требующей дальнейшей адаптации; возможность получения инфузионной комплексной терапии. Лекарственное обеспечение больных туберкулезом в условиях дневного стационара осуществляется в рамках территориальной программы государственных гарантий обеспечения граждан АО бесплатной медицинской помощью. С целью повышения приверженности к лечению пациенты обеспечиваются питанием в форме сухого пайка, предоставляемого один раз в неделю в виде продуктового набора. Койки дневного пребывания функционируют при амбулаторном отделении с января 2021 г., на 2023 г. имеется 60 коек при взрослом отделении и 40 – при детском. Пролечено за 2021 г. 264 взрослых, за 2022 г. – 302 взрослых, 203 детей. С пациентами, находящимися на лечении в амбулаторных условиях и в дневном стационаре, проводится ежедневная работа медицинского психолога в случаях потребности в психологической помощи: при преодолении стресса при постановке диагноза; социальных проблемах (информирование родных и близких, возможность социальных контактов); страхе потерять работу; проблемах материального характера; тревожно-депрессивном расстройстве при длительном лечении; страхе оперативного вмешательства, страхе смерти. Консультации (в 2022 г. – 595) эффективны, т.к. вовремя распознается пониженный эмоциональный фон, нежелание лечения или снижение мотивационного потенциала, маскированная депрессия. Мужчины чаще обращаются за помощью (61,8%); доля повторных обращений отличается незначительно (40,9% – мужчины и 44,1% – женщины).

С 2011 г. в ГБУЗ АО «ОКПТД» работает штатный социальный работник. В его функции входят поиск и вызов пациентов, освободившихся из мест лишения свободы; содействие в поиске пациентов, оторвавшихся от лечения; помощь в оформлении документов (паспорт, СНИЛС, медицинский полис, ИНН), защите прав и законных интересов, поддержании социального, психологического, физического статуса пациента. Это играет

важную роль в обеспечении эффективности лечения и реабилитации больных, их социальной адаптации, возвращении к трудовой деятельности.

В случаях неоднократного нарушения больными санитарно-эпидемиологического режима, умышленного уклонения от обследования и лечения туберкулеза решается вопрос о госпитализации в специализированный противотуберкулезный стационар в недобровольном порядке. Так, за 2022 г. и текущий период 2023 года подано 80 заявлений в суд о необходимости госпитализации граждан в недобровольном порядке; до принятия решения суда (добровольно) госпитализировано 4 человека. В оставшихся 76 случаях вынесено положительное решение суда, в 46 – решение суда исполнено. Ведется систематическая работа по информированию службы судебных приставов о фактах нарушения режима пациентами, госпитализированными по решению суда, фактах самовольных уходов, неисполнения решений суда.

Благодаря проводимым мероприятиям актуальная территориальная смертность от туберкулеза в АО составляет 5,9 на 100 тыс. населения, что на 53,9% меньше, чем в 2019 г. (снизилась с 12,8 до 5,9 на 100 тыс.). Доля эффективно пролеченных пациентов по режимам лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза за последние четыре года увеличилась с 74,9 до 77%, по режимам лечения туберкулеза с множественной, широкой и широкой лекарственной устойчивостью – с 54,8 до 68% (в этой группе доля лиц, прервавших лечение, уменьшилась почти в три раза, с 21 до 7,8%).

Вирина Елена Борисовна, тел. 8-917-181-98-90, e-mail: virina-e@mail.ru



Сергей Евгеньевич Борисов

05.06.1958 – 15.11.2023

15 ноября 2023 года скоропостижно ушел из жизни заместитель главного редактора нашего журнала, неизменный научный редактор всех его выпусков с 2013 года, доктор медицинских наук, профессор Сергей Евгеньевич Борисов.

Учитель, добрый наставник, коллега и друг. Блестящий ученый. Человек энциклопедических знаний, уникальной харизмы, тонкого юмора и врожденной интеллигентности, яркий лектор, которого знали, безмерно уважали и любили фтизиатры всей страны. Талантливый врач, внимательный к пациентам и спасший тысячи жизней. Специалист мирового уровня, выступавший в качестве авторитетного эксперта на крупнейших российских и международных конгрессах и консорциумах по туберкулезу и другим заболеваниям легких. Невосполнимая потеря...

Сергей Евгеньевич родился в Москве 5 июня 1958 года в семье потомственных врачей и профессоров. В 1981 году с отличием окончил Московский медицинский стоматологический институт по специальности «лечебное дело».

Решив посвятить свою жизнь фтизиатрии, по окончании института в 1981 году он начал работать в Московском НИИ туберкулеза Министерства здравоохранения РСФСР (с 1998 г. – НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова), с 1984 года трудился в отделении дифференциальной диагностики в должности младшего, затем – старшего научного сотрудника. В 1996 году он стал руководителем терапевтического отдела, в 1998 году – отдела диагностических исследований во фтизиатрии. С июня 2001 по март 2009 года С.Е. Борисов был заместителем директора НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова по научной работе. Его основные научные интересы в годы работы в институте составляли дифференциальная диагностика и лечение саркоидоза, фиброзирующего альвеолита, неспецифических воспалительных и других заболеваний органов дыхания, сходных с туберкулезом.

С апреля 2009 года он перешел на работу в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в качестве заместителя директора по научно-клинической работе, где и трудился до конца жизни.

В 1987 году Сергей Евгеньевич защитил кандидатскую диссертацию, посвященную дифференциальной диагностике диссеминированных поражений легких, а в 1995 году – докторскую диссертацию по эпидемиологии, диагностике, лечению и диспансерному наблюдению больных саркоидозом. В 2006 году ему было присвоено звание профессора по специальности «фтизиатрия». С 2010 года Сергей Евгеньевич совмещал работу на кафедре фтизиатрии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в должности профессора.

Сергей Евгеньевич Борисов был научным и ответственным редактором национального руководства «Фтизиатрия» (под ред. акад. РАМН М.И. Перельмана), автором ряда глав, в том числе по диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза, управлению противотуберкулезными мероприятиями, патогенетической терапии. Он был одним из разработчиков приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации и профессионального стандарта Российской Федерации по специальности «фтизиатрия», стандартов лечения больных туберкулезом в Российской Федерации, действующих российских клинических рекомендаций по туберкулезу и саркоидозу. Был одним из инициаторов и создателей российской системы мониторинга туберкулеза. Участвовал в подготовке различных инструктивных документов, научных сборников, методических рекомендаций и периодических изданий; был заместителем главного редактора научно-практического журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания», членом редколлегии научно-практического журнала «Туберкулез и болезни легких».

Сергей Евгеньевич Борисов был автором более 450 научных трудов, опубликованных в России и за рубежом, в том числе 5 монографий и 20 учебно-методических публикаций.

За годы работы он подготовил целую плеяду учеников, став основателем Школы современной комбинированной лекарственной терапии больных туберкулезом, дифференциальной диагностики туберкулеза и сходных с ним заболеваний легких. Учениками научной школы профессора С.Е. Борисова являются более 20 кандидатов и докторов наук, которые под его руководством защитили (или готовятся защищать) диссертации по разным направлениям фтизиатрии, в том числе получившим особую актуальность в последние годы: профилактике и диагностике туберкулеза у лиц, получающих генно-инженерные биологические препараты, диагностике и лечению микобактериозов, разработке методов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, клиническим испытаниям новых противотуберкулезных препаратов, их безопасности и эффективности, созданию новых схем химиотерапии.

Сергей Евгеньевич Борисов состоял членом экспертного совета по терапевтическим наукам Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки России, председателем правления Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров», членом Российского общества фтизиатров, Всемирной ассоциации по саркоидозу и гранулематозам Европейского респираторного общества, Руководящего комитета Глобальной сети по борьбе с туберкулезом; членом диссертационного совета Д.208.040.06 при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», заместителем председателя Ученого совета ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Для Сергея Евгеньевича работа врача и помощь пациентам были главными в жизни после семьи. Он проводил обширную клиническую работу в стационарах Центра борьбы с туберкулезом и в Городском клинко-диагностическом центре, который создал и возглавлял с момента открытия. Лично отвечал за лечение каждого сложного больного в Москве, возглавляя Центральную врачебную комиссию ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Благодаря Сергею Евгеньевичу пациенты, которые еще недавно считались неизлечимыми, получили шанс на выздоровление и возвращение к привычной жизни.

Он был неоднократно отмечен наградами разного уровня, в том числе почетными грамотами и благодарностями Минздрава России, Департамента здравоохранения города Москвы, других ведомств, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», званиями «Почетный работник здравоохранения города Москвы» и «Специалист года».

Сергей Евгеньевич сделал очень много для российской медицинской науки, своих коллег и пациентов. И те, кому посчастливилось с ним общаться и работать, перенимать от него знания и опыт, навсегда сохранят благодарность, глубокое уважение и светлую память о нем.

Сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров», кафедры фтизиатрии РМАНПО, редколлегии журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания» скорбят о невозможной утрате и выражают глубочайшие соболезнования родным и близким Сергея Евгеньевича Борисова.