



Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



*Виталию Ильичу
Литвинову –
80 лет!*





Туберкулёз и социально значимые заболевания

Номер свидетельства

ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

Адрес редакции:

МОО «Московское общество фтизиатров»

107014, г. Москва,

ул. Стромынка, д. 10

Главный редактор

Богородская Е.М.

Ответственный секретарь

Слогодская Л.В.

Зав. редакцией

Дудина А.Г.

Тел. +7 (916) 972-37-76

E-mail: mostubjournal@mail.ru

Ответственные за выпуск

Борисов С.Е.

Оригинал-макет и

компьютерная верстка –

ООО «Ин Тренд».

Служба рекламы и подписки

Тел. +7 (925) 183-46-48

E-mail: tubmagazine@gmail.com

Журнал предназначен для специалистов

в области медицинской и фармацевтической деятельности.

Языки: русский, английский

Издатель – ООО «Ин Тренд»

Адрес: 105082, г. Москва,

ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 1

Отпечатано в типографии

ООО «Лига-Принт»

Тираж 3000 экз.

Ответственность за достоверность

информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Все права защищены.

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

Редакционная коллегия:

Главный редактор – **Богородская Е.М.**, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», главный внештатный специалист фтизиатр ДЗ г. Москвы

Аксенова В.А. – д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующая лабораторией туберкулеза у детей и подростков ФГБУ «НИИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России

Борисов С.Е. (зам. главного редактора) – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

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

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

Гёзалов Октай – медицинский специалист Европейского регионального бюро ВОЗ

Ершов Ф.И. – д.м.н., профессор, академик РАН, действительный член РАЕН, руководитель отдела интерферонов и лаборатории интерферонотерапии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Журавлева М.В. – д.м.н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России», профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», главный внештатный специалист клинический фармаколог ДЗ г. Москвы

Заседателев А.С. – д.физ.-мат.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», заведующий кафедрой молекулярной и клинической биологии ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»

Зубань О.Н. – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

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

Мазус А.И. – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы», руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции ДЗ г. Москвы, главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Минздрава России

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

Мильори Д.Б. – директор Центра сотрудничества ВОЗ по туберкулезу и болезням легких, *Maugeri Care and Research Institute, Tradate, Italy*, профессор

Михайлова Н.А. – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» ФАНО России, заведующая лабораторией протективных антигенов

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

Потекаев Н.Н. – д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы», заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы, главный внештатный специалист по дерматологии и венерологии Минздрава России

Сафонова С.Г. – д.б.н., заведующая отделом проблем лабораторной диагностики и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»

Севостьянова Т.А. – д.м.н., заведующая детским консультационно-диагностическим отделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра ДЗ г. Москвы – детский специалист фтизиатр

Сельцовский П.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», главный научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»

Сычев Д.А. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

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

Слогодская Л.В. (ответственный секретарь) – д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»

Научный редактор: Борисов С.Е.

ЮБИЛЕЙ ВИТАЛИЯ ИЛЬИЧА ЛИТВИНОВА

- 3 В.И. Литвинов – жизненный путь
10 Поздравления юбиляру

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ

- 18 Опыт работы выездной центральной врачебной комиссии в ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения города Москвы
Е.Я. Кочеткова, И.Д. Данилова, И.Н. Деменок, Л.Е. Петрова, А.М. Шибанов

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

- 25 Туберкулез периферических лимфатических узлов у взрослых – проявление первичного или вторичного периода туберкулезной инфекции?
М.Н. Решетников, М.В. Калинина
- 32 Группы возбудителей оппортунистических пневмомикозов у больных туберкулезом: протокол лабораторного исследования, активность лекарственных препаратов
А.Б. Кулько
- 38 Влияние системного воспалительного ответа на состояние гомеостаза организма и его реактивность у больных туберкулезом органов дыхания на фоне хронической обструктивной болезни легких
О.Н. Браженко, А.В. Катичева

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- 44 Преподавание фтизиатрии как клинической дисциплины в дистанционном и очном формате. Плюсы и минусы
О.Г. Челнокова, М.Э. Лозовская, О.К. Киселевич

МАТЕРИАЛЫ VIII ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ

- 49 «Туберкулез и COVID-19 в мегаполисе», 1–2 октября 2020 года

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 70 Проблемы лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*
В.И. Литвинов, Е.Ю. Носова

IN MEMORIAM

- 83 Памяти С.В. Корниенко
84 Памяти И.Д. Даниловой

БЕСПЛАТНЫЙ ДОСТУП
К PDF-ВЕРСИИ ЖУРНАЛА
ПРИ РЕГИСТРАЦИИ НА САЙТЕ
WWW.IN-TUB.RU

Редакционный совет:

- Елькин А.В.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»
- Кравченко А.Ф.** – д.м.н., профессор, заместитель директора по медицинской помощи в амбулаторных условиях ГБУ Научно-практический центр «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия)
- Малиев Б.М.** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, главный фтизиатр Минздрава Республики Северная Осетия-Алания
- Малыхина Т.И.** – к.м.н., зам. главного врача по организационно-методической работе ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород
- Морозова Т.И.** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Саратовский областной противотуберкулезный диспансер», зав. кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
- Скорняков С.Н.** – д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России
- Шилова М.В.** – д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Журнал выходит 4 раза в год.

Подписку на журнал на территории РФ осуществляет агентство Роспечать.

Подписной индекс по каталогу на 2021 год – 70979.

Минимальная стоимость – 600 руб.

График выхода издания в 2021 году: март, май, сентябрь, декабрь.

К ЮБИЛЕЮ ВИТАЛИЯ ИЛЬИЧА ЛИТВИНОВА

4 июня 2021 года академику РАН, профессору Виталию Ильичу Литвинову исполняется 80 лет

В.И. Литвинов родился 4 июня 1941 года в г. Харькове.

В 1964 году Виталий Ильич окончил лечебный факультет Саратовского медицинского института, затем в течение полутора лет работал патологоанатомом и судмедэкспертом в Мордовской АССР.

В 1966 году Виталий Ильич поступил на работу в Центральный НИИ туберкулеза РАМН, где начал свою научную деятельность. В 1970 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Иммунология вакцинного процесса, вызываемого BCG» и опубликовал книгу «Иммунобиологические основы противотуберкулезной вакцинации», которая до сих пор сохраняет актуальность. В последующем он занялся изучением роли повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе как одного из

основополагающих механизмов защиты от туберкулезной инфекции. Спустя четыре года после кандидатской диссертации Виталий Ильич защитил докторскую, став доктором наук в 33 года. По теме этой диссертации также была опубликована книга «Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс».

В.И. Литвиновым были проведены исследования в области межклеточного взаимодействия и иммуногенетики туберкулеза и других инфекций, разработан ряд методов для

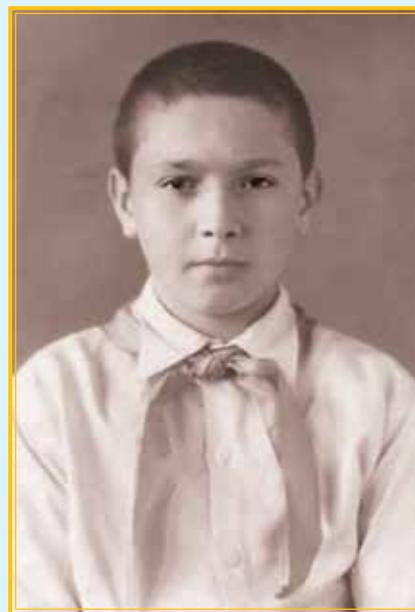
иммунодиагностики туберкулеза и других болезней легких и инфекционных заболеваний, получены диагностические препараты – антигены и антитела (в том числе моноклональные) для иммунодиагностики туберкулеза и идентификации микобактерий разных видов.

В 1987 году В.И. Литвинову присвоено звание профессора, в 1995-м – члена-корреспондента РАМН по специальности «аллергология и иммунология», в 2003-м – он стал действительным членом РАМН и в 2006 году избран заместителем академика-секретаря отделения профилактической медицины РАМН, в настоящее время является членом бюро секции профилактической медицины РАН.

В.И. Литвинов создал свою научную школу – он является руководителем и научным консультантом 26 докторских и 49 кандидатских диссертаций, авторы которых трудятся в настоящее время в России и за рубежом.



*Мать Виталия Ильича –
Буся Лазаревна Розенталь*



*Юный пионер Виталий Литвинов,
1951 год*



*Выпускник медвуза В.И. Литвинов,
1964 год*



В.И. Литвинов и М.М. Авербах, 1972 год

В 1997 году В.И. Литвинов завершил свою деятельность в Центральном НИИ туберкулеза РАМН в должности заведующего отделом иммунологии и лабораторией биотехнологии.

С 1997 по 2012 год В.И. Литвинов был директором Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, а с 2012 года является научным руководителем Центра.

За время работы в МНПЦ борьбы с туберкулезом приоритетами в научных исследованиях являются микробиологические, молекулярно-генетические методы выявления и идентификации туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий, а также эпидемиология туберкулеза. Итогом этой деятельности явились две монографии по лабораторной диагностике туберкулеза и две монографии, посвященные изучению нетуберкулезных микобактерий.

Созданный В.И. Литвиновым алгоритм идентификации нетуберкулезных микобактерий позволил оценить их роль в патологии легких и других органов.

При активном участии В.И. Литвинова был создан новый диагностический препарат для внутрикожного теста (Диаскин-тест®). Его применение позволяет выявить наличие туберкулезной инфекции и проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями нетуберкулезной природы и поствакцинальной аллергией. Проведенные в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом клинические исследования, подтверждающие эффективность теста, позволили рекомендовать его для внедрения в широкую практику – был издан приказ Минздравсоцразвития № 855 от 29.10.2009. За эту работу В.И. Литвинов вместе с коллективом исследователей был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2011 год и международной премии Галена за 2014 год.

Проведенные В.И. Литвиновым и сотрудниками эпидемиологические исследования и совершенствование противотуберкулезной работы позволили разработать программу неотложных противотуберкулезных мероприятий в Москве, проводить организационные мероприятия, направленные на совершенствование деятельности фтизиатрической службы города. Все это в определенной мере сыграло роль в стабилизации эпидемической обстановки по туберкулезу в Москве.

В настоящее время В.И. Литвинов большое внимание уделяет вопросам иммунологии, в частности, диагностике латентной туберкулезной инфекции, которые особенно актуальны в период спада туберкулезной эндемии. Такие исследования стали возможны благодаря

В настоящее время В.И. Литвинов большое внимание уделяет вопросам иммунологии, в частности, диагностике латентной туберкулезной инфекции, которые особенно актуальны в период спада туберкулезной эндемии. Такие исследования стали возможны благодаря



Академики РАН: В.И. Литвинов, А.Г. Румянцев, В.И. Покровский, 2018 год



В.И. Литвинов и директор Центрального НИИ туберкулеза А.Э. Эргешов, 2018 год



появлению новых диагностических тестов, основанных на иммунном ответе на специфичные для микобактерий туберкулеза белки, это лабораторные тесты продукции интерферона-гамма и кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест®). Этому вопросу посвящена его монография «Латентная туберкулезная инфекция», изданная в 2015 году.

В.И. Литвинов – член редакционной коллегии журналов «Туберкулёз и социально значимые заболевания», «Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика», специализированного совета по проблемам фтизиатрии и пульмонологии (при ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»).

Результаты исследований В.И. Литвинова защищены 20 патентами и авторскими свидетельствами, им опубликовано более 400 научных работ, в том числе три руководства и 33 книги (две из которых изданы за рубежом).

Правительство Российской Федерации отметило деятельность В.И. Литвинова орденом Дружбы.

Свой 80-летний юбилей В.И. Литвинов встречает полным творческих сил.



Мы, его коллеги и друзья, желаем ему воплощения его замыслов, здоровья, благополучия, долгих лет счастливой жизни!

*Московское общество фтизиатров;
коллектив Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы;
кафедра туберкулеза Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Минздрава России;
редакционная коллегия научно-практического журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания»*

ВИТАЛИЙ ИЛЬИЧ ЛИТВИНОВ

(к 80-летию со дня рождения)

Началом научной карьеры стала встреча в 1966 году с замечательным ученым и человеком, патологоанатомом М.М. Авербахом, ставшим его наставником, научным руководителем, старшим товарищем и другом, с которым В.И. Литвинову довелось плодотворно проработать почти полвека.

Смеем предположить, что это долготетнее сотрудничество было основано не только на взаимном научном интересе, но и сходстве личностных качеств, к которым я бы отнес жизнерадостность, доброту в отношении к окружающим, умение преодолевать трудности и выделять основополагающий момент изучаемого явления среди различных его проявлений. Собственно, этому и учит патологическая анатомия.

Виталий Ильич Литвинов без проблем влился в коллектив уже существующей лаборатории экспериментальной патологии и хирургии Центрального института туберкулеза Минздрава СССР и сразу же включился в работу над новым и впоследствии ставшим главным научным направлением – иммунологией туберкулеза. Коллектив, в те годы немногочисленный, отличала своеобразная научная атмосфера, где присутствовали взаимная поддержка, доброта и порядочность – немаловажные факторы успешной работы, и те черты, которые были присущи личности не только самого М.М. Авербаха, но и В.И. Литвинова.



Рис. 1. В.И. Литвинов и М.М. Авербах

Новое научное направление лаборатории было практически не изученное, но интригующее своей многогранностью (феномен гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и его роль в вакцинации и сопротивляемости туберкулезу, пролиферация и дифференцировка специфических иммунокомпетентных клеток, уровень антителообразования и диссеминации



Рис. 2. Коллектив лаборатории иммунологии

антигенов в циркуляции и органах иммунитета при течении и лечении туберкулеза). Справиться с поставленной проблемой можно было только при наличии коллектива единомышленников, готовых не унывать при временных трудностях и всегда прийти на помощь друг другу. И такой коллектив был создан, в чем основная заслуга принадлежит В.И. Литвинову.

Общеизвестно, что прекрасная женская половина человечества всегда служит источником вдохновения для мужской половины, а для Виталия Ильича этот жизненный постулат был практически равен творческому вдохновению. Его бережное и восторженное отношение к сотрудницам проявлялось независимо от их профессионального статуса.

Атмосфера неподдельного научного интереса к разноплановым проблемам взаимодействия микобактерии и организма хозяина, доброжелательность и взаимовыручка способствовали расширению организационных форм в коллективе иммунологов, и в 1981 году была создана новая лаборатория иммунохимии и клинической иммуногенетики, которая была выделена как самостоятельная структура из лаборатории экспериментальной патологии и иммунологии в связи с расширением направления исследований по диагностике туберкулеза и поиску наследственной предрасположенности и сопротивляемости туберкулезу. Новое подразделение возглавил Виталий Ильич Литвинов. Исследования сосредоточились на двух основных направлениях: поиск и получение различных антигенных комплексов, специфических моноклональных антител к антигенам микобактерий, создание различных вариантов иммуноферментного анализа (ИФА) и изучение взаимосвязи чувствительности и устойчивости к туберкулезу с локусами главного комплекса гистосовместимости (HLA-системы) 1-го и 2-го классов в различных регионах СССР и в последующем в России.

Однако интересы В.И. Литвинова не ограничивались указанными проблемами, а желание помочь своим коллегам вылилось в формирование новых направлений, развивавшихся лабораторией экспериментальной патологии и иммунологии, что выразилось в создании совместно с В.Я. Гергертом критериев иммунологического контроля различных режимов химиотерапии специфического процесса и иммунологической диагностики непереносимости противотуберкулезных препаратов. Эта работа была выполнена в сотрудничестве с директором ЦНИИТ – профессором А.Г. Хоменко и В.И. Чукановой при финансовой поддержке ВОЗ. Кроме того, Виталий Ильич был инициатором обновления деятельности вивария института. Благодаря сотрудничеству с лабораторией НИИ экспериментальной генетики, в виварии института начались исследования по иммунологическим основам вакцинного процесса и течения туберкулеза на мышах различных генетических линий. Эти исследования возглавил А.М. Мороз и впоследствии продолжает А.С. Апт.

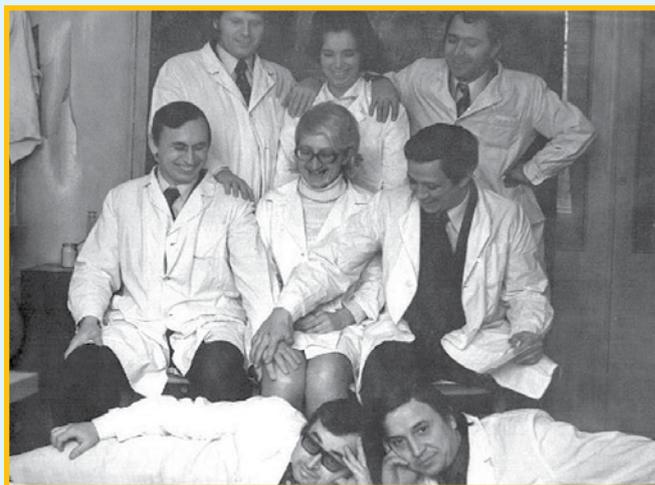


Рис. 3. В.Я. Гергерт, В.А. Павлова, В.И. Литвинов (верхний ряд), А.Н. Марков, В.Г. Торонжадзе, В.В. Добкин (средний ряд), А.М. Мороз, В.А. Ключев (нижний ряд)



Рис. 4. Р.Ю. Романова и В.И. Литвинов



Рис. 5. В.И. Литвинов с Е.Т. Фроловой

Закономерным результатом этого является то, что после реконструкции и капитального ремонта, выполненного в 2003 году при финансовой поддержке РАМН, Международного научно-технического центра и Национальных институтов



Рис. 6. В.И. Литвинов и В.И. Аксенова



Рис. 7. Профессора В.Г. Добкин, В.Я. Гергерт и В.И. Литвинов

здоровья США, виварий преобразован в экспериментально-биологическую клинику (ЭБК) для животных. В состав вивария входит питомник (международный индекс ВОЗ – Cit) для разведения инбредных мышей. В настоящее время ЭБК ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» поддерживает 17 линий инбредных, рекомбинантных и конгенных линий мышей микробиологической категории *minimal diseases*.

Целеустремленность, неподдельный интерес к проблемам туберкулеза, высокая работоспособность и умение располагать к себе людей нашли отражение в научной карьере Виталия Ильича. В 33 года он стал доктором наук, в 46 лет – профессором и в 54 года – членом-корреспондентом РАМН по специальности «аллергология и иммунология».

Доброжелательность и готовность к общению с коллегами внутри ЦНИИТ, где иммунологи плодотворно сотрудничали практически со всеми отделами, а также за его пределами, позволили иметь научные связи и подготовить более 20 докторов и 50 кандидатов медицинских наук практически во всех союзных республиках, которые потом с успехом развивали различные научные направления в области туберкулеза. Результаты исследований В.И. Литвинова защищены 18 авторскими свидетельствами и патентами, он автор более 400 научных работ, в том числе трех руководств и 31 книги.

Существует представление, что руководители подразделений должны быть всегда первыми во всех профессиональных начинаниях и своим примером и действиями вдохновлять

подчиненных. В те далекие и славные времена существовала такая форма общественно-полезной деятельности, как коммунистические субботники. Подтверждением этому служат старые фотографии, где М.М. Авербах и В.И. Литвинов с успехом справляются с поставленными задачами.

В 1997 году В.И. Литвинов стал директором Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы. Широкий научный кругозор, целеустремленность и душевные качества помогли ему в короткий срок вывести научно-практическую работу Центра на новый уровень. Научные изыскания не ограничились иммунологией, они расширились за счет новых микробиологических, молекулярно-генетических и эпидемиологических исследований. Но Виталий Ильич все равно остался частью нашего института и продолжил научное сотрудничество, был и остается членом ученого и диссертационного советов.

В 2003 году В.И. Литвинов стал действительным членом РАМН и в 2006-м был избран заместителем академика-секретаря отделения профилактической медицины. Однако, несмотря на большую загруженность работой на этом важном посту, увлеченность новыми направлениями научных исследований его не отпустила. Он принял участие в разработке и испытании нового диагностического препарата Диаскинтест®, который выявляет не только ранние стадии заболевания туберкулезом, но и его латентные формы.



Рис. 8. Субботник в самом разгаре.
Профессор М. М. Авербах



Рис. 9. На субботнике. Погрузочные работы. А.М. Мороз, В.И. Литвинов
и Ю.М. Галкин

Проведенные эпидемиологические исследования позволили реорганизовать и увеличить эффективность работы фтизиатрической службы Москвы, направленной на раннее выявление туберкулеза. Усовершенствованные его учениками микрочиповые технологии позволили в короткие сроки идентифицировать микобактерии туберкулеза, определять их лекарственную чувствительность и дифференцировать с нетуберкулезными видами микобактерий.

Сегодня ФБГНУ «Центральный НИИ туберкулеза», которым руководит друг и коллега В.И. Литвинова профессор А.Э. Эргешов, и Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, которым руководит ученица и коллега В.И. Литвинова профессор Е.М. Богородская, являются ведущими научно-практическими учреждениями фтизиатрического профиля страны.



Рис. 10. Виталий Ильич Литвинов на трибуне

Мы сердечно поздравляем доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика Российской академии наук, лауреата премии Правительства Российской Федерации 2011 года в области науки и техники Виталия Ильича Литвинова с юбилеем! Желаем ему здоровья и счастья, творческой активности и удачи!

*А.Э. Эргешов, доктор медицинских наук, профессор,
директор ФБГНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза», г. Москва;
М.М. Авербах (младший), доктор медицинских наук, профессор,
советник по науке ФБГНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза», г. Москва*

Уважаемый Виталий Ильич!

Коллектив Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России, члены Российского общества фтизиатров сердечно поздравляют Вас со знаменательным 80-летним юбилеем!

Этот юбилей Вы встречаете полным творческих сил и новых идей развития научных исследований.

Для нас Вы всегда являетесь примером активной деятельности на передовых рубежах науки – как фундаментальных исследований, так и практического воплощения Ваших идей в широкую практику.

В самом начале своей научной деятельности в Центральном институте туберкулеза Вы занимались иммунологией вакцинного процесса, вызываемого БЦЖ, защитили кандидатскую на эту тему и опубликовали книгу, которая до настоящего времени актуальна. Затем Вы внесли значительный вклад в понимание процесса гиперчувствительности замедленного типа при туберкулезе, что является и по сей день предметом пристального изучения многих ученых во всем мире. Ваша докторская диссертация на эту тему заняла достойное место в понимании механизма этого процесса.

В последующем Вы занялись иммуногенетикой туберкулеза и других инфекций, Вами разработан ряд методов для иммунодиагностики туберкулеза, получены диагностические препараты – антигены и антитела (в том числе моноклональные) для иммунодиагностики туберкулеза и идентификации микобактерий разных видов. В настоящее время это направление актуально практически во всех областях инфекционного процесса и не только.

С 1997 по 2012 год Вы возглавляли Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы.

За время работы в МНПЦ борьбы с туберкулезом приоритетами в Ваших научных исследованиях были микробиологические, молекулярно-генетические методы выявления и идентификации туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий, а также эпидемиологии туберкулеза.

При Вашем активном участии был создан новый диагностический препарат для внутрикожного теста Диаскинтест®, и под Вашим руководством были проведены клинические исследования нового кожного теста. За эту работу Вы вместе с коллективом исследователей были удостоены премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2011 год и международной премии им. Галена за 2014 год. В настоящее время этот тест широко используется по всей стране и зарекомендовал себя как наиболее эффективный при выявлении туберкулезной инфекции.

Проведенные под Вашим руководством эпидемиологические исследования и совершенствование противотуберкулезной работы позволили разработать программу неотложных противотуберкулезных мероприятий в Москве. Это сыграло большую роль в стабилизации эпидемической обстановки по туберкулезу в столице в 1990-е годы.

В настоящее время Вы большое внимание уделяете вопросам иммунологии, в частности, диагностике латентной туберкулезной инфекции, микробиологии и молекулярно-биологической диагностике туберкулеза и других микобактериозов, что также является приоритетным во фтизиатрии.

Вы достигли многих вершин в науке, которые отмечены высокими званиями и наградами – Вы академик РАН, профессор, награждены орденом Дружбы и другими наградами.

Вы создали свою научную школу, являетесь руководителем и научным консультантом при выполнении 26 докторских и 51 кандидатской диссертации, авторы которых трудятся в настоящее время в России и за рубежом.

Результаты Ваших исследований защищены 20 патентами и авторскими свидетельствами. По этим материалам опубликованы более 400 научных работ, в том числе три руководства и 33 книги (две из которых изданы за рубежом).

Мы желаем Вам воплощения всех творческих замыслов, здоровья, благополучия!

Директор Национального исследовательского медицинского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, доктор медицинских наук, профессор

С глубокими уважениями


Ирина Анатольевна Васильева

Глубокоуважаемый Виталий Ильич!

Примите самые искренние поздравления в день Вашего юбилея!

Вы много лет успешно разрабатываете самые трудные вопросы инфекционной иммунологии и фтизиатрии. Под Вашим руководством проводятся исследования в области межклеточного взаимодействия и иммуногенетики туберкулеза и идентификации микобактерий разных видов, разработаны методы и получены диагностические препараты – антигены и антитела (в том числе моноклональные), которые являются важным вкладом в науку.

При Вашем активном участии был создан новый диагностический препарат для внутрикожного теста (препарат Диаскинтест®) – и значение этого теста невозможно переоценить.

Вы разрабатываете вопросы иммунологии при латентной туберкулезной инфекции, а Ваша монография «Латентная туберкулезная инфекция» является настольной книгой для фтизиатров.

Вы настоящий Учитель, которым восхищаешься и которому хочешь подражать.

Вы умеете убеждать людей, вести их за собой.

Ваш позитивный жизненный настрой, жизнелюбие служат стимулом для преодоления всех трудностей, которые сопутствуют профессии врача-фтизиатра. Ваш талант рассказчика, остроумие и легкость в общении притягивают людей.

**От всей души желаю Вам воплощения всех самых смелых научных идей и замыслов,
верных соратников, учеников, которые будут всегда с Вами!**

Будьте всегда здоровы, бодры, путешествуйте и радуйте нас общением с Вами!

Главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России
по Южному федеральному округу, заведующая кафедрой туберкулеза Ростовского государственного медицинского
университета, доктор медицинских наук, профессор
Людмила Анатольевна Шовкун

Глубокоуважаемый Виталий Ильич!

Все фтизиатры Северо-Кавказского федерального округа в составе Республики Дагестан, Кабардино-Балкарской, Карачаево-Черкесской, Ингушской и Чеченской республик, Ставропольского края и Республики Северная Осетия – Алания сердечно поздравляют Вас с 80-летним юбилеем! Вам есть чем гордиться, Виталий Ильич!

В медицине Вы прошли славный путь от рядового патолога-анатома и иммунолога до академика РАМН и РАН.

Вы стали автором более 20 патентов и авторских свидетельств на изобретения, более 400 научных работ, 3 руководств и 20 книг, опубликованных в нашей стране и за рубежом.

Под Вашим руководством защищено более 50 кандидатских и более 20 докторских диссертаций. Это огромный вклад в отечественную медицинскую науку и практику. Ваши многочисленные ученики трудятся не только в Москве, в России, но и в ближнем и дальнем зарубежье, высоко держат планку, которую передали им Вы.

Высочайший профессионализм, скромность, вежливая утонченность, уважение к своему окружению, это то немногое, к чему, подражая Вам, стремимся мы, Ваши коллеги, ученики, последователи и друзья!

Долгих лет Вам, здоровья, счастья, удачи и благополучия!

Все регионы Северо-Кавказского федерального округа приглашают Вас, дорогой Виталий Ильич, к нам в гости!

Главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России
по Северо-Кавказскому федеральному округу,
президент Республиканского клинического центра фтизиопульмонологии
Минздрава Республики Северная Осетия – Алания,
доктор медицинских наук, профессор
Батарбек Мусаевич Малиев

Глубокоуважаемый Виталий Ильич!

Поздравляю Вас с юбилеем!

Ваши достижения в научных исследованиях хорошо известны не только в России, но и во многих странах мира. Вы реализовали результаты фундаментальных исследований в практических решениях – создании иммунодиагностических тестов. Правительство высоко оценило Ваши достижения в научных исследованиях, присвоив Вам звание академика Российской академии наук, лауреата премии правительства и заслуженного деятеля науки. Ваши знания, эрудиция и трудолюбие являются примером для многих ученых. Под Вашим руководством завершено огромное количество исследований – 50 кандидатских и 26 докторских диссертаций. Ученики продолжают традиции и проводят научные исследования не только в нашей стране.

Особого отношения заслуживают Ваша доброжелательность, интеллигентность и желание помочь молодым ученым.

Желаю Вам долгих лет научных исследований на благо российской науки!

*Главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России
по Северо-Западному федеральному округу,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Северного государственного медицинского университета,
член-корреспондент РАН, профессор
Андрей Олегович Марьяндышев*

Глубокоуважаемый Виталий Ильич!

Мы знаем Вас как выдающегося лидера Российской науки, чьи фундаментальные и уже ставшие классическими исследования в области иммунологии и иммуногенетики туберкулеза создали целые направления развития методов иммунопрофилактики и иммунодиагностики туберкулеза, идентификации микобактерий разных видов. Мы высоко ценим Ваш огромный вклад в развитие современных представлений о роли клеточного иммунитета как центрального звена защиты при туберкулезе, открывших новые значимые страницы в золотой книге российской фтизиатрической науки. Мы с гордостью и признательностью вспоминаем Вас, талантливого и современного организатора науки и здравоохранения, целеустремленного и самоотверженного Ученого и Врача, мудрого и опытного капитана большой команды единомышленников, коллег и учеников, повседневно используя в своей клинической практике и великомерно зарекомендовавший себя препарат Диаскинест®, и многие другие принципиально новые российские технологии, коренным образом расширившие диагностические и лечебные возможности российских фтизиатров. Мы благодарны Вам за теплоту и искреннее внимание к людям – Ваши высочайшие человеческие качества, благородство Ваших дел и помыслов снискали Вам непререкаемый авторитет и глубочайшее уважение.

В дни Вашего светлого юбилея желаем Вам творческого покоя, покорения новых больших вершин и исполнения самых заветных желаний. Здоровья, радости и долгих безоблачных дней Вам и Вашим близким!

С глубоким уважением и признательностью,

*руководитель научно-клинического отдела Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России,
заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России
по Уральскому федеральному округу
Сергей Николаевич Скорняков*

Глубокоуважаемый и дорогой Виталий Ильич!

От имени всех фтизиатров Приволжского федерального округа и особенно от себя лично сердечно поздравляю Вас с Вашим славным юбилеем!

Это событие – прекрасный повод для того, чтобы выразить глубокую симпатию и признательность за многолетнюю плодотворную работу Вам – ученому, наставнику, педагогу, организатору и общественному деятелю. Кому, как не Вам, сегодня можно с гордостью оглянуться на прожитые годы и смело смотреть вперед! Зная Вашу энергию, легкость на подъем, оптимизм, можно быть уверенным, что Ваш юбилей будет не только праздником воспоминаний, но и новых дерзких масштабных замыслов!

Мы знаем Вас как настоящего целеустремленного профессионала высокой квалификации, талантливого руководителя с богатой эрудицией и широким кругозором, лидера, преданного своему делу, наделенного прекрасными организаторскими способностями. Вам удивительным образом удается сочетать на протяжении многих лет научно-исследовательскую деятельность с успешной работой в практическом здравоохранении. Противотуберкулезная служба г. Москвы прочно связана с Вашим именем. Созданный под Вашим руководством Московский научно-практический центр по борьбе с туберкулезом, в котором и в настоящее время продолжаете руководить научными исследованиями, заслужил славу одного из лучших противотуберкулезных учреждений России. Собранная Вами в стенах этого учреждения команда высокопрофессиональных научных и практических специалистов позволила поднять на недосягаемую высоту авторитет этого центра, признанного не только в России, но и во всем мире.

Ваше имя широко известно как фтизиатрам, так и многочисленным медицинским и иным работникам и жителям г. Москвы и России. Вы внесли неоценимый вклад в развитие противотуберкулезной службы г. Москвы, России, СССР, вместе со своими учителями, друзьями и коллегами стояли у истоков создания иммунологической службы во фтизиатрии и пульмонологии. Ваши многочисленные ученики работают во всех республиках бывшего Советского Союза и передают эстафету Ваших идей уже своим ученикам.

Созданные Вами современные иммунологические и микробиологические методы диагностики туберкулеза и микобактериозов широко внедрены в практику лечебно-профилактических учреждений России и многих стран СНГ. Результаты Ваших оригинальных исследований защищены многочисленными патентами, нашли отражение в десятках монографий, сотнях научных статей, опубликованных как в России, так и за рубежом. Уже одно только непосредственное Ваше участие в создании и клиническом исследовании аллержена туберкулезного рекомбинантного позволило сократить излишнюю лучевую нагрузку и избежать многомесячного необоснованного лечения многих миллионов детей в России. Ваш высокий авторитет и научно-исследовательские достижения, глубокоуважаемый Виталий Ильич, по достоинству оценены научным сообществом.

Блистательна Ваша академическая карьера. Убедительным подтверждением этого является то, что Вас планомерно избирали членом-корреспондентом, академиком Российской академии медицинских наук, а затем и Российской академии наук, наградили премией Галена. Правительство России также высоко оценило Ваш труд, удостоив звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», Государственной премии в области науки и техники и других многочисленных званий и наград.

Несмотря на сложность сегодняшней повседневной работы, Вы остаетесь справедливым, отзывчивым и доброжелательным человеком. Пусть Ваш профессионализм, опыт и работоспособность будут залогом дальнейших достижений в труде на благо Отечества!

Мне приятно общаться с Вами и как с прекрасным специалистом, на чье мнение всегда можно положиться, и как с очень интересным, интеллигентным и обаятельным человеком.

В день Вашего юбилея, глубокоуважаемый Виталий Ильич, примите самые теплые поздравления и пожелания доброго здоровья, большого человеческого счастья, душевного спокойствия, семейного благополучия и новых профессиональных достижений. В добром здравии отметить еще много юбилеев. Пусть у Вас никогда не будет дефицита в продуктивных научных идеях и способных учениках, а Ваш богатый творческий потенциал, помноженный на присущие Вашему характеру оптимизм и жизнелюбие, поможет в реализации Ваших планов!

В этот юбилейный день хочу выразить Вам, членам Вашей семьи слова искренней признательности и благодарности за многолетнюю дружбу с Вами и надежду на ее продолжение в течение многих лет.

Главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России по Приволжскому федеральному округу, декан медико-профилактического факультета, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заслуженный врач России и Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор

Равиль Шамилович Валиев

Глубокоуважаемый Виталий Ильич!

От лица всех фтизиатров Дальнего Востока поздравляю Вас с юбилеем!

Во многом благодаря Вашим личным усилиям, многолетней активной деятельности получила развитие целая школа отечественной и мировой фтизиатрии.

Мы, поколение молодых фтизиатров, ценим и постоянно используем в своей практической деятельности многочисленные материалы Ваших научных трудов.

**Выражаю Вам искреннюю признательность и желаю крепкого здоровья, благополучия,
бодрости духа и радости в жизни!**

С уважением,

главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России по Дальневосточному федеральному округу,
главный врач ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр»

Павел Александрович Фадеев

Глубокоуважаемый Виталий Ильич!

**От имени Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза поздравляем Вас
с замечательным юбилеем!**

Позвольте выразить свое восхищение Вашим примером плодотворного научного долголетия, творческой энергии и выдающегося научного поиска. Вы являетесь для нас образцом Ученого с большой буквы, посвятившего себя благородному делу и достигшего выдающихся результатов. Уникальное сочетание профессиональных качеств позволило Вам быть одновременно исследователем, руководителем и организатором здравоохранения.

У Вас огромное число научных работ, множество учеников и последователей. Вы внесли неоценимый вклад в диагностику латентного туберкулеза, который привел к разработке уникального диагностического инструмента, Вы сумели по-новому взглянуть на эпидемиологию туберкулеза и роль микобактерий в развитии сложного иммунологического процесса, учитывая вариативность штаммов. Неслучайно разработанные Вами направления исследований по микробиологическим и молекулярно-генетическим методам выявления и идентификации микобактерий узнаваемы и признаны во всем мире. Ваша научная деятельность по разработке и внедрению диагностических препаратов для иммунодиагностики туберкулеза и идентификации микобактерий разных видов очень высоко ценится в кругу специалистов и абсолютно неоспорима как в России, так и за рубежом.

Новосибирский НИИ туберкулеза придает большое значение преодолению сложностей лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. И Ваши работы, основанные на глубоком анализе, осмыслении и формировании оригинальных научных концепций – в частности, успешная терапия туберкулеза с МЛУ возбудителя высокими дозами противотуберкулезных средств при сохранении набора препаратов, стали поводом для более детального изучения проблемы лекарственной устойчивости различных штаммов микобактерий нашими сотрудниками.

Являясь членом Российской академии наук, обладателем целого ряда государственных премий и наград, Вы вносите выдающийся вклад в развитие современной отечественной фтизиатрии, инфекционной иммунологии, в том числе в качестве члена экспертных структур при органах российской власти. Благодаря Вашей целеустремленности, профессионализму, широте взглядов стали ясны новые перспективные решения практических задач здравоохранения по диагностике и лечению туберкулеза в России на государственном уровне.

**От всей души поздравляем Вас, желаем вдохновения, долгих лет жизни, сил и энергии для Вашей продуктивной и
многогранной деятельности!**

Директор ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, главный внештатный специалист фтизиатр
Минздрава России по Сибирскому федеральному округу, доктор медицинских наук

Наталья Васильевна Ставицкая

Глубокоуважаемый Виталий Ильич!

Ваша юбилейная дата прекрасна. Вы пришли к ней мудрым, напитанным жизненным опытом, ценными профессиональными знаниями, богатым благодарными учениками и последователями. Вы продолжаете генерировать новые научные идеи, при этом развитое чувство юмора не покидает Вас в любых ситуациях. Все, что Вы делаете, востребовано, и это обстоятельство дает Вам силы и вдохновение на продолжительное путешествие по жизни.

Вы являетесь ученым с мировым именем, академиком РАН, научным руководителем одного из лучших российских научно-практических центров борьбы с туберкулезом, однако, несмотря на занятость, находите возможность выступать с блестящими докладами на конференциях в Саратове – городе Вашей юности. Мы гордимся тем, что именно в Саратовском медицинском институте Вы получили базовое медицинское образование, и всегда рады видеть Вас в нашем городе.

Желаю Вам встречать новые юбилейные даты с радостью, оптимизмом, в добром здравии и всегда ощущать себя счастливым в жизненном потоке мыслей, идей и событий!

С искренним уважением,

заведующая кафедрой фтизиатрии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского,
главный врач ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», доктор медицинских наук, профессор

Татьяна Ивановна Морозова

Глубокоуважаемый Виталий Ильич!

От всей души поздравляю Вас с замечательным юбилеем! Примите самые искренние поздравления и выражение глубокой признательности за Ваш вклад в развитие отечественной фтизиатрии.

В Вас органично сочетаются высокий профессионализм врача, талант ученого, дар организатора.

Благодаря этим качествам, терпению, невероятному запасу знаний, эрудиции, умению сплотить вокруг себя коллектив единомышленников, Вы относитесь к редкой категории людей, изменяющих мир, подающих пример молодому поколению врачей и ученых.

Вас отличает последовательность, принципиальность, умение выбирать приоритетные направления и добиваться поставленных целей, постоянно идти вперед, помня опыт учителей.

От всей души желаю Вам крепкого здоровья, творческого долголетия, оптимизма и благополучия.

С уважением и благодарностью,

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Северо-Западного

государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России,
главный врач ГБУЗ «Туберкулезная больница № 2 г. Санкт-Петербурга»,

доктор медицинских наук, профессор

Алексей Владимирович Елькин

Уважаемый Виталий Ильич!

Коллектив кафедры туберкулеза Новосибирского государственного медицинского университета сердечно поздравляет Вас с юбилеем!

Вами пройден большой жизненный путь от врача до выдающегося ученого, академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ и крупного организатора – директора Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом.

Многие годы своей биографии Вы посвятили науке. В Ваших трудах представлены результаты исследований наиболее актуальных проблем инфекционной иммунологии и фтизиатрии. Высокой оценки и широкого признания заслуживают научные труды по диагностике туберкулеза, которые нашли отражение в многочисленных научных публикациях, общее количество которых превышает 400 работ.

Под Вашим руководством Центр борьбы с туберкулезом прошел долгий и сложный путь, пережил ряд важнейших этапов, связанных с удержанием контроля над эпидемической ситуацией в нашей стране. И во все времена коллектив института оставался верен своему предназначению – искать и находить ответы на волнующие вопросы по совершенствованию ранней диагностики туберкулезной инфекции.

Щедро отдавая ученикам все свои знания и талант ученого-организатора, Вы, уважаемый Виталий Ильич, стали создателем и руководителем сильнейшей научной школы. Под Вашим методическим руководством подготовлены 49 кандидатов и 26 докторов наук, достойно развивающих и воплощающих в жизнь идеи своего учителя.

Мы тепло вспоминаем наши встречи и важнейшие беседы на конференциях различного уровня. Как виртуозно и легко Вы находите решения для самых сложных задач, стоящих перед научным сообществом! Ваш искрометный юмор во время незабываемых встреч заряжал всех нас оптимизмом и верой в светлое будущее!

Судьба подарила Вам богатую биографию, но главное – дала Вам возможность изобретать системы для ранней диагностики туберкулеза и других инфекций, для диагностики латентной туберкулезной инфекции. Создание и внедрение этих диагностических возможностей позволило успешно переломить тяжелую эпидемическую ситуацию в нашей стране. Талантливый и увлеченный своим делом ученый, Вы продолжаете творить на благо отечественной науки!

Уважаемый Виталий Ильич, примите самые искренние поздравления! Желаем Вам здоровья, добра, творческих успехов, неиссякаемой энергии и, конечно, талантливых учеников и последователей, вдохновленных Вашими идеями.

Пусть Ваши замечательные качества человека и ученого будут залогом успеха дальнейшей плодотворной работы.

*Заведующий кафедрой туберкулеза факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор
Владимир Александрович Краснов*





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

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



ОПЫТ РАБОТЫ ВЫЕЗДНОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВРАЧЕБНОЙ КОМИССИИ В ГБУЗ «ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 3 ИМ. ПРОФ. Г.А. ЗАХАРЬИНА ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

Е.Я. Кочеткова¹, И.Д. Данилова², И.Н. Деменок¹, Л.Е. Петрова¹, А.М. Шибанов^{1,3}

WORK EXPERIENCE OF CENTRAL MEDICAL COMMISSION IN MOSCOW TUBERCULOSIS CLINIC N 3 NAMED BY PROF. G.A. ZAKHARIN OF MOSCOW HEALTHCARE DEPARTMENT

E.Ya. Kochetkova, I.D. Danilova, I.N. Demenok, L.E. Petrova, A.M. Shibanov

До настоящего момента вопросы диагностики и особенностей лечения туберкулеза требуют индивидуального междисциплинарного подхода. Проведенный анализ и приведенные клинические примеры наглядно демонстрируют контролируемую, вспомогательную и обучающие роли выездной ЦВК, в то время как анализ работы ГБУЗ ТКБ № 3 ДЗМ убеждает в том, что внедрение централизованного контроля привело к снижению частоты гипо- и гипердиагностики туберкулеза, способствовало унификации диагностических алгоритмов.

Ключевые слова: туберкулез, центральная врачебная комиссия, туберкулез и ВИЧ-инфекция, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

At present the diagnosis of tuberculosis and its treatment features require an individual interdisciplinary approach. The analysis and mentioned clinical examples clearly demonstrate monitoring, supporting and training role of central medical commission. The review of the clinic work prove reduced incidence of hypo- and hyperdiagnosis of tuberculosis after implementation of centralized control, which promote the standardization of diagnostic algorithms.

Key words: tuberculosis, central medical commission, multidrug resistance, tuberculosis and HIV-infection

Введение

Отечественные публикации прошлых лет свидетельствуют о высокой эффективности Центральной врачебной комиссии (ЦВК), подчеркивают ее значение для своевременной диагностики и определения фазы туберкулеза, анамнеза, причин позднего выявления заболевания, контроля за движением контингентов противотуберкулезных диспансеров, а также для выработки единой тактики и оценки структуры заболеваемости. Состав ЦВК регламентирован нормативными актами Минздрава России [1, 2, 4, 5, 7, 9].

Материалы и методы исследования

Проведен статистический анализ показателей работы выездной ЦВК ГБУЗ «Московский городской научно-практиче-

ский центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦБТ) на базе ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» (ТКБ 3) за период с 2016 по 2020 год в сочетании с основными показателями работы стационара за исследуемый промежуток времени. Необходимо отметить, что анализируемый период характеризуется стойким снижением эпидемиологических показателей по туберкулезу в мегаполисе Москва. Отмечается положительная динамика эпидемиологических показателей среди постоянного населения мегаполиса, в то же время особым вопросом остается контроль за ситуацией по туберкулезу среди мигрантов, лиц БОМЖ и социально дезадаптированных групп населения. В то же время ТКБ 3 остается стационаром,

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

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

³ ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация.

специализирующимся на лечении пациентов с сопутствующей патологией, а также диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза у пациентов как с ВИЧ-инфекцией, так и без нее. Анализ проводимых показателей свидетельствует об увеличении числа лиц из непостоянного населения города Москвы. Данные статистического анализа подтверждены клиническими примерами.

Результаты исследования и обсуждение

Частота проведения заседаний ЦВК в среднем составила 1–2 раза в месяц, на каждое заседание представляли около 50 пациентов различного профиля. Структура показаний к направлению на ЦВК дана в таблице 1.

Необходимо отметить постоянство показателей работы ЦВК. Большая часть работы (до 61% представленных случаев ежегодно) направлена на организацию преемственности между стационарным и амбулаторными звеньями в рамках подтверждения диагноза и уточнения формы и фазы туберкулезного процесса. В то время как частота подтверждения

рецидивов не достигает 10% от общего числа представленных на комиссию случаев. Обращает внимание двукратное снижение показателей обсуждения дифференциально-диагностических больных с 2016 по 2020 год, что легко объяснимо расширением спектра проводимых методов обследования с включением в стандарт обследования комплекса бактериологических методов, в том числе посевов на плотные и жидкие питательные среды, молекулярно-генетических методов, а также расширение методов иммунодиагностики с применением методов выявления сенсibilизированных к антигенам (АГ) микобактерий туберкулеза (МБТ) Т-лимфоцитов в комплексе с пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Показатели работы выездной ЦВК МНПЦБТ на базе ТКБ № 3 представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Анализ показателей работы стационара (табл. 2) показал, что за последние 5 лет число пациентов, госпитализированных с нетуберкулезной патологией органов дыхания для дообследования снизилось с 32% в 2016 году до 15,8% в 2020 году, что может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых,

Таблица 1. Показатели работы ЦВК ТКБ № 3 в период с 2016 по 2020 г.

Мероприятия	2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
	абс.	%								
Всего проведено заседаний комиссий	12	15	16	19	15					
Всего представлено больных	470	100,0	842	100,0	944	100,0	837	100,0	730	100,0
Впервые выявленные	291	61,9	478	56,8	546	57,8	511	61,1	446	61,1
Рецидив	50	10,6	66	7,8	52	5,5	77	9,2	72	9,9
Разбор больных дифференциально-диагностического профиля	76	16,2	177	21,0	169	17,9	116	13,9	58	7,9
Снятие диагноза туберкулеза	2	0,4	6	0,7	5	0,5	4	0,5	8	1,1
Уточнение лечебной тактики	110	23,4	192	22,8	250	26,5	204	24,4	212	29,0

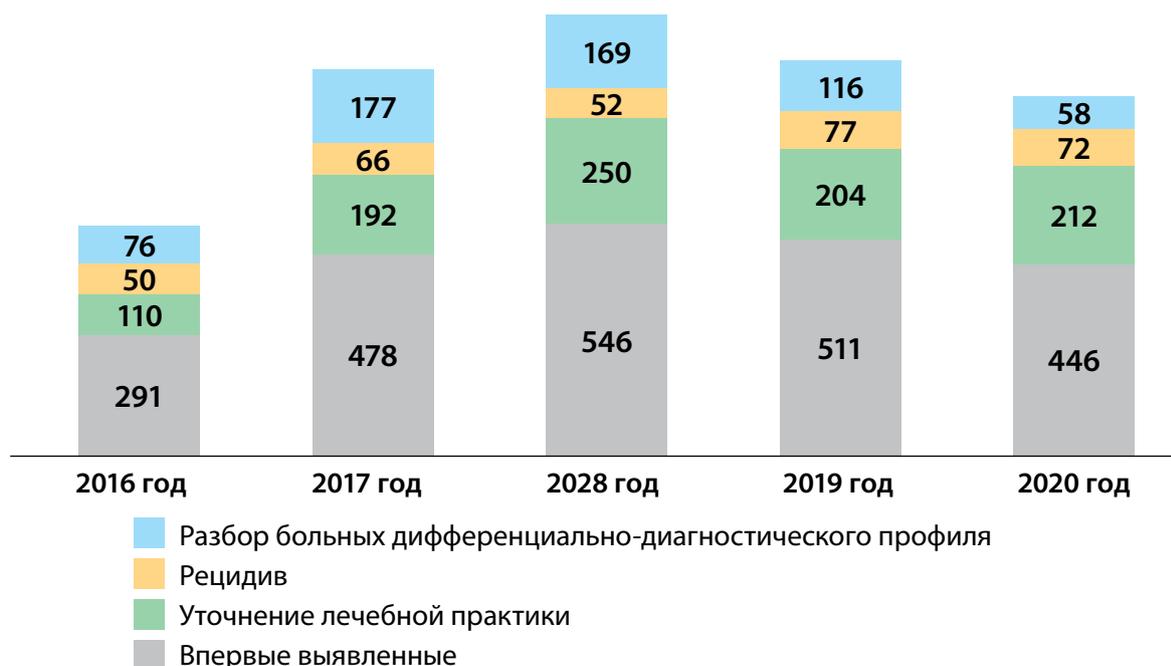


Рис. 1. Динамика ключевых показателей работы ЦВК, основные показатели работы ЦВК в ТКБ № 3 (2016–2020 гг.)

Таблица 2. Основные статистические показатели работы ТКБ № 3 в период с 2016 по 2020 г.

Показатели	2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
	абс.	%								
Поступило больных	2324		2333		2249		2347		1751	
Выписано больных	2059	100,0	2165	100,0	2096	100,0	2058	100,0	1661	100,0
Из них с туберкулезом	1401	68,0	1429	66,0	1526	72,8	1587	77,1	1399	84,2
в том числе: москвичи	1030	50,0	1007	46,5	1091	52,1	969	47,1	754	45,4
жители иных регионов России	169	8,2	181	8,4	178	8,5	325	15,8	373	22,5
лица БОМЖ	118	5,7	144	6,7	163	7,8	188	9,1	141	8,5
иностранцы	84	4,1	97	4,5	94	4,5	105	5,1	131	7,9
Из них без туберкулеза	658	32,0	736	34,0	570	27,2	471	22,9	262	15,8
в том числе: москвичи	528	25,6	598	27,6	426	20,3	345	16,8	165	9,9
жители иных регионов России	110	5,3	116	5,4	119	5,7	53	2,6	38	2,3
лица БОМЖ	11	0,5	10	0,5	11	0,5	6	0,3	8	0,5
иностранцы	9	0,4	12	0,6	14	0,7	16	0,8	10	0,6
Пролечено больных с МЛУ МБТ	215	15,3	291	20,4	325	21,3	379	23,9	383	27,4
Пролечено больных с ШЛУ МБТ	114	8,1	158	11,1	203	13,3	278	17,5	271	19,4
Пролечено больных с ВИЧ	460	22,3	481	22,2	429	20,5	467	22,7	443	26,7
Из них: ШЛУ МБТ	29	6,3	34	7,1	31	7,2	46	9,9	24	5,4
с МЛУ МБТ	70	15,2	75	15,6	77	17,9	68	14,6	118	26,6
Умерло всего	225	9,9	190	8,1	188	8,2	176	7,9	116	6,5
Умерло без туберкулеза	69	3,2	47	2,1	50	2,3	37	1,8	23	1,4
Умерло с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза	16	0,8	16	0,7	13	0,6	20	1,0	12	0,7
Умерло с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции	71	3,3	64	2,9	65	3,0	54	2,6	38	2,2

следует отметить достигающий 100% охват населения методом компьютерной томографии (КТ) при госпитализации в стационары общей лечебной сети (ОЛС) и в то же время необходимо оценивать возможные причины недостаточной настороженности врачей ОЛС в отношении выявления специфического туберкулезного процесса.

В структуре госпитализированных в стационар пациентов обращает внимание уменьшение лиц из числа постоянного населения г. Москвы и существенное увеличение лиц, приехавших из других регионов России, и иностранных граждан как с туберкулезом органов дыхания, так и с нетуберкулезной патологией.

Особого внимания заслуживает соотношение больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). При сопоставимом числе пациентов, пролеченных в стационаре в период с 2016 по 2020 год по поводу туберкулеза органов дыхания, доля лиц с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ к ПТП возросла с 8,1% (114 чел. из 1401) в 2016 году до 19,4% (271 чел. из 1399) в 2020 году, а доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ возросла за этот же период с 15,3% (215 чел.) до 27,4% (383 чел.). В то же время прирост больных с МЛУ МБТ во многом обусловлен увеличением числа больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Отдельно необходимо отметить снижающиеся показатели летальности – с 9,9% в 2016 году до 6,5% (116 из 1777 чел.) в 2020 году как среди больных в целом, так и в группе пациентов с сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Следует отметить, что достигнутые успехи в работе стационара обусловлены усиленным контролем за ключевыми аспектами работы фтизиатрической службы на стационарном этапе.

Проблема определения оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов в рамках выбора режима химиотерапии остается одним из основных вопросов, решаемых на заседаниях ЦВК. Несмотря на рекомендованные стандартные режимы химиотерапии, сохраняется необходимость назначения индивидуальных режимов химиотерапии. В большинстве случаев поводом для индивидуализации режима химиотерапии является либо распространенный туберкулезный процесс, требующий эмпирического назначения комбинации не менее пяти противотуберкулезных препаратов, либо туберкулезный процесс у лиц пожилого и старческого возраста, когда сопутствующая патология не позволяет назначить стандартные схемы химиотерапии, а также туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией.

Чаще всего в рамках индивидуальных режимов химиотерапии коррекция проводится с включением в стандартные режимы химиотерапии препаратов группы фторхинолонов, что в полной мере соответствует мировым рекомендациям

и тенденциям. В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает вопрос возможных коротких курсов интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза с включением фторхинолонов в стандартные режимы, а также возможным назначением альтернативных противотуберкулезных препаратов в начальные схемы терапии пациентов, в том числе при сохраненной лекарственной чувствительности МБТ. Обоснование индивидуализации режимов химиотерапии требует проведения врачебных консилиумов и подтверждения решения о подборе итоговой схемы химиотерапии на заседании врачебной комиссии и ЦВК [3, 6, 8, 10].

Необходимо отметить особенности работы выездной ЦВК с больными туберкулезом при наличии МЛУ/ШЛУ МБТ. На базе стационара ТКБ № 3 организована работа комиссии в реальном времени с возможностью дистанционного привлечения к работе комиссии врачей-фтизиатров амбулаторного звена для поддержания преемственности в лечении больных. Формирование режима лечения больного с МЛУ/ШЛУ МБТ в условиях коморбидных состояний является ключевым аспектом работы ЦВК. Длительные схемы лечения с включением резервных и альтернативных противотуберкулезных препаратов требуют особого внимания и регулярной комплексной оценки динамики лечения.

Несмотря на сохраняющуюся тенденцию к снижению эпидемиологических показателей по туберкулезу в г. Москве, вопрос своевременной диагностики туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией остается крайне актуальным. Вместе с тем проблема дифференциального диагноза в условиях нескольких сочетанных инфекционных процессов в легочной ткани на фоне иммунодефицита крайне сложна. Именно для этой группы пациентов в настоящее время сохранены рекомендации по раннему назначению противотуберкулезных препаратов, проведению тест-терапии. С учетом трудностей оценки рисков лекарственных взаимодействий в условиях полихимиотерапии ВИЧ-инфекции и туберкулезного процесса многие пациенты требуют индивидуального подхода в назначении химиотерапии.

Клинический пример 1.

Пациент Б., мужчина 54 лет, москвич, изменения в легких выявлены при обращении в приемное отделение городской больницы с жалобами на отек и наличие свищевых ходов со скудным слизисто-гнойным отделяемым правой кисти. Не работает. Курильщик, индекс курящего человека (ИКЧ) – 40 пачка/лет, злоупотребляет алкоголем. Аллергоанамнез не отягощен. Считает себя больным около полугода, когда упал на улице с опорой на правую руку, после чего отметил появление болезненности в правом лучезапястном суставе. Обратился к врачу, однако обследование не завершил. Около двух месяцев назад отметил появление и нарастание отека правой

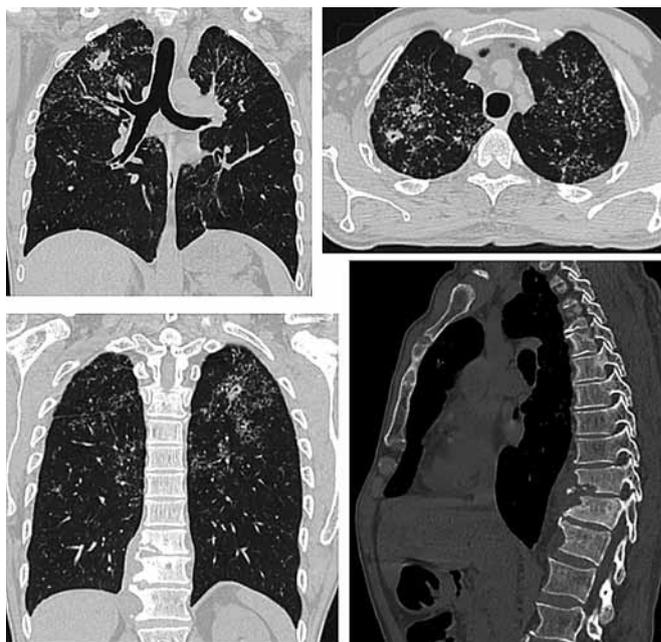


Рис. 2. Клинический пример 1. КТ ОГК и грудного отдела позвоночника пациента Б. при поступлении в туберкулезный стационар



Рис. 3. Клинический пример 1. Кисть пациента Б. – деформация суставов, отек



Рис. 4. Клинический пример 1. КТ кисти пациента Б. при поступлении

кисти, повторно обратился ко врачу, назначены антибактериальные препараты широкого спектра действия – амоксициллина клавуланат. Эффекта от лечения не последовало, отек нарастал, появились свищи с отделяемым, что и послужило поводом для обращения за помощью в стационар ОЛС. При обследовании при КТ ОГК (рис. 2) выявлены диссеминированный процесс в легких, наличие полостей распада. Заподозрен диссеминированный туберкулез легких. Проверочную флюорографию последний раз проходил более 10 лет назад. Пациент был направлен в туберкулезный стационар для дообследования.

При поступлении в ТКБ № 3 состояние пациента удовлетворительное, жалобы на отек и слабость в правой кисти, боль в поясничном отделе позвоночника, редкий кашель со скудной слизистой мокротой, пониженного питания, индекс массы тела (ИМТ) = 24,5 кг/м², физикальный осмотр не выявил значимых отклонений.

Status localis: правая кисть деформирована, отечна, на тыльной поверхности правой кисти определяются объемные образования с проекции основания 2- и 5-пальцев по тыльной поверхности и в области правого лучезапястного сустава, флюктуируют (рис. 3). Пальпация болезненна.

При поступлении в стационар пациенту проведено комплексное обследование. Выполнена КТ правой кисти (рис. 4), диагностическая пункция абсцесса правой кисти, получено гнойно-геморрагическое отделяемое. При исследовании материала смыва с бронхов, полученного при фибробронхоскопии (ФБС) КУМ/МБТ не обнаружены (визуальный осмотр не выявил патологии). В пунктате абсцесса кисти выявлены кислотоустойчивые бактерии (КУБ) и ДНК МБТ, чувствительность к рифампицину сохранена («GeneXPert»).

Установлен **клинический диагноз** генерализованного туберкулеза: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада; МБТ-. Туберкулезный спондилит Th 10-11 с паравертебральным абсцессом. Остеомиелит костей правого предплечья, запястья и пястья туберкулезной этиологии, свищевая форма; МБТ+. А19.1.

Начато лечение в рамках I режима химиотерапии с добавлением к препаратам первого ряда левофлоксацина (Н 0,6, R 0,6, Z 1,5, E 1,6, Lev 1,0). Произведена иммобилизация правой кисти гипсовой лангетой.

Представлен клинический пример генерализованного туберкулеза у пациента без ВИЧ-инфекции с редкой локализацией поражения костно-суставного аппарата – лучезапястного сустава и костей пястья.

Клинический пример 2.

Пациент А., 27 лет, гражданин Республики Йемен, обучающийся в университете в г. Москве (студент магистратуры первого года обучения). Ранее туберкулезом легких не болел. Контакт с больными туберкулезом отрицает. В Москве проживает в общежитии в течение последних пяти лет.

Флюорография ежегодно – на дообследование не вызвали. Ухудшение состояния в течение пяти месяцев, когда появились боли в животе, рвота. Обследован в ОЛС: функциональное расстройство кишечника. На рентгенограмме легких инфильтративных и очаговых изменений в легких не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП): признаки диффузных изменений поджелудочной железы. Состояние ухудшалось – появились боли в грудной клетке, усиливающиеся при глубоком дыхании, отмечено снижение веса на 14 кг за последние

пять месяцев, боли в животе прогрессирующего, ноющего характера.

Обследован амбулаторно: выявлены изменения в легких. Направлен в учреждение ОЛС, заподозрено образование плевры слева. Левосторонний гидроторакс. Асцит. После выписки рекомендована консультация онколога, фтизиатра.

Обследовался в филиале ГБУЗ МНПЦБТ: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – папула 21 мм, в мокроте КУМ не обнаружены. Направлен в ТКБ № 3 для дообследования и уточнения диагноза. Диагноз при направлении: очаговый туберкулез верхней доли левого легкого, фаза инфильтрации; МБТ. Левосторонний туберкулезный плеврит. Туберкулезный асцит.

При дообследовании: в мокроте, кале, моче КУМ не обнаружены. В биохимическом анализе крови: С-реактивный белок – 46,2 мг/л, щелочная фосфатаза – 82 ЕД/л, АЛТ –19 ЕД/л, АСТ – 27 ЕД/л, общий билирубин – 10,4 ммоль/л, креатинин – 72 мкмоль/л, сахар крови – 4,6 ммоль/л, железо сыворотки – 3,2, общий белок – 72 г/л, альбумин – 25 г/л, мочевины – 2,2 ммоль/л. В клиническом анализе крови гемоглобин – 118 г/л, эритроциты – $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/ч, формула крови не изменена. Антитела к ВИЧ не обнаружены. Тест T-SPOT.TB – положительный. КТ ОГК от 10.09.2020 г. (рис. 5): в S_{1-2} левого легкого парамедиастинально, в S_3 субплеврально – единичные фокусы уплотнения легочной ткани размером до 12 мм. Вокруг фокуса в S_{1-2} несколько очагов разных размеров. В S_3 левого легкого плевропюльмональная спайка. Определяются неравномерные локальные участки утолщения костальной плевры слева до 14 мм. В левом синусе плевральные наслоения. КТ органов брюшной и грудной полости, малого таза с внутривенным контрастным усилением: картина мезотелиомы плевры слева. Лимфаденопатия ворот печени. Минимальный асцит.

УЗИ ОБП от 16.09.2020 г.: гепатомегалия; диффузно-очаговые изменения печени; в правой доле печени участок повышенной эхогенности до 12,5 мм, подкапсульно участки сниженной эхогенности с ровными контурами, в левой доле – $41 \times 12 \times 21$ мм, в правой доле – 27×9 мм.

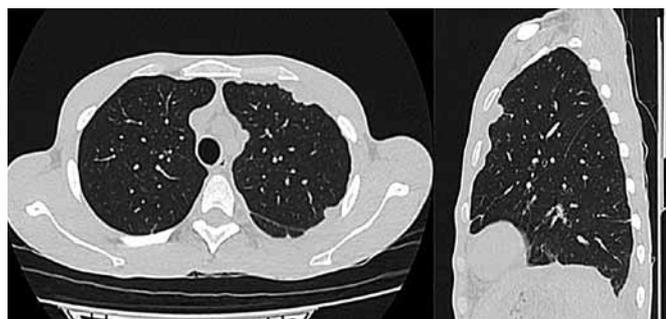


Рис. 5. Клинический пример 2. Субплевральные участки уплотнения округлой формы в левом легком по данным КТ ОГК пациента А. при поступлении в стационар

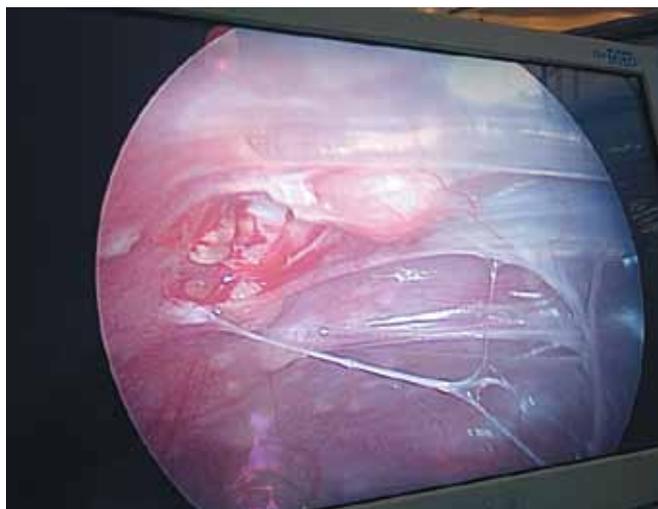


Рис. 6. Клинический пример 2. Видеоторакокопическая картина поражения легкого у больного А.

С целью верификации диагноза выполнена диагностическая видеоторакокопия. При ревизии плевральной полости выявлены субтотальные плевральные сращения, небольшое количество серозного экссудата, на париетальной плевре по передней поверхности грудной стенки множество плотных конгломератных шарообразных образований до 0,8 см, множественные бугорки размером 1–2 мм вокруг (рис. 6).

При гистологическом исследовании биоптата: морфологическая картина соответствует гранулематозному воспалению, наиболее характерному для туберкулеза, подострый процесс – множественные фрагменты париетальной плевры с многочисленными эпителиоидноклеточными гранулами разной степени давности, расположенными отдельно и группами, с тенденцией к слиянию; в биопсийном материале выявлена ДНК МБТ.

Диагноз туберкулеза подтвержден гистологически. Продолжено лечение по индивидуализированному III режиму химиотерапии с включением левофлоксацина.

Следует обратить внимание на определенные общие черты в приведенных клинических примерах, отметить крайне длительные сроки обследования пациентов в учреждениях общей лечебной сети. В описанных клинических примерах срок установления подозрения на туберкулезный процесс от первичного обращения пациента с жалобами составлял от 3 до 6 месяцев. На конкретных примерах показана клиническая картина генерализованного туберкулезного процесса без явного предрасполагающего фактора иммунодефицита. Диагностика туберкулезного процесса была затруднена у всех пациентов ввиду нетипичных клинических и рентгенологических проявлений заболевания, отсутствия бактериовыделения и необходимости назначения противотуберкулезных препаратов до морфологической верификации процесса с учетом его распространенности и длительности заболевания.

Заключение

Проведенный анализ и приведенные клинические примеры наглядно демонстрируют контролируемую, вспомогательную и обучающую роли выездной ЦВК, в то время как анализ

работы ГБУЗ ТКБ 3 ДЗМ убеждает в том, что внедрение централизованного контроля привело к снижению частоты гипогипердиагностики туберкулеза, способствовало унификации диагностических алгоритмов.

Литература

1. Греймер М.С., Гинзбург З.И., Стрелетова Т.И. и др. Организация комплексного централизованного контроля за качеством обследования и лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 1984. – № 5 – С. 18-22.
2. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109.
3. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951.
4. Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии в медицинской организации: приказ Минздравсоцразвития России от 05 мая 2012 г. № 502н.
5. Осинковский Д.Ф., Чернецкий В.Д. Совершенствование работы ЦВКК в современных условиях // X всесоюзный съезд фтизиатров: Тезисы докладов. – Киев. – 1986. – С. 179-180.
6. Противотуберкулезная работа в городе Москве, 2019 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2020. – 240 с.
7. Рудой Н.М., Либенсон А.С., Моделевский Б.Ш. Эффективность централизованного контроля за эффективностью деструктивного контроля легких у впервые выявленных больных и их лечением // Проблемы туберкулеза. – 1985. – № 2. – С. 8-11.
8. Тестов В.В., Стерликов С.А., Васильева И.А., Сидорова И.А., Михайлова Ю.В. Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 11. – С. 6-11.
9. Шилова М.В. Достоверность статистических показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза // Туберкулез и экология. – 1996. – № 1 – С. 31-33.
10. Furin J., Cox H., Pai M. Tuberculosis // Lancet. – 2019. – N. 393. – P. 1642-1656. [Электронный ресурс] URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30308-3). (Дата обращения 01.04.2021).

Сведения об авторах

Кочеткова Елена Яковлевна – врач-фтизиатр ГБУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 имени проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения г. Москвы», доктор медицинских наук

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

Тел. +7 (910) 443-70-79

e-mail: Elena_kochetkova1953@mail.ru

Данилова Ирина Давидовна – ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (915) 366-31-26

e-mail: i.danilova52@mail.ru

Деменов Игорь Николаевич – заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 имени проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения г. Москвы»

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

Тел. +7 (495) 571-31-81

e-mail: lg.din@yandex.ru

Петрова Лидия Егоровна – заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 имени проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения г. Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (495) 571-24-14

e-mail: PetrovaLE1@zdraw.mos.ru

Шибанов Алексей Михайлович – заведующий диагностическим отделением, врач-фтизиатр ГБУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 имени проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения г. Москвы», ассистент кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (495) 571-24-30, +7 (916) 141-65-29

e-mail: shiblo@mail.ru

ТУБЕРКУЛЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ВЗРОСЛЫХ – ПРОЯВЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ИЛИ ВТОРИЧНОГО ПЕРИОДА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ?

М.Н. Решетников, М.В. Калинина

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

TUBERCULOSIS OF PERIPHERAL LYMPH NODES – MANIFESTATION OF FIRST OR SECOND PERIOD OF TB-INFECTION?

M.N. Reshetnikov, M.V. Kalinina

На основании анализа динамики развития заболевания и клинической ситуации у двух пациентов с туберкулезом периферических лимфатических узлов рассмотрены возможные патогенетические механизмы развития данной внелегочной формы туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, периферические лимфатические узлы, патогенез

Government Healthcare Department, Moscow, Russia

The article describes case history of two patients with tuberculosis of peripheral lymph nodes, possible pathogenetic mechanisms for this extrapulmonary form of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, peripheral lymph nodes, pathogenesis

Туберкулез периферических лимфатических узлов, являясь одной из форм внелегочного туберкулеза, может быть проявлением первичного или вторичного периодов туберкулезной инфекции. Первичный период туберкулезной инфекции начинается с момента первого проникновения микобактерии туберкулеза (МБТ) в организм и заканчивается формированием противотуберкулезного иммунитета (без развития заболевания) или включает течение первичного туберкулеза в виде клинической формы.

У пациентов без ВИЧ-инфекции в большинстве случаев туберкулез периферических лимфатических узлов по своему генезу относится к первичному периоду туберкулеза и может быть единственным его проявлением. В этом случае заболевание развивается чаще у детей и людей молодого возраста, впервые встретившихся с микобактериальной инфекцией. Отличительной особенностью первичного туберкулеза является преимущественное поражение лимфатических узлов, течение заболевания на фоне высокой сенсбилизации организма, что проявляется гиперергическими туберкулиновыми пробами. При прогрессировании происходит лимфогематогенное распространение туберкулезного процесса с поражением других органов.

Из всех лимфатических узлов чаще всего туберкулезом поражаются шейные лимфатические узлы. Это связано с наиболее частым воздушно-капельным путем внедрения микобактерии – через рот и верхние дыхательные пути, для которых шейные лимфатические узлы являются регионарными [4]. Возбудителем чаще является человеческий тип МБТ [4, 5]. Красочно механизм первичного поражения описал Calmette

в 1928 году: «Бацилла, захваченная лейкоцитом, более или менее долго циркулирует в нем, пока он ее не выбросит или не погибнет, будучи отравлен ее секретом. Тогда освободившаяся от лейкоцита палочка обычно захватывается большими мононуклеарами. Проходит время, и этот мононуклеар переносит то же отравление секретом размножающейся в нем палочки». При недостаточности защитных сил «трагедия» развивается в регионарных к месту внедрения лимфатических узлах: «лейкоцит, задушенный бациллой, останавливается в синусе узла и в нем погибает» (Calmette) [6-8]. Процесс начинается с формирования туберкулезных гранулем (пролиферативной стадии), переходит в казеозную, далее – в абсцедирующую и свищевую [1].

Однако туберкулез периферических лимфатических узлов может быть и проявлением вторичного туберкулеза: либо в результате эндогенной реактивации очагов любой локализации, сформировавшихся в исходе первичного периода, либо при экзогенном инфицировании – при низкой сопротивляемости организма, снижении клеточных механизмов иммунной защиты [2].

Традиционно реинфекция определяется как новое экзогенное заражение организма, который полностью излечился и утратил «иммунологическую» память о перенесенной инфекции. У людей старшего возраста, перенесших туберкулез в далеком прошлом, поступление в организм микобактерий извне или находящихся в кальцинатах, вследствие возрастной деминерализации, воспринимается организмом как «первая» встреча с инфекцией, и течение туберкулеза приобретает черты первичного [3, 6].

Иллюстрацией может служить следующее клиническое наблюдение: пациентка 79 лет поступила в туберкулезное хирургическое отделение Клиники № 2 ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом 19.12.2019. Из анамнеза: родилась в Китае в 1940 году, до 1947 года проживала с родителями в Китае. Туберкулезом не болела, проживает в Москве. В 2015 году после смерти дочери от опухолевого процесса появились головокружения, стала часто падать, была травма левой молочной железы. 16.03.2015 выполнена операция мастэктомии слева по поводу организуемой гематомы. После травмы появились и сохранялись сильные боли в позвоночнике.

Увеличение лимфатических узлов шеи с 2017 года. Вскрытие лимфаденита шеи в 2017 году без гистологического исследования. С мая 2019 года вновь увеличение лимфатических узлов надключичной области и шеи слева. 02.06.2019 года – вскрытие лимфаденита шеи в городской клинической больнице. В послеоперационном периоде сохранялись свищ и рана на шее в зоне надключичной области слева. 25.07.2019 года повторное вскрытие «флегмоны левой подчелюстной области». Состояние ухудшалось, повысилась температура тела. 22.10.2019 вновь была госпитализирована в городскую клиническую больницу с диагнозом: Абсцедирующий лимфаденит надключичной области – выполнялись перевязки. В 2019 году еще четыре раза госпитализирована в городскую клиническую больницу – выполнялось до вскрытия абсцесса. При КТ головного мозга 25.10.2019 выявлены изменения, расцененные как менигиома? гематома? лобной области слева, гигрома левой гемисферы (по описанию КТ) и как «внутричерепное объемное образование» по заключению нейрохирурга.

Было проведено вскрытие абсцесса надключичной зоны 25.10.2019. Впервые с 2017 года материал был отправлен на гистологическое исследование. Заключение гистологического исследования операционного материала: гранулематозно-некротический лимфаденит с периаденитом, поражением кожи и мягких тканей, соответствующий туберкулезу в фазе выраженного прогрессирования. Препараты пересмотрены в патоморфологическом отделении ИКБ № 2 – диагноз подтвержден. В операционном материале обнаружены КУМ и ДНК МБТ. 08.11.2019 выполнена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), проба оказалась гиперергической – папула 15 мм.

Поступила в туберкулезное хирургическое отделение Клиники № 2 19.12.2019 с жалобами на слабость, головные боли, на эпизоды головокружений, эпизоды потери сознания, боли в позвоночнике, наличие раны в области надключичной зоны и нижней трети шеи слева. Объективно: масса тела – 77 кг. Гиперстенической конституции. Кожа бледная, дряблая, тургор снижен. Полуптоз века справа, некоторая асимметрия лица. Рубец ниже мочки уха слева, в левой подчелюстной области – обширная инфицированная рана после ранее иссеченных

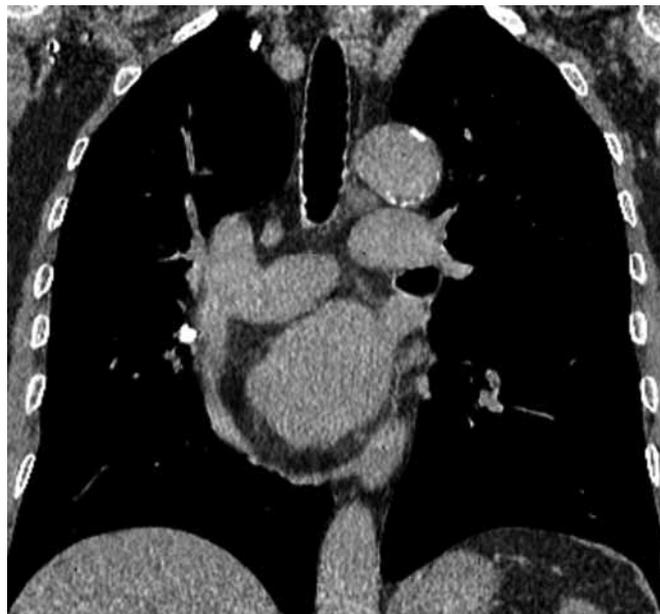


Рис. 1. КТ грудной клетки. Кальцинаты внутригрудных лимфатических узлов



Рис. 2. КТ грудной клетки. Кальцинаты внутригрудных лимфатических узлов

лимфатических узлов размером 4,0 × 3,0 см с инфильтрированными краями и скудным слизисто-гнойным отделяемым. Отсутствует левая молочная железа, рубец на передней грудной стенке. Рубец в нижней части живота после надвлагалищной ампутации матки без придатков в 1988 году по поводу миомы. В позе Ромберга пошатывается.

При КТ грудной клетки определялись кальцинаты внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной, бифуркационной и бронхопульмональной групп справа (рис. 1, 2) фиброз, плотные очаги и кальцинаты С₂ правого легкого и С₁₋₂ левого легкого (рис. 3).

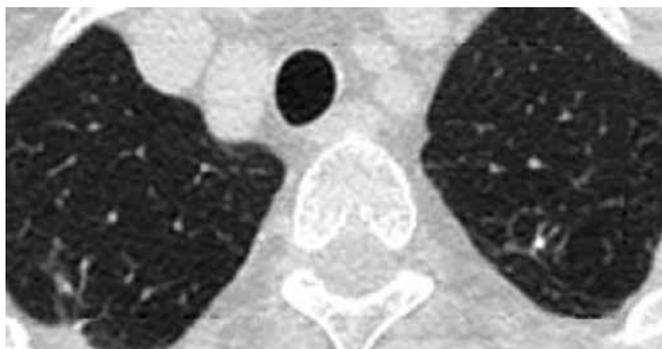


Рис. 3. КТ грудной клетки. Фиброз, плотные очаги и кальцинаты S_2 правого легкого и $S_{1,2}$ левого легкого

При КТ головы и шеи определялись картина подострой субдуральной гематомы слева с предположительным сроком давности 1–2 недели, два гиперваскулярных очага в затылочной доле левой гемисферы и в левой ножке мозжечка, увеличение периферических лимфатических узлов подчелюстных и шейных с периферическим типом контрастирования (рис. 4).

Результаты исследования лекарственной чувствительности МБТ из раны молекулярно-генетическим и культуральным методами подтвердили наличие чувствительности ко всем противотуберкулезным препаратам. Несмотря на это, формирование схемы лечения было затруднено в связи с тем, что у больной имелись противопоказания к назначению большинства противотуберкулезных препаратов (к изониазиду, цикloserину, фторхинолонам – по заключению невролога, к этамбутолу – по заключению окулиста, к аминогликозидам – по заключению оториноларинголога). Назначение пиразинамида и фторхинолонов было лимитировано наличием у больной выраженных болей в позвоночнике после множественных травм. В связи с наличием обширной инфицированной раны, противопоказаний к назначению основных противотуберкулезных препаратов в схему лечения были включены эртапенем 1,0 в/м, амоксиклав 0,625 × 3 раза и рифампицин с дозы 0,15. На прием рифампицина в дозе 0,15 появилась тошнота,



Рис. 4. КТ шеи. Увеличенные лимфатические узлы с периферическим типом контрастирования

рифампицин был отмен и назначены рифабутин 0,15, с хорошей переносимостью и в дальнейшем – с повышением дозы до 0,3 в сутки, метронидазол, пробиотики.

В течение января и февраля 2020 года отмечалась положительная динамика в состоянии больной: уменьшение слабости, частоты головокружений, за период пребывания в стационаре не было падений, в подчелюстной области отмечалось уменьшение размеров лимфатических узлов, прекращение отторжения казеозных масс, заживление раны. При КТ головы и шеи 03.02.2020 отмечена положительная динамика. Лечение продолжено в прежнем объеме. 09.04.2020 выполнено КТ головы, шеи: в динамике, в сравнении с КТ от 03.02.2020, отмечалось полное рассасывание субдуральной гематомы слева и гиперваскулярных очагов вещества мозга, значительное уменьшение размеров и количества видимых ранее периферических (шейных и подчелюстных) лимфатических узлов слева с сохранением неоднородности их структуры (рис. 5).

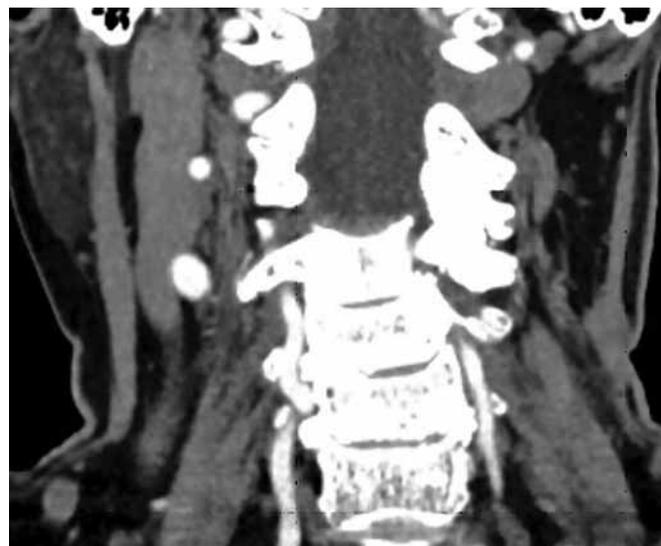


Рис. 5. КТ шеи. Уменьшение размеров и количества видимых ранее периферических (шейных и подчелюстных) лимфатических узлов слева, однако структура сохраняющихся единичных неувеличенных лимфатических узлов по-прежнему неоднородна

Заключение. У больной 79 лет, страдающей цереброваскулярной болезнью, хронической ишемией головного мозга, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, гипертонической болезнью, с предполагаемым «внутричерепным объемным образованием» по заключению нейрохирурга, видимо, с 2017 года протекал туберкулез периферических лимфатических узлов, подтвержденный гистологически только осенью 2019 года. Поражение центральной нервной системы (гиперваскулярные очаги в затылочной доле левой гемисферы, в левой ножке мозжечка) также можно расценивать как специфическое, поскольку на фоне проведения противотуберкулезной терапии произошло их полное рассасывание. Частые головокружения с «падениями» с 2015 года предположительно

можно связать и с пароксизмами фибрилляции предсердий, и с формированием зоны специфического воспаления в центральной нервной системе.

За весь период лечения больной в стационаре «падений» не было, пароксизмов фибрилляции предсердий не было, при КТ через 4 месяца констатировано полное рассасывание субдуральной гематомы слева. Хотя набор противотуберкулезных препаратов был минимальным, оказался достаточным для достижения положительного клинического эффекта.

Предположительно патогенез туберкулеза у пациентки можно представить следующим образом: в детстве, возможно, в период пребывания в Китае, перенесла первичный туберкулез, свидетельством чего являются кальцинаты внутригрудных лимфатических узлов, плотные очаги и кальцинаты S_2 правого легкого и $S_{1,2}$ левого легкого (очаги Симона). Лечение не проводилось, у здоровой девочки наступило спонтанное излечение с формированием кальцинатов внутригрудных лимфатических узлов и очагов Симона, и в течение почти всей жизни, до 75-летнего возраста, проблем с туберкулезной инфекцией не было.

Возраст и тяжелый стресс (болезнь и смерть дочери), операция мастэктомии по поводу гематомы молочной железы способствовали снижению иммунитета, активации эндогенной туберкулезной инфекции или попаданию экзогенной инфекции в организм. Но на фоне «стирания» иммунологической памяти о туберкулезе инфекция воспринята организмом пациентки как первая встреча с микобактериальной инфекцией и приобрела все черты первичного туберкулеза: поражение преимущественно лимфатической системы, высокая сенсibilизация организма (гиперергическая проба с АТР), склонность к лимфогематогенному распространению. Еще одним подтверждением этого предположения является факт «интактности» очагов Симона, которые чаще всего являются источником инфекции при развитии вторичного туберкулеза.

Другие патогенетические механизмы развития туберкулеза периферических лимфатических узлов имели место у пациента 47 лет, поступившего в туберкулезное хирургическое отделение Клиники № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом 26.12.2020. Из анамнеза: у больного синдром Жильбера. В семье – супруга и двое взрослых детей, больных туберкулезом нет. Со слов больного, в детстве в связи с «виражом туберкулиновых проб» обследовался в противотуберкулезном диспансере, противотуберкулезные препараты не назначали. В течение 20 лет работает санитаром в Бюро судмедэкспертизы, где были возможны контакты с туберкулезной инфекцией. Дважды в год обследуется с проведением пробы с АТР и лучевого обследования грудной клетки. В 2006 году в связи с положительной туберкулиновой пробой был назначен изониазид 0,6 в сутки, принимал в течение 6 месяцев с неудовлетворительной переносимостью: головокружения, тошнота. В последующие годы,

со слов больного, диаметр реакции при проведении туберкулиновой пробы уменьшался. В последние два года – проба с АТР: 28.05.2018 – отрицательная, 07.06.2019 – папула 7 мм; с 05.08.2019 – прием фтизопирама 3 табл. – 90 доз; проба с АТР 03.12.2019 – папула 7 мм. При лучевых исследованиях органов грудной клетки: КТ: 30.08.2019 единичные кальцинаты $S_{1,2}$ левого и S_8 правого легкого размерами 0,2 см. При ФГ 11.02.2020 и 13.05.2020 – без патологии.

Со слов пациента, 3 августа 2020 года при вскрытии сгнившего трупа была травма мягких тканей 4-го пальца левой кисти. На наличие микобактериальной инфекции труп не обследован. После травмы пациент листок нетрудоспособности не оформлял, продолжал работать, наблюдался у хирурга поликлиники по месту жительства, в течение 10 дней принимал антибиотики широкого спектра действия.

Ровно через 2 месяца после травмы – 03 октября 2020 года – повысилась температура до высоких цифр, был обследован на наличие коронавирусной инфекции – мазок ПЦР был отрицательным. Состояние ухудшалось, сохранялась лихорадка, отметил увеличение лимфатических узлов подмышечной области слева, отек. С 13.10.2020 по 03.11.2020 – лечение в городской клинической больнице с диагнозом: Лимфаденит левой подмышечной области. Внебольничная левосторонняя

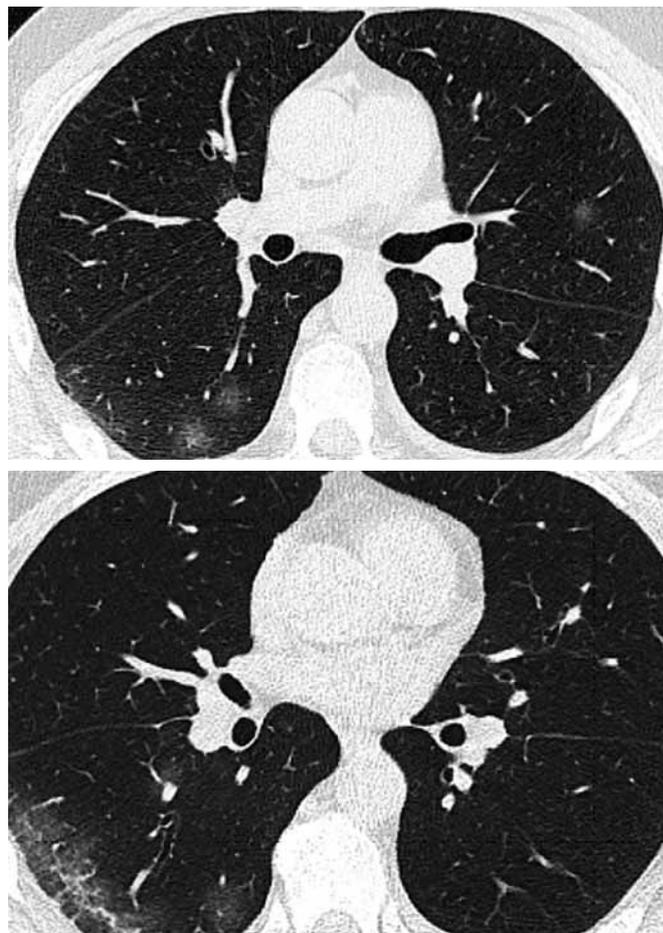


Рис. 6-7. КТ грудной клетки: признаки вирусной пневмонии



Рис. 8. КТ грудной клетки: затемнение в C_{10} нижней доли левого легкого, левосторонний гидроторакс



Рис. 9. КТ грудной клетки: увеличенный подмышечный лимфатический узел слева

пневмония. Левосторонний малый гидроторакс. Проводилась плевральная пункция, жидкость была расценена как транссудат. При КТ 22.10.2020 определялись затемнение в C_{10} нижней доли левого легкого, левосторонний гидроторакс, признаки вирусной пневмонии в правом легком и в верхней доле левого легкого (рис. 6–8), увеличенный подмышечный лимфатический узел слева (рис. 9).

На фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия температура снизилась. Клинических проявлений поражения легочной ткани и плевры у пациента не было. С диагнозом коронавирусной инфекции, двусторонней вирусной пневмонии был выписан на амбулаторное лечение 03.11.2020. Амбулаторно никаких препаратов не принимал. Сохранялись увеличение лимфатических узлов подмышечной зоны, отек левой руки, ограничение движений. Поступил повторно в городскую клиническую больницу 09.12.2020 с диагнозом: Абсцесс левой подмышечной области. При КТ грудной клетки отмечена положительная динамика в виде рассасывания воспалительных изменений в обоих легких, сохранялось увеличение лимфатических узлов подмышечной области слева (рис. 10).

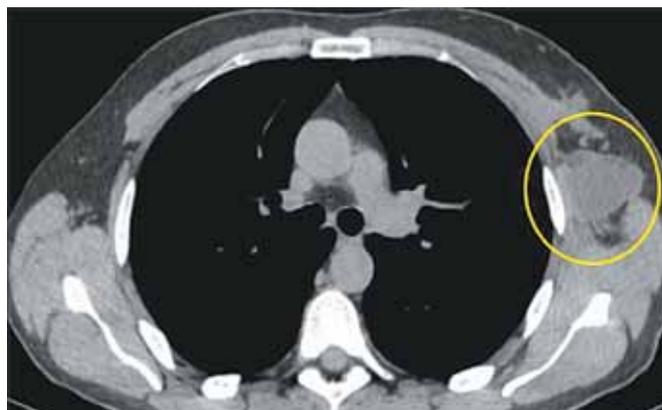


Рис. 10. КТ грудной клетки: увеличенный подмышечный лимфатический узел слева

09.12.2020 абсцесс подмышечной области был вскрыт. 15.12.2020 при обработке раны подмышечной области был взят материал для гистологического исследования. При гистологическом исследовании обнаружены фрагменты некротизированной и фиброзной ткани, фрагменты фиброзной и грануляционной ткани с признаками хронического активного гранулематозного воспаления, с участками многоядерных гигантских клеток, характерными для туберкулеза.

26.12.2020 был переведен в туберкулезное хирургическое отделение Клиники № 2. Жалобы при поступлении: на боли в подмышечной области слева, ограничение движений в левом плечевом суставе. Рост: 185 см. Масса тела: 75 кг. Объективно: в левой подмышечной области и в зоне левой половины грудной клетки 3 послеоперационные раны, одна из которых после пункции, с наложенным швом. Две раны – длиной 2–2,5 см, с ровными краями, с гнойным отделяемым. Грудная клетка правильной формы, аускультативно дыхание: везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. В материале из раны: ДНК МБТ и КУМ не обнаружены.

При КТ 26.12.2020: фиброз и единичные кальцинаты C_{1-2} , C_6 левого легкого. Послеоперационные изменения левой подмышечной области (рис. 11–14).

Проба с АТР от 12.01.2021 – папула 21 мм. Результаты гистологического исследования материала, полученного из подмышечной зоны 15.12.2020, при пересмотре в патоморфологическом отделении ИКБ № 2: гранулематозно-некротическое воспаление мягких тканей (фиброзной ткани и жировой клетчатки) может соответствовать микобактериальному поражению (активный процесс), возможно, туберкулезный периаденит. Лимфатические узлы с изменениями реактивного характера с преобладанием стертости фолликулярной структуры и макрофагальной реакции синусов. Материал из парафинового блока направлен на ПЦР-исследование для выявления ДНК МБТ. ДНК МБТ в материале не обнаружены.

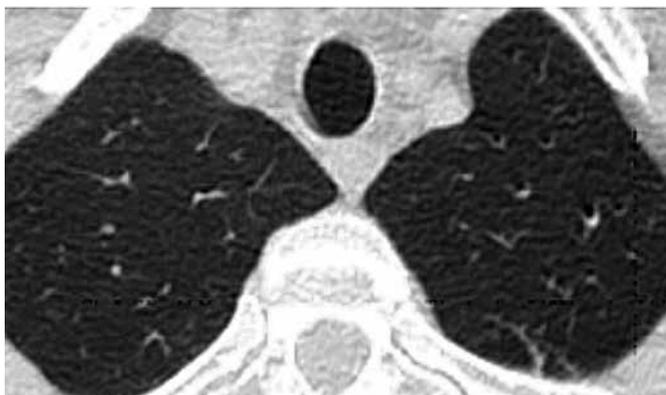


Рис. 11. КТ грудной клетки: фиброз и единичные кальцинаты C_{1-2} левого легкого



Рис. 12. КТ грудной клетки: фиброз и единичные кальцинаты C_{1-2} , C_6 левого легкого

Решением заседания подкомиссии ЦВК ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по диагностике и лечению туберкулеза сотрудников медицинских, аптечных организаций государственной системы здравоохранения, учащихся и сотрудников медицинских образовательных учреждений города Москвы подтвержден диагноз внелегочного туберкулеза: туберкулез периферических лимфатических узлов и мягких тканей левой подмышечной области, свищевая форма.

С 29 декабря 2020 года начато лечение канамицином 1,0 и левофлоксацином 0,5 × 2 раза. На фоне проводимого лечения отмечались уменьшение размеров ран в подмышечной области, с 15.01.2021 в схему лечения введены изониазид 0,3 × 2 раза и этамбутол 1,6. К 3 февраля 2021 года раны в левой подмышечной области полностью эпителизировались. Пациент был выписан для продолжения лечения под наблюдение филиала МНПЦ.

Заключение. Развитие туберкулеза периферических лимфатических узлов с поражением подмышечной группы у больного может быть объяснено и связано со следующими патогенетическими механизмами: пациент был инфицирован микобактериями туберкулеза в детском возрасте, о чем свидетельствует информация о положительных пробах и

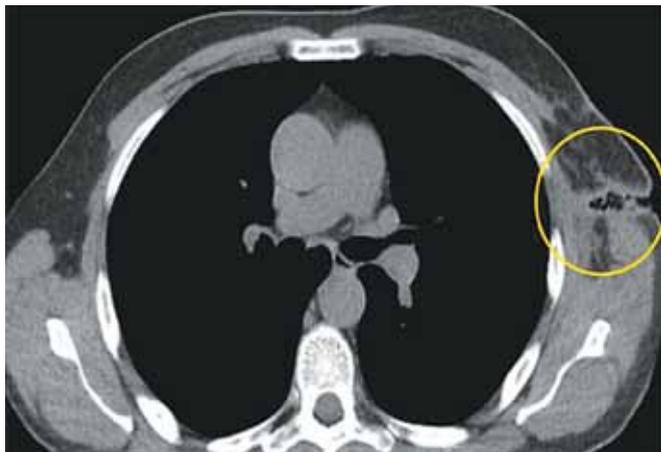


Рис. 13. КТ грудной клетки: послеоперационные изменения левой подмышечной области



Рис. 14. КТ грудной клетки: послеоперационные изменения левой подмышечной области

о наблюдении в ПТД. Определяющиеся при КТ единичные мелкие (0,2 см) кальцинаты в типичных для локализации туберкулеза зонах (C_{1-2} , C_6 левого легкого) могут расцениваться как остаточные изменения перенесенной локальной формы туберкулеза легких, спонтанно излеченной.

После курса приема изониазида в 33-летнем возрасте, со слов пациента, в 2006 году была «положительная» динамика со стороны туберкулиновых проб в виде их уменьшения и отрицательной реакции на пробу с АТР в 2018 году. С 2019 года появление положительной реакции на пробу с АТР (папула 7 мм) при отсутствии клинических проявлений и признаков локальной формы туберкулеза свидетельствует о латентной туберкулезной инфекции, после курса приема фтизопирама (90 доз) через 6 месяцев сохранялась положительная реакция на пробу с АТР – папула 7 мм.

Предположительно определяются 2 варианта развития туберкулеза: первый – развитие туберкулеза подмышечных лимфатических узлов может быть связано с активацией микобактерии, обусловившей течение латентной туберкулезной инфекции с 2019 года. В таком случае поражение подмышечной зоны слева объясняется снижением «местного иммунитета» вследствие течения неспецифического воспалительного процесса (инфицированная рана) пальца кисти левой руки.

Манифестация болезни произошла в зоне, «наиболее страдающей». Второй – предположительно этиопатогенетическим механизмом можно рассматривать внедрение микобактериальной инфекции в рану пальца левой кисти при вскрытии трупа 3 августа 2020 года. Лечение и купирование «местного ответа» неспецифическими антибактериальными препаратами позволило попавшей в ткани пальца МБТ с током лимфы транспортироваться в подмышечную зону. Манифестация заболевания произошла через 2 месяца от момента заражения с появления лихорадки и болей в подмышечной зоне слева, с реактивным ответом со стороны плевры слева.

Коронавирусная инфекция, диагностированная у больного в октябре 2020 года, с клиникой поражения подмышечной зоны при отсутствии клинических проявлений поражения легких и плевры (и при наличии этих изменений при КТ), могла способствовать активации туберкулеза – микобактерии,

обусловившей течение латентной туберкулезной инфекции и/или возбудителя, предположительно попавшего в организм при инфицированной травме пальца левой руки. Несмотря на имевшуюся, видимо, «иммунологическую память», развитие болезни протекало с чертами «первичного туберкулеза» – с поражением лимфатической системы и на фоне высокой сенсibilизации (гиперергической пробы с АТР).

В отличие от первой пациентки, течение туберкулеза у которой продолжалось до уточнения диагноза более 2 лет, у второго больного полное замещение подмышечных лимфатических узлов казеозными массами произошло не более чем за 3 месяца. Казеозные массы были удалены при вскрытии абсцесса 09.12.2020, а материал для гистологического исследования был взят только 15.12.2020 при обработке раны подмышечной области, чем объясняется присутствие в препаратах в основном фиброзной ткани и жировой клетчатки.

Литература

1. Внегочный туберкулез: рук-во для врачей / Под ред. А.В. Васильева. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
2. Нездатный М.М., Талантов В.А., Якунова О.А., Буткарев И.Н. Данные иммунологического и морфологического исследований у больных туберкулезом периферических лимфатических узлов // Проблемы туберкулеза. – 1982. – № 4. – С. 59-62.
3. Струков А.И. Формы туберкулеза в морфологическом освещении. – М., 1948.
4. Туберкулез. Руководство для врачей / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – С. 283, 286, 431-38.
5. Уманский И.И. Результаты бактериологического и биологического исследования пораженных туберкулезом наружных лимфатических узлов у взрослых // Проблемы туберкулеза. – 1957. – № 3. – С. 106-107.
6. Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. – Л.: Медицина, 1973.
7. Calmette. Les éléments filtrables du virus tuberculeux // Bull. Inst. Pasteur, 1928, 26, 6.
8. Calmette. L'infection bacillare et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. – Paris, 1928.

Сведения об авторах

Решетников Михаил Николаевич – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (910) 481-62-07

e-mail: ReshetnikovMN@zdrav.mos.ru

Калинина Марина Валерьевна – врач-фтизиатр туберкулезного хирургического отделения Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник

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

Тел. +7 (916) 162-86-22

e-mail: marina-kalynina@yandex.ru

ГРУППЫ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ПНЕВМОМИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: ПРОТОКОЛ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.Б. Кулько

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

GROUPS OF PATHOGENS THAT CAUSE OPPORTUNISTIC PNEUMOMYCOSES IN TB PATIENTS: THE PROTOCOL OF LABORATORY STUDIES, THE ACTIVITY OF DRUGS

A.B. Kulko

В статье описана авторская унифицированная схема идентификации выделяемых из посевов на пневмомикоз штаммов микромицетов с быстрой дифференциацией на девять групп возбудителей: аскомицетовые дрожжи; базидиомицетовые дрожжи из группы «красных дрожжей»; базидиомицетовые непигментированные дрожжи; аскомицетовые дрожжеподобные грибы; базидиомицетовые дрожжеподобные грибы; возбудители зигомикоза; возбудители феогифомикозов из группы диморфных «черных дрожжей»; возбудители феогифомикозов из группы мицелиальных феоидных видов; светлоокрашенные плесневые возбудители аспергиллеза и гиалогифомикозов. Представлены данные по видовому составу и классификации плесневых и дрожжевых грибов, способных развиваться в респираторном тракте у больных туберкулезом. Охарактеризована активность современных антимикотиков в отношении различных групп возбудителей оппортунистических пневмомикозов.

Ключевые слова: лабораторная диагностика бронхолегочных микозов, состав и свойства возбудителей оппортунистических бронхолегочных микозов, туберкулез легких

The article describes the author's unifying scheme for identification of micromycetes isolated from culture with rapid differentiation between nine groups of pathogens: ascomycete yeasts; basidiomycete yeasts of the red yeast group; basidiomycete nonpigmented yeasts; ascomycete yeast-like fungi; basidiomycete yeast-like fungi; zygomycosis causative agents; pheoglyphomycosis causative agents of the dimorphic black yeast group; pheoglyphomycosis causative agents of the mycelial pheoid species; light-coloured mold causative agents of aspergillois and hyalohyphomycosis. The article also provides the information about species composition and the classification of molds and yeasts, which can persist in the respiratory tract of TB patients. The activity of current antimycotics against different groups of pathogens that cause opportunistic pneumomycoses is characterized.

Keywords: laboratory diagnosis of bronchopulmonary mycosis, composition and properties of causative agents of bronchopulmonary mycosis, pulmonary TB

Введение

Пациенты противотуберкулезных учреждений, получающие лечение по поводу туберкулеза легких, входят в группу риска развития вторичных пневмомикозов, вызванных как мицелиальными (плесневыми), так и дрожжевыми грибами-оппортунистами [1, 2, 6, 11, 12, 13]. Постоянно присутствующие в воздухе лечебных стационаров мелкие споры условно-патогенных (оппортунистических) плесневых грибов диаметром от 1 до 5 мкм [6] способны проникать в альвеолярные пространства и вызывать развитие опасных внутрибольничных микозов бронхов и легких у предрасположенных пациентов: аспергиллеза (возбудители – аскомицеты рода *Aspergillus*), зигомикоза (возбудители – зигомицеты из родов *Absidia*, *Cokeromyces*, *Cunninghamella*, *Lichtheimia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus* и другие

Zygomycota), гиалогифомикоза (возбудители – светлоокрашенные аскомицеты из родов *Acremonium*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis* и ряд других гиалогифомицетов), феогифомикоза (возбудители – темноокрашенные аскомицеты из родов *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exophiala* и другие феогифомицеты) [4, 5, 8, 15, 17]. Дрожжевые пневмомикозы и глубокие микозы с поражением легких возникают чаще эндогенно как следствие дисфункций иммунной системы: кандидоз (возбудители – аскомицеты рода *Candida*), криптококкоз (возбудители – базидиомицеты рода *Cryptococcus*), редкие дрожжевые микозы (возбудители – аскомицетовые и базидиомицетовые дрожжевые грибы из родов *Geotrichum*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Saprochaete*, *Sporobolomyces*, *Rhodotorula*, *Trichosporon*) [1, 3, 10, 16].

Надежная дифференциация и идентификация столь различных по морфологии и таксономии возбудителей вторичных пневмомикозов в ходе проведения микробиологических исследований на микоз – одна из крайне сложных задач, стоящих перед лабораторной службой современной клиники туберкулеза.

Цель настоящей статьи – изложение разработанного для диагностических лабораторий протокола исследования культур основных и редких возбудителей оппортунистических бронхолегочных микозов с подробным описанием схемы быстрой дифференциации выделенных культур на группы возбудителей.

Материалы и методы исследования

Проанализированы многолетние данные по составу и свойствам болезнетворных грибов, выделенных от пациентов Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом при диагностике бронхолегочных и диссеминированных микозов (биологический материал: мокрота; материалы, полученные при фибробронхоскопии – жидкость бронхоальвеолярного лаважа, бронхиальный секрет, бронхиальный смыв; материалы из полостных образований легких и плевральных полостей; отделяемое из зева; кровь; спинномозговая жидкость). Изучены ключевые диагностические характеристики 4730 клинических штаммов грибов из групп возбудителей аспергиллеза (793 штамма), кандидоза (3448 штаммов), криптококкоза (21 штамм), зигомикоза (27 штаммов), гиалогифоми-

коза (242 штамма), феогифомикоза (74 штамма), редких дрожжевых микозов (125 штаммов). Исследована чувствительность к антимикотикам (азолы: флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол; эхинокандины: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин; амфотерицин В) у 631 штамма из групп возбудителей аспергиллеза (243 штамма), кандидоза (330 штаммов), криптококкоза (15 штаммов), редких дрожжевых микозов (43 штамма). Тестирование проводили методом микроразведений с определением минимально подавляющих концентраций (МПК) с помощью системы «Sensititre» (TREK Diagnostic Systems), соответствующей международным стандартам тестирования чувствительности грибов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). При оценке активности антимикотиков в отношении видов грибов без установленных клинических пограничных значений учитывались преобладающие значения МПК в диапазоне концентраций препаратов в системе «Sensititre» [6].

Результаты исследования и обсуждение

В результате многолетних исследований было установлено, что развиваться в дыхательных путях у больных туберкулезом способны 67 видов грибов-оппортунистов из семи групп возбудителей пневмомикозов: аспергиллеза, кандидоза, криптококкоза, зигомикоза, гиалогифомикоза, феогифомикоза, редких дрожжевых микозов (таблица 1). Обнаружено 23 вида дрожжевых грибов (34%), включая два вида дрожжеподобных

Таблица 1. Состав обнаруженных у больных туберкулезом условно-патогенных грибов и их классификация в группах возбудителей микозов

Микоз; количество видов (n)	Обнаруженные виды возбудителей
Аспергиллез (14)	Гиалогифомицеты: <i>Aspergillus flavipes</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. glaucus</i> , <i>A. hollandicus</i> (syn. <i>Eurotium amstelodami</i>), <i>A. nidulans</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. ochraceus</i> , <i>A. oryzae</i> , <i>A. restrictus</i> , <i>A. sydowii</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. ustus</i> , <i>A. versicolor</i>
Кандидоз (14)	Аскомицетовые дрожжи: <i>Candida albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. lusitanae</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. zeylanoides</i> ; <i>Yarrowia lipolytica</i> (syn. <i>Candida lipolytica</i>)
Криптококкоз (3)	Базидиомицетовые дрожжи: <i>Cryptococcus albidus</i> , <i>Cr. laurentii</i> , <i>Cr. neoformans</i>
Зигомикоз (3)	Зигомицеты порядка <i>Mucorales</i> : <i>Mucor circinelloides</i> , <i>M. hiemalis</i> ; <i>Rhizopus arrhizus</i>
Гиалогифомикоз (19)	Гиалогифомицеты: <i>Acremonium kiliense</i> (syn. <i>Sarocladium kiliense</i>), <i>Acr. strictum</i> (syn. <i>Sarocladium strictum</i>); <i>Fusarium chlamydosporum</i> , <i>F. dimerum</i> , <i>F. oxysporum</i> ; <i>Paecilomyces lilacinus</i> (syn. <i>Purpureocillium lilacinum</i>), <i>Paec. variotii</i> ; <i>Penicillium chrysogenum</i> , <i>P. citrinum</i> , <i>P. commune</i> , <i>P. decumbens</i> , <i>P. expansum</i> , <i>P. spinulosum</i> ; <i>Talaromyces purpureogenus</i> (syn. <i>Penicillium purpureogenum</i>), <i>T. rugulosus</i> (syn. <i>Penicillium rugulosum</i>); <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> ; <i>Trichoderma harzianum</i> , <i>Tr. viride</i>
	Аскомицеты с плодовыми телами в культуре: <i>Chaetomium globosum</i>
Феогифомикоз (8)	Феогифомицеты порядка <i>Pleosporales</i> : <i>Alternaria alternata</i> ; <i>Curvularia hawaiiensis</i> (syn. <i>Bipolaris hawaiiensis</i>), <i>Curv. lunata</i> ; <i>Ulocladium chartarum</i>
	Феогифомицеты «черные дрожжи» и родственные виды: <i>Aureobasidium pullulans</i> ; <i>Cladosporium cladosporioides</i> , <i>Cl. herbarum</i> , <i>Cl. sphaerospermum</i>
Редкие дрожжевые микозы (6)	Аскомицетовые дрожжи: <i>Geotrichum candidum</i> ; <i>Hanseniaspora uvarum</i> (syn. <i>Kloeckera apiculata</i>); <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ; <i>Saprochaete capitata</i>
	Базидиомицетовые дрожжи: <i>Rhodotorula glutinis</i> , <i>Rh. mucilaginosa</i>

Примечание: syn. – синоним (используемые в литературе синонимы видовых названий).

грибов, формирующих артроспоры (*Saccharomyces cerevisiae*, *Saprochaete capitata*), и 44 вида плесневых грибов (66%), включая один диморфный феоидный вид из группы «черных дрожжей» (*Aureobasidium pullulans*).

Выделенные виды относились к следующим общепринятым в медицинской микологии группам патогенных грибов, культивируемых на питательных средах [14]:

- Мицелиальные грибы (44 вида): зигомицеты порядка *Mucorales* (три вида; возбудители зигомикоза (мукомикоза), гиалогифомицеты (32 вида; возбудители аспергиллеза, гиалогифомикоза), аскомицеты с плодовыми телами в культуре (один вид; возбудитель гиалогифомикоза), феогифомицеты порядка *Pleosporales* (четыре вида; возбудители феогифомикоза), феогифомицеты группы «черные дрожжи» и родственные им виды (четыре вида; возбудители феогифомикоза),
- Дрожжевые грибы (23 вида): аскомицетовые дрожжи (18 видов; возбудители кандидоза, редких дрожжевых микозов), базидиомицетовые дрожжи (пять видов; возбудители криптококкоза, редких дрожжевых микозов).

Для использования в практике медицинских лабораторий нами была впервые разработана поэтапная схема разделения возбудителей пневмомикозов на группы (рисунок). Схема основана на использовании легко обнаруживаемых морфологических признаков (макро- и микроморфологические признаки для дифференциации групп болезнетворных грибов) и стандартных биохимических тестов (дифференцирующие тесты для разделения аскомицетовых и базидиомицетовых видов дрожжевых грибов). Данная схема составлена с учетом всего многообразия вероятных возбудителей микотических инфекций бронхолегочной системы [1, 3, 4, 9, 10, 14].

Ниже описаны этапы идентификации и признаки культур микромицетов, выделяемых из первичного посева на бронхолегочный микоз из диагностических биоматериалов (питательная среда – агар Сабуро с хлорамфениколом):

- Выделенные штаммы разделяют по окраске колоний, реверзума и пигментации таллома на **светлоокрашенные грибы** (образуют бесцветные или светлоокрашенные, плесневые или дрожжевые колонии (у плесневых видов конидии после

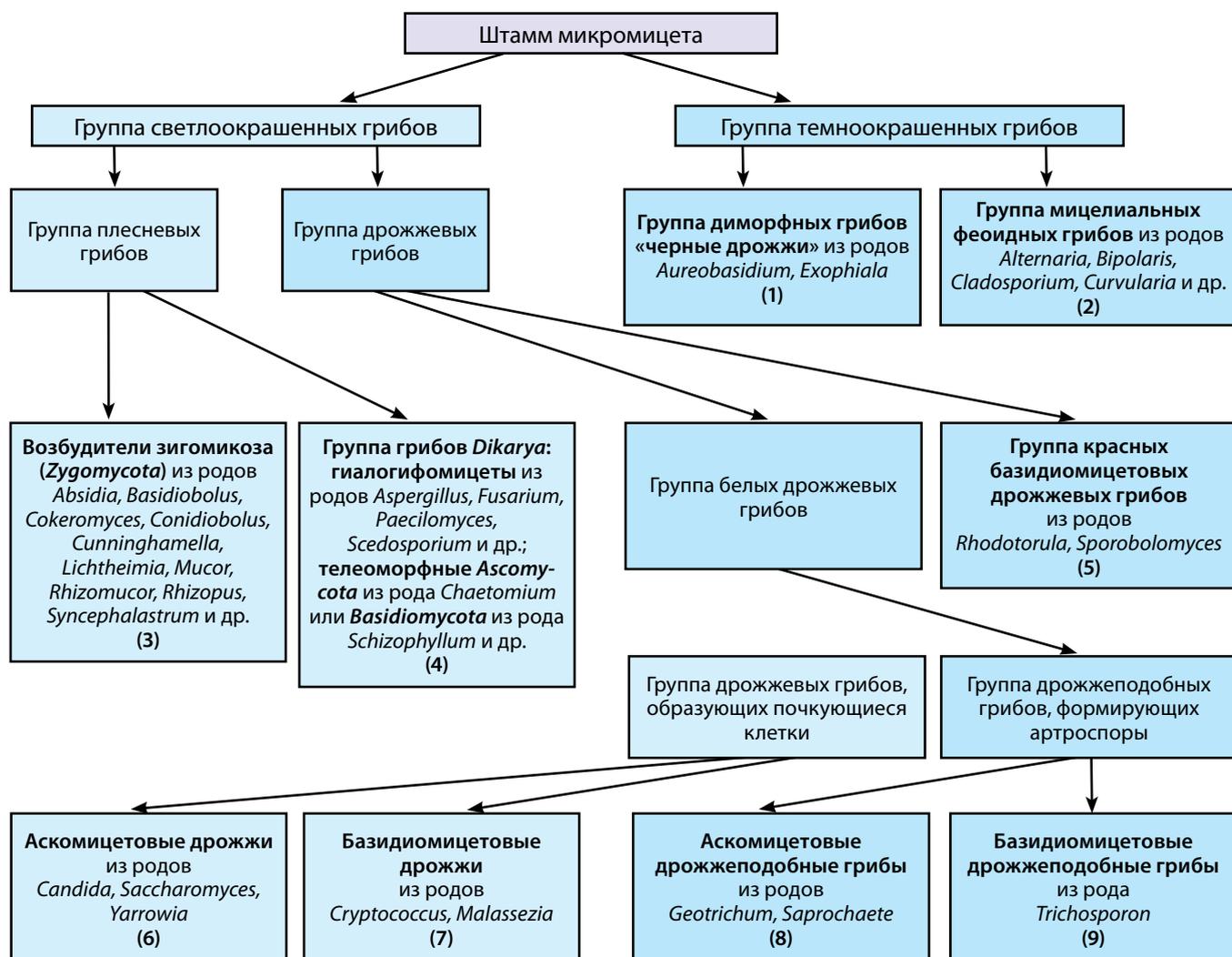


Рисунок. Дифференцировка девяти групп возбудителей оппортунистических бронхолегочных микозов

созревания в массе часто окрашены в яркие характерные цвета; у некоторых *Aspergillus spp.* зрелые конидии – черные) и **темноокрашенные грибы** (образуют темные колонии (от серых до оливковых, коричневых или черных), с темным реверзумом (темный цвет обратной стороны колонии – ключевой признак группы), и темные меланизированные гифы и конидии (от оливковых до коричневых)

- Темноокрашенные грибы разделяют по макро- и микроморфологическим признакам на группу **диморфных грибов – «черные дрожжи»** (1) (образуют дрожжеподобные темные колонии с ворсинчатым краем (зона роста субстратного мицелия), формируя в талломе как одиночные почкующиеся клетки, так и гифы септированного мицелия) и **группу мицелиальных феоидных грибов** (2) (образуют типичные плесневые темные колонии с темными воздушным мицелием и конидиями (крупными или мелкими)

- Светлоокрашенные грибы разделяют по морфологии колоний на группы **плесневых грибов** (распростертые или ограниченные колонии с развитым воздушным мицелием) и **дрожжевых грибов** (компактные слизистые или пастообразные колонии без воздушного мицелия, у дрожжеподобных видов – с субстратным мицелием в краевой части)

- Плесневые светлоокрашенные грибы разделяют по макро- и микроморфологии на **группу возбудителей зигомикоза (*Zygomycota*)** (3) – низшие грибы (быстрорастущие колонии с обильным воздушным шерстистым мицелием, заполняющим чашку Петри за 2–3 суток и темными крупными спорангиями (с эндогенными спорангиоспорами); гифы и спорангиеносцы широкие (от 5 до 20 мкм) несептированные или с редкими перегородками, могут присутствовать ризоиды, столоны, хламидоспоры, оидии) и **группу грибов *Dikarya*** – высшие грибы: **гиалогифомицеты, телеоморфные *Ascomycota*** или ***Basidiomycota*** (4) (колонии с развитым воздушным мицелием; таллом из регулярно септированных, бесцветных гиф субстратного и воздушного мицелия, образуют конидиеносцы с конидиогенными структурами и экзогенными конидиями, а гомоталлические виды анаморфных гифомицетов и телеоморфные грибы – также и половые структуры с половыми спорами)

- Дрожжевые (немеланизированные) грибы разделяют по цвету колоний на **группу белых дрожжевых грибов** (колонии от белых до кремовых, бежевых или желто-бежевых; аскомицетовые или базидиомицетовые дрожжи) и **группу красных базидиомицетовых дрожжевых грибов** (5) (колонии от оранжевых до розовых или красных – за счет синтеза каротиноидных пигментов; виды родов *Rhodotorula*, *Sporobolomyces*)

- Группу белых дрожжей разделяют по макро- и микроморфологии на **дрожжевые грибы, образующие почкующиеся клетки** (типично дрожжевые колонии; таллом из одиночных почкующихся клеток и нитей псевдомицелия) и **дрожжеподобные грибы, формирующие артроспоры** (характерные

для дрожжеподобных грибов колонии, с субстратным мицелием в краевой части; таллом из одиночных, обычно цилиндрических артроконидий и гиф многоклеточного мицелия, распадающегося по септам на артроконидии)

- Непигментированные дрожжевые грибы, образующие почкующиеся клетки, разделяют на **аскомицетовые дрожжи** (6) (из родов *Candida*, *Saccharomyces*, *Yarrowia*) и **базидиомицетовые дрожжи** (7) (из родов *Cryptococcus*, *Malassezia*) с помощью общепринятого биохимического признака – теста на образование уреазы (базидиомицеты: положительный, проводят гидролиз мочевины, аскомицеты: отрицательный, не проводят). Для этой же цели также возможно использовать тест на окрашивание колоний диазониевым синим В (DBB) (базидиомицеты: положительный, темно-красное окрашивание, аскомицеты: отрицательный, не окрашиваются). Аналогичным образом дрожжеподобные грибы, формирующие артроспоры, разделяют на **аскомицетовые дрожжеподобные грибы** (8) (из родов *Geotrichum*, *Saprochaete*) и **базидиомицетовые дрожжеподобные грибы** (9) (из рода *Trichosporon*).

Дальнейшую видовую идентификацию культур плесневых грибов из разных групп проводят после обязательного культивирования на специальных средах с помощью атласов-определителей [5, 9, 14], оценивая совокупность морфологических признаков (нативные микропрепараты в капле воды готовят после начала споруляции при помощи микологического крючка, увеличение $\times 400$ и $\times 1000$) и способность к росту при 37°C . Для субкультивирования штаммов плесневых грибов необходимо применять стандартные идентификационные среды: агар Чапека-Докса, картофельно-декстрозный агар и при необходимости дополнительно солодовый агар (для идентификации зигомикетов), овсяной агар (для идентификации *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.*, темноокрашенных грибов) [6, 7].

Видовую идентификацию культур дрожжевых и дрожжеподобных грибов проводят с использованием коммерческих систем (специальные хромогенные среды для визуальной идентификации ряда *Candida spp.*; стандартизованные тест-системы для идентификации клинически значимых видов дрожжей) при обязательном изучении микроморфологии (нативные микропрепараты в капле воды, увеличение $\times 400$ и $\times 1000$), макроморфологии (агар Сабуро, хромагар) и температурных границ роста (наличие роста при 37°C , 45°C (при необходимости)). Исследование микроморфологических признаков необходимо для быстрой и надежной дифференциации формирующих артроконидии дрожжеподобных грибов родов *Geotrichum*, *Saprochaete*, *Trichosporon* и образующих капсулу дрожжей рода *Cryptococcus* (микроскопию в тушевых препаратах на наличие капсулообразования проводят у всех штаммов непигментированных базидиомицетовых дрожжей для детекции *Cryptococcus neoformans*) [6, 7].

Таблица 2. Активность современных антимикотиков в отношении представителей выделенных групп возбудителей пневмомикозов (собственные и литературные данные)

Группа грибов	Характеристика активности антимикотиков
Аскомицетовые дрожжи (<i>Candida spp.</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Активные препараты: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин; вориконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол; амфотерицин В
	Препараты с вариативной активностью (целесообразно тестировать чувствительность): флуконазол
Базидиомицетовые дрожжи из группы «красных дрожжей» (<i>Rhodotorula spp.</i>)	Активные препараты: амфотерицин В; кетоконазол
	Препараты с низкой активностью: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин (эхинокандины не активны); флуконазол (не активен), вориконазол, итраконазол, позаконазол
Базидиомицетовые непигментированные дрожжи (<i>Cryptococcus spp.</i>)	Активные препараты: вориконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол; амфотерицин В
	Препараты с вариативной активностью (целесообразно тестировать чувствительность): флуконазол
	Препараты с низкой активностью: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин (эхинокандины не активны)
Аскомицетовые дрожжеподобные грибы (<i>Geotrichum candidum</i> , <i>Saprochaete spp.</i>)	Активные препараты: анидулафунгин, микафунгин; вориконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол; амфотерицин В
	Препараты с вариативной активностью (целесообразно тестировать чувствительность): каспофунгин; флуконазол
Базидиомицетовые дрожжеподобные грибы (<i>Trichosporon spp.</i>)	Активные препараты: флуконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол
	Препараты с вариативной активностью: амфотерицин В
	Препараты с низкой активностью: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин
Возбудители зигомикоза	Активные препараты: позаконазол; амфотерицин В
	Препараты с низкой активностью: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин (эхинокандины не активны); флуконазол, вориконазол, итраконазол (азолы не активны, за исключением позаконазола)
Возбудители феогифомикозов из группы диморфных «черных дрожжей» и группы мицелиальных феоидных видов	Активные препараты: вориконазол, итраконазол, позаконазол; амфотерицин В
	Препараты с низкой активностью: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин; флуконазол
Светлоокрашенные плесневые возбудители аспергиллеза и гиалогифомикозов	Активные препараты: вориконазол, итраконазол, позаконазол
	Препараты с вариативной активностью (целесообразно тестировать чувствительность у <i>Aspergillus spp.</i>): амфотерицин В
	Препараты с низкой активностью: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин (эхинокандины обладают фунгистатическим действием на рост мицелия <i>Aspergillus spp.</i>); флуконазол (не активен)

Предложенная для практического применения схема (рисунки) позволяет быстро дифференцировать вызывающие поражения легких оппортунистические микромицеты на обособленные группы дрожжевых и мицелиальных грибов, отличающиеся по природной чувствительности к антимикотикам.

Основанные на собственных [6] и литературных [1, 3, 9, 10, 14] данных сведения по наличию активности у антифунгальных препаратов против возбудителей пневмомикозов из разных групп обобщены в таблице 2. С учетом вариативной активности ряда распространенных антимикотиков в отношении возбудителей кандидоза, криптококкоза, редких дрожжевых инфекций и аспергиллеза, перед назначением лекарственной терапии целесообразно определять чувствительность штаммов дрожжевых грибов и грибов рода *Aspergillus* к лекарственным препаратам. Проводить такое тестирование в диагностических целях следует по методикам,

позволяющим корректировать данные *in vitro* с терапевтическим результатом (коммерческие тест-системы на основе международных стандартов CLSI и Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST); для клинической интерпретации результатов тестирования используют актуальные рекомендации и действующие величины пограничных значений МПК препаратов или диаметров зон подавления роста).

Заключение

Описанный в статье унифицированный протокол исследования для работы с культурами дрожжевых, дрожжеподобных и мицелиальных болезнетворных грибов упрощает проведение идентификации возбудителей бронхолегочных микозов и позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты при диагностике вторичных микотических инфекций.

Использование на практике предложенной схемы дает возможность исследователю быстро дифференцировать микромицеты на 9 групп, отличающихся по природной чувствительности к применяемым антимикотикам. Для последующей видовой идентификации мицелиальных и дрожжевых возбудителей пневмомикозов следует использовать комбинации современных и классических методик, которые основаны на изучении макро- и микроморфологии, температурного диапазона роста, молекулярно-генетических свойств (редко встре-

чаемые *Aspergillus spp.*), а для дрожжевых грибов также и на исследовании специфических биохимических и физиологических характеристик [6, 7]. Полная схема исследования на пневмомикоз включает тестирование чувствительности к антимикотикам возбудителей дрожжевых микозов и аспергиллеза с помощью стандартизованных коммерческих тест-систем, соответствующих международным стандартам тестирования чувствительности дрожжевых и мицелиальных грибов.

Литература

1. Диагностика и лечение микозов. Под ред. Д.Р. Хоспентала, М.Дж. Риналди; пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.
2. Дорожкова И.Р. Методы комплексной лабораторной диагностики воспалительных и аллергических грибковых поражений легких. Пособие для врачей. – М., 1997. – 17 с.
3. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
4. Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Микозы легких // В кн.: Пульмонология: Национальное руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 236-249.
5. Кулько А.Б. Атлас условно-патогенных грибов рода *Aspergillus* – возбудителей бронхолегочных инфекций. – М.: МНПЦБТ: Изд-во Типография «Новости», 2012. – 160 с.
6. Кулько А.Б. Бронхолегочные микозы у больных туберкулезом: состав и свойства возбудителей, лабораторная диагностика: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук: 03.02.03. – М., 2020. – 49 с.
7. Лабораторная диагностика легочных микозов во фтизиатрической клинике. Методические рекомендации № 24 Департамента здравоохранения города Москвы / А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова, Т.Н. Иванушкина, Е.В. Ермачкова – М., 2019. – 28 с.
8. Митрофанов В.С., Свищевская Е.В. Аспергиллез легких. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Изд-во Фолиант, 2013. – 184 с.
9. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов; пер. с англ. К.Л. Тарасова, Ю.Н. Ковалева; под ред. И.Р. Дорожковой – М.: Мир, 2001. – 468 с.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Изд-во Бино, 2008. – 480 с.
11. Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis // *Bull. World Health Organ.* – 2011. – Vol. 1. – N. 89 (12). – P. 864-872.
12. Enoch D.A., Ludlam H.A., Brown N.M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options // *J. Med. Microbiol.* – 2006. – Vol. 55. – P. 809-818.
13. Fontalvo D.M., Jiménez Borré G., Gómez Camargo D., Chalavé Jiménez N., Bellido Rodríguez J., Cuadrado Cano B., Navarro Gómez S. Tuberculosis and pulmonary candidiasis co-infection present in a previously healthy patient. // *Colomb. Med. (Cali)*. – 2016. – Vol. 47. – N. 2. – P. 105-108.
14. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011. – URL: <http://www.clinicalfungi.org/>
15. Nucci M., Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – Vol. 20. – N. 4. – P. 695-704.
16. Perfect J.R., Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now // *Fungal Genet. Biol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 49-54.
17. Samareh R., Gharebaghi N., Zayer S. Evaluation of 30 cases of mucormycosis at a university hospital in Iran // *Mycoses*. – 2017. – Vol. 60. – N. 7. – P. 426-432. doi: 10.1111/myc.12614.

Сведения об авторе

Кулько Александр Борисович – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

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

Тел. 8 (499) 268-70-33, тел. / факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: kulko-fungi@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА СОСТОЯНИЕ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА И ЕГО РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

О.Н. Браженко, А.В. Катичева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кафедра социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

INFLUENCE OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE ON THE STATE OF HOMEOSTASIS OF THE BODY AND ITS REACTIVITY IN PATIENTS WITH RESPIRATORY TUBERCULOSIS AGAINST THE «BACKGROUND» OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.N. Brazhenko, A.V. Katicheva

Целью исследования явилось изучение влияния системного воспалительного ответа на гомеостаз организма и его реактивность у больных туберкулезом органов дыхания на фоне хронической обструктивной болезни легких. В исследование включено 90 больных туберкулезом органов дыхания с хронической табачной интоксикацией и ХОБЛ в анамнезе. ХОБЛ характеризовалась разной степенью нарушения проходимости дыхательных путей, снижением ОФВ1 ($p < 0,001$): ХОБЛ I – 58 чел. (64,4%), ХОБЛ II – у 28 чел. (31,1%), ХОБЛ III – у 4 чел. (4,5%). Критериями исключения из исследования являлись наличие ВИЧ-инфекции, внелегочная патология в стадии обострения, метаболический синдром, экзогенные интоксикации, ХОБЛ 4-й степени с реконструктивными изменениями легочной ткани, перенесенный ранее острый инфаркт миокарда. В исследовании применялись данные обязательного диагностического минимума, проведена оценка биохимических показателей системного воспаления, липидограммы, адаптивно-приспособительных реакций организма, гомеостатического равновесия организма и его реактивности. Порядок обработки результатов исследований был традиционным с применением электронно-вычислительной техники SAS 9.4. Коморбидное состояние характеризовалось наличием системного воспалительного ответа, с дезорганизацией белкового обмена, повышенным содержанием СРБ, изменением информационной избыточности и энтропии белковых фракций крови, дислипидемией. Системное воспаление повлияло на состояние адаптационных реакций, с высоким достоверным преобладанием напряженных типов АР, глубоким и выраженным нарушением гомеостатического равновесия организма ($p = 0,008$) и его

The aim of the study was to study the effect of the systemic inflammatory response on the body's homeostasis and its reactivity in patients with respiratory tuberculosis against the background of chronic obstructive pulmonary disease. The study included 90 patients with respiratory tuberculosis with chronic tobacco intoxication and a history of COPD. COPD characterized by varying degrees of impaired airway patency, decreased FEV1 ($p < 0.001$): COPD I - 58 people (64.4%), COPD II - in 28 people (31.1%), COPD III - in 4 people (4%). The exclusion criteria from the study were the presence of HIV infection, extrapulmonary pathology in the acute stage, metabolic syndrome, and exogenous intoxication, grade 4 COPD, with reconstructive changes in the lung tissue, previous acute myocardial infarction. The study used the data of the mandatory diagnostic minimum, assessed the biochemical parameters of systemic inflammation, lipid profile, adaptive reactions of the body, homeostatic balance of the body and its reactivity. The procedure for processing the research results was traditional with the use of electronic computers SAS 9.4. The comorbid state characterized by the presence of a systemic inflammatory response, with disorganization of protein metabolism, an increased content of CRP, a change in information redundancy and entropy of protein fractions of blood, and dyslipidemia. Systemic inflammation influenced the state of adaptive reactions, with a high significant predominance of stressed types of AR, deep and pronounced disturbance of the homeostatic balance of the body ($p = 0.008$) and its pathological reactivity. Thus, patients with a comorbid state characterized by pronounced systemic inflammation and deep disturbance of the adaptive reactions of the body, which largely affects the state of homeostasis and reactivity of the body, determines the course and further outcome of diseases.

патологической реактивностью. Таким образом, для больных с коморбидным состоянием характерно выраженное системное воспаление и глубокое нарушение адаптивно-приспособительных реакций организма, что во многом влияет на состояние гомеостаза и реактивности организма, определяет течение и в дальнейшем исход заболеваний.

Ключевые слова: адаптационные реакции, противовоспалительный потенциал, гомеостатическое равновесие организма, энтропия и избыточность, липидограмма, белковые фракции крови, реактивность организма

Введение

В настоящее время проблема коморбидности туберкулеза легких и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается одной из актуальных во фтизиопульмонологии. По данным литературы ХОБЛ имеет широкое распространение среди больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и определяется в 17,6–32,5% случаев, чаще у мужчин в возрасте старше 40 лет [8, 10, 13, 16]. Наличие в анамнезе хронической табачной интоксикации является одной из ведущих причин развития ХОБЛ и увеличивает риск развития специфического туберкулезного процесса более чем в 15 раз, а стаж и интенсивность табакокурения существенно влияют на структуру клинических форм туберкулеза. Ранний возраст начала табакокурения, его высокая интенсивность усиливают активность специфического воспаления и способствуют развитию в легких распространенных процессов с распадом в легочной ткани, деформацией сегментарных и субсегментарных бронхов, множественных участков пневмофиброза, с развитием центрилобулярной эмфиземы. Присоединение ХОБЛ к туберкулезному процессу приводит к нарушению параметров внешнего дыхания, снижению газообменной функции и диффузионной способности легких, микроциркуляторным и вентилиционным нарушениям [2, 4, 6, 12, 14].

В современных условиях ХОБЛ рассматривают как заболевание, которое протекает не только с местными изменениями в органах дыхания, но и системными проявлениями. Модифицирующее действие табакокурения и ХОБЛ влияют на развитие дисфункции эндотелия, системного воспалительного ответа, оксидативного стресса, мультифокального атерогенеза [11]. Белковая дезорганизация и нарушения липидного обмена также определяются и у больных туберкулезом легких. Подобные нарушения способствуют формированию атеросклеротических изменений, что приводит к ухудшению кровоснабжения и созданию предпосылок для нарушения микроциркуляции и микротромбообразования [7]. Важное диагностическое и прогностическое значение при ХОБЛ имеют биомаркеры, определяющие выраженность системного воспалительного ответа с гиперпродукцией С-реактивного белка (СРБ) и диспротеинемией, и состояние адаптивных ме-

Key words: adaptive reactions, anti-inflammatory potential, homeostatic balance of the body, entropy and redundancy, lipid profile, protein fractions of blood, body reactivity

ханизмов, адаптивно-приспособительные реакции организма и его гомеостатического равновесия. С проявлениями системного воспалительного ответа также тесным образом связано течение биохимических окислительных и восстановительных процессов, которые регулирует антиоксидантная система. Одним из методов оценки воспалительных процессов является оценка состояния липидного обмена [1, 9, 15].

Сочетание специфического туберкулезного процесса, хронической табачной интоксикации, местных и системных проявлений воспалительного ответа при ХОБЛ определяет адаптивную деятельность организма в этих условиях и, соответственно, состояние адаптационных реакций организма и его реактивности. Хроническая табачная интоксикация и ХОБЛ у больных туберкулезом органов дыхания запускают каскад воспалительных реакций, которые влияют на выраженность системного воспалительного ответа и состояние гомеостатического равновесия организма (ГРО). В настоящее время есть ряд работ, посвященных изучению состояния адаптационных реакций, гомеостатического равновесия организма при изолированном течении туберкулеза органов дыхания и хронической бронхолегочной патологии [3, 5]. Вопросы, посвященные состоянию системного воспаления, характеристикам белкового и липидного обмена, адаптивно-приспособительным реакциям и гомеостазу организма и его реактивности у больных с сочетанной патологией, освещены недостаточно. До настоящего времени остается нерешенным вопрос о взаимосвязи системного воспалительного ответа с состоянием гомеостаза организма и реактивностью организма у больных с коморбидностью.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния системного воспалительного ответа на гомеостаз организма и его реактивность у больных туберкулезом органов дыхания на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Задачи исследования

1. Определить состояние показателей системного воспалительного ответа у больных с коморбидностью.
2. Изучить у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ состояние адаптационных реакций, гомеостатического

Таблица 1. Типы реактивности организма по динамике типов адаптационных реакций

Типы РО	Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Типы АР
Адекватный	1,51–3,5	Полноценные РТ и РА
Гиперреактивный	от 2,51 до 3,5	Полноценные и неполноценные РА и РП
Парадоксальный	от 1,0 и менее до 3,5 и более	РС, РП, полноценные и неполноценные РТ и РА
Гипореактивный	от 1,5 до 1,2 и менее	Полноценные и неполноценные РТ и РС
Ареактивный	менее 1,2	РС, неполноценные РТ

равновесия организма и типов его реактивности в комплексе с формами туберкулеза, клиническими проявлениями и рентгенологическими данными.

3. Изучить взаимосвязь биомаркеров системного воспалительного ответа с параметрами гомеостаза организма и его реактивности у больных с коморбидной патологией.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 90 больных туберкулезом органов дыхания с ХОБЛ в анамнезе. Критериями исключения из исследования являлись наличие ВИЧ-инфекции, внелегочная патология в стадии обострения, метаболический синдром, экзогенные интоксикации; ХОБЛ 4-й степени с реконструктивными изменениями легочной ткани, перенесенный ранее острый инфаркт миокарда.

Гендерно-возрастная характеристика больных в исследуемой группе: 26 женщин (28,8%) и 64 мужчины (71,2%), средний возраст которых был $41,3 \pm 11,5$ года. Распределение больных исследуемой группы по клиническим формам было следующим: инфильтративный туберкулез легких был диагностирован у 36 чел. (40,0%), а диссеминированный – у 54 чел. (60,0%). С объемом поражения до двух сегментов было 28 чел. (31,1%), с объемом поражения двух сегментов и более – 62 чел. (68,9%). Распад в легочной ткани определялся у 64 чел. (71,1%), а бактериовыделение – у 55 (61,1%), в том числе у 24 (26,7%) из них с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Больные исследуемой группы являлись постоянными потребителями табака с высокой степенью никотиновой зависимости. У больных в анамнезе была хроническая табачная интоксикация и сформировавшаяся ХОБЛ. Для большинства больных индекс курящего человека составил более 10 пачка/лет (80 чел., 88,9%), а у 43 чел. (53,7%) – 20 пачка/лет и более. У 39 чел. (43,3%) определялась средняя степень никотиновой зависимости, у 34 больных (37,8%) – высокая и очень высокая степени никотиновой зависимости. Распределение больных по степеням тяжести течения ХОБЛ было следующим: ХОБЛ I – у 58 чел. (64,4%), ХОБЛ II – у 28 чел. (31,1%), ХОБЛ III – у 4 чел. (4,5%). У 17, 3% из обследованных больных ХОБЛ имела низкий риск обострений. Более чем у 50,0% больных ХОБЛ характеризовалась неблагоприятным течением с высоким риском обострений более двух раз в год.

При обследовании больных использовались данные обязательного диагностического минимума, дополнительные и фа-

культативные методы исследований. Оценка выраженности проявлений системного воспалительного ответа проводилась с учетом биохимических показателей липидного профиля и протеинограммы. Для больных определено состояние белковых фракций крови (БФК) и проведен их информационно-энтропийный анализ. В исследовании были учтены частота простудных заболеваний, повседневная двигательная активность и характер одышки.

Состояние ГРО оценивалось по методике Н.А. Браженко (2017) с учетом типов адаптационных реакций, лейкоцито-лимфоцитарного индекса, энтропии и избыточности форменных элементов белой крови и белковых фракций крови. Определение типов адаптационных реакций у обследуемых производилось на основе лейкоцитарной формулы периферической крови с учетом абсолютного числа лимфоцитов и содержания других форменных элементов белой крови. При этом выделено два вида АР: гармоничные (реакция тренировки – РТ, реакция активации – РА) и напряженные (реакция тренировки напряженная – РТН, реакция активации напряженная – РАН, реакция переактивации – РП и реакция стресса – РС). РТ проявлялась содержанием лимфоцитов от 1,21 до $1,50 \times 10^9/\text{л}$, РА – от 1,51 до $3,5 \times 10^9/\text{л}$, РП – более $3,5 \times 10^9/\text{л}$, а РС – менее $1,20 \times 10^9/\text{л}$. РТН и РАН характеризовались таким же содержанием лимфоцитов в крови, как и при реакции тренировки и реакции активации, но с выраженным сдвигом других форменных элементов белой крови. Динамический контроль за типами АР позволил выделить пять типов реактивности организма: адекватный, гиперреактивный, парадоксальный, гипореактивный, ареактивный. Адекватный тип реактивности организма сопровождался гармоничными типами АР (РТ, РА). Остальные четыре типа реактивности организма отражали состояние патологической реактивности (таблица 1).

Комплексная оценка типов адаптационных реакций и показателей лейкоцито-лимфоцитарного индекса (ЛЛИ) дает представление о глубине нарушения ГРО. О нахождении ГРО в «зоне нормы» свидетельствует сочетание гармоничных типов АР (РТ, РА) с показателями ЛЛИ ≤ 5 у. ед. Появление напряженных типов АР и показателей ЛЛИ > 5 у. ед. или ЛЛИ $\leq 2,5$ у. ед. свидетельствовало о различной глубине нарушения ГРО у обследуемых больных. Незначительная (1-я) степень нарушения ГРО характеризовалась напряженными АР (РАН), ЛЛИ менее 4,0 у. ед., патологическими значениями Н и R. Умеренная (2-я) степень нарушения ГРО определялась РТН, ЛЛИ до 4,8 у. ед.

Таблица 2. Распределение больных исследуемой группы по состоянию липидного обмена

Индекс массы тела обследуемых больных	Состояние липидного обмена			
	в «зоне нормы»		дислипидемия	
	абс.	%	абс.	%
Дефицит массы	8	19,5	12	24,5
«Зона нормы»	29	70,7	30	61,2
Избыток массы	4	9,8	7	14,3
ИТОГО	41	100,0	49	100,0

При выраженной (3-я) и глубокой (4-я) степенях нарушения ГРО выявлялись РП и РС, ЛЛИ более 5 у. ед.

Порядок обработки результатов исследований был традиционным, с применением электронно-вычислительной техники SAS 9.4.

Исследование проводили с разрешения этического комитета в период времени с 2012 по 2019 год на базах кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (СПб ГБУЗ ГТБ № 2; СПб ГБУЗ Пушкинский противотуберкулезный диспансер). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие.

Результаты исследования

Клиническая картина у больных исследуемой группы проявлялась интоксикационным, интоксикационно-торакальным и торакальным синдромами. Интоксикационный синдром был представлен общим недомоганием, эмоциональной лабильностью, нарушением аппетита, повышенной утомляемостью, снижением толерантности к физической нагрузке, дизурическими явлениями. Торакальный синдром характеризовался жалобами на кашель с выделением мокроты, болью в грудной клетке и одышкой. В исследуемой группе преобладали больные с умеренным и выраженным интоксикационным синдромом, которые определялись у 37 (41,1%) и 34 чел. (37,8%) соответственно. Также для исследуемых больных были характерны неконтролируемое повышенное артериальное давление, недостаточная двигательная активность, выраженная одышка и частые обострения ХОБЛ.

Оценка состояния противовоспалительного потенциала у больных проводилась на основе исследования протеинограмм. У части больных системное воспаление оценивалось на основании определения показателей белковых фракций крови, альбумин-глобулинового коэффициента, информационного значения их в организме по показателям информационной системы БФК. Патологические изменения в белковом спектре крови были у 35 (87,5%) чел. У 15 (42,8%) из их числа выявлено повышение γ - и β -глобулина, что сочеталось с нормальным содержанием α_2 -глобулина. Также было отмечено увеличение содержания СРБ > 5 мг/л у 23 (65,7%) больных. Комплексная оценка БФК и СРБ показала наличие выраж-

ного системного воспалительного ответа. Это подтверждается и показателями энтропии (Н) и избыточности (R) белковых фракций крови, в которых наблюдалось существенное увеличение Н до уровня $1,8 \pm 0,12$ у. ед.

Исследование липидограммы показало, что среднее значение общего холестерина у больных составило $5,3 \pm 1,45$ ммоль/л, с преобладанием липопротеидов низкой и очень низкой плотности, с высоким фактором атерогенности 3 и более у. ед. Развитие дислипидемии в большинстве случаев не было связано с избыточной массой тела или ожирением. У 42 (53,1%) больных дислипидемические нарушения определялись на фоне дефицита массы тела или при его нормальных значениях (таблица 2).

В исследовании были получены данные о том, что выраженная дислипидемия определялась у больных на фоне дефицита массы тела и сопровождалась наибольшей дезорганизацией белковых фракций. А также у 32 больных с дислипидемией (65,3%) отмечалось увеличение содержания СРБ.

Комплексная оценка состояния гомеостаза по типам адаптационных реакций показала, что у обследованных больных гармоничных типов АР не было вообще. Напряженные типы АР были представлены РТН у 36 (40%) чел., РАН также у 36 (40%) чел. Крайние типы напряженных АР были выявлены у 18 (20%) чел.

Распределение больных в зависимости от типов АР и клинической формы туберкулеза: для больных с инфильтративным туберкулезом легких были характерны РТН (13 чел., 36,1%) и РАН (16 чел., 44,4%). Крайние типы напряженных АР были представлены РП и определялись у 7 (19,5%) чел. При диссеминированном туберкулезе легких АР несколько отличались: РТН была у 23 (42,6%) чел., РАН – у 20 (37,1%) чел., крайние типы АР (РП, РС) были у 11 (20,3%) чел.

У исследуемых больных имелись значимые различия между выраженностью интоксикационного синдрома и типами АР ($p = 0,0003$). Синдром интоксикации отсутствовал только у 19 (21,1%) чел., умеренная интоксикация определялась в два раза чаще у больных с умеренными изменениями АР (РТН, РАН). Выраженный интоксикационный синдром выявлен в 2,8 раза чаще, преимущественно у больных с крайними типами АР ($n_1 = 20$ чел., 27,8%; $n_2 = 14$ чел., 77,8%). В результате исследования было установлено, что для больных с выраженным интоксикационным синдромом характерно высокое достоверное преобладание крайних типов АР ($p < 0,001$).

В ходе исследования проведена оценка состояния типов АР в зависимости от объема поражения легочной ткани. У 62 (68,9%) чел. с объемом поражения двух и более сегментов определены следующие типы приспособительных реакций: РТН определена у 25 (40,3%) чел., РАН – у 21 (33,8%) чел., а крайние типы напряженных АР (РП, РС) – у 16 (25,9%) чел.

Изучение зависимости типов АР и активности туберкулезного воспаления, которое проявлялось распадом легочной

ткани, показало, что без распада в легочной ткани реакции были представлены следующими типами: РТН – у 14 (53,8%) чел., РАН – у 8 (30,8%) чел., РП – у 4 (15,4%) чел. У больных с распадом в легочной ткани определялись более глубокие нарушения типов АР: РТН встречалась на 19,4% реже и выявлена у 22 (34,4%) чел., РАН была у 28 (43,7%) чел. Крайние типы АР были представлены РП и РС и определялись у 14 (21,9%) чел. ($p = 0,20$). Для больных исследуемой группы было характерно наличие бактериовыделения (55 чел., 61,1%). Из них у 21,8% определялись крайние типы напряженных АР (РП, РС). Крайние типы напряженных АР в 2,7 раза чаще были у больных с объемом поражения более двух сегментов при наличии распада в легочной ткани ($p = 0,20$) и бактериовыделения ($p = 0,029$).

В ходе исследования оценка лейкограммы также проводилась в комплексе с определением состояния ЛЛИ и показателей информационной избыточности и энтропии форменных элементов белой крови. Оценка состояния лейкоцито-лимфоцитарного индекса больных показала его патологическое состояние у 23 чел. (25,6%) и его зависимость от клинической формы и наличия распада в легочной ткани ($p = 0,44$): высокие показатели ЛЛИ (ЛЛИ > 5 у. ед.) определялись у 17 чел. (73,9%) с диссеминированным туберкулезом легких. У больных с распадом в легочной ткани ЛЛИ > 5 у. ед. определялся у 18 (78,3%) чел.

О нарушениях в системе гомеостаза организма у больных с коморбидностью также свидетельствовало состояние энтропии и избыточности форменных элементов белой крови. В «зоне нормы» энтропия и избыточность находились только у 17 (33,3%) чел., а патологическое состояние информационной системы было у 73 (66,7%).

У исследуемых больных нарушения адаптационно-приспособительных механизмов характеризовались разными степенями нарушения ГРО: начальная степень его нарушения была у 30 чел. (33,3%), умеренная – у 35 (38,9%), глубокое и выраженное нарушение – у 25 чел. (27,8%).

При динамической оценке типов АР были определены типы реактивности организма. В исследуемой группе патологические типы реактивности организма в динамике представлены начальным и умеренным нарушением (гиперреактивный и парадоксальный типы) у 39 (43,3%) чел., выраженным и глубоким (гипореактивный и ареактивный типы) – у 51 (56,7%) больного.

Для определения взаимосвязи и корреляции биохимических показателей системного воспалительного ответа и параметров гомеостаза организма у больных в исследуемой группе был использован факторный анализ. По результатам этого анализа у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ выявлена взаимосвязь глубины нарушения ГРО ($\Phi = 0,72$) с повышенным содержанием СРБ ($\Phi = 0,66$) и патологическим состоянием липидного обмена ($\Phi = 0,66$). В исследовании опре-

Таблица 3. Распределение больных исследуемых групп по глубине нарушения гомеостатического равновесия организма и содержанию СРБ в начале лечения

Степени нарушения ГРО	Уровень содержания СРБ			
	≤5 мг/л		>5 мг/л	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Нет нарушений	–			–
Умеренные изменения	37	86,1	28	59,6
Выраженные нарушения	6	13,9	19	40,4
ИТОГО	43	100,0	47	100,0

делено, что СРБ в «зоне нормы» чаще определялся у больных с 1-й и 2-й степенями нарушения ГРО (37 чел., 86,1%). Значимое повышение СРБ соответствовало более глубоким степеням нарушения ГРО (19 чел., 40,4%, $p = 0,016$). Имелись значимые отличия умеренных (1-я, 2-я степени) и выраженных (3-я, 4-я степени) нарушений ГРО ($p = 0,009$). Для 1-й и 2-й степеней его нарушения значимо чаще уровень СРБ не повышался (37 чел., 86,1%). Для 3-й и 4-й степеней нарушения гомеостатического равновесия организма значимо чаще было характерно повышение СРБ (19 чел. 40,4%), таблица 3.

У больных с липидным обменом в «зоне нормы» состояние ГРО характеризовалось умеренными его нарушениями (1-я и 2-я степени) у 33 (80,5%) чел., выраженными (3-я и 4-я степени) – у 8 (19,5%). У больных, страдающих дислипидемией, умеренные нарушения гомеостатического равновесия организма были у 32 (65,3%) чел., выраженные – у 17 (34,7%) человек, что в 1,7 раза чаще, чем у больных с липидным обменом в «зоне нормы».

Системный воспалительный ответ у больных с коморбидностью определял глубокое и выраженное изменение типов реактивности организма с тенденцией к повышению С-реактивного белка и ухудшению состояния липидного обмена. При парадоксальном и гиперреактивном типах реактивности СРБ более 5 мг/л был у 19 (48,7%) чел., при выраженных и глубоких его нарушениях – у 27 (52,9%) чел. У больных с парадоксальным и гиперреактивным типами реактивности организма липидный обмен в «зоне нормы» выявлен у 20 (51,3%) чел., а дислипидемия – у 19 (48,7%) чел. У больных с глубоким и выраженным типами реактивности липидный обмен в «зоне нормы» находился у 41,2% больных, а дислипидемия определялась в 1,2 раза чаще.

Выводы

Результаты проведенных исследований позволили определить у больных туберкулезом органов дыхания на фоне ХОБЛ наличие системного воспалительного ответа, который характеризовался повышенным содержанием С-реактивного белка, дезорганизацией белкового обмена с изменением информационно-энтропийных параметров белковых фракций, дислипидемией. У больных с сочетанной патологией выявлено нарушение

адаптивно-приспособительных механизмов, сопровождающихся напряженными типами адаптационных реакций, глубокими степенями нарушения гомеостатического равновесия организма и патологическими типами реактивности.

У больных с сочетанной патологией системный воспалительный ответ влияет на состояние адаптивно-приспособительных реакций, гомеостаз организма и его реактивность.

Заключение

Для больных с коморбидным состоянием характерно выраженное системное воспаление и глубокое нарушение адаптивно-приспособительных реакций организма, что во многом влияет на состояние гомеостаза и реактивности организма, определяет течение и в дальнейшем – исход заболеваний.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ // *Врач*. – 2006. – № 12. – С. 3-8.
2. Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике // *Пульмонология*. – 2014. – № 5. – С. 101-108.
3. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В. Нарушение гомеостаза при хронической обструктивной болезни легких // *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. – 2016. – № 4. – С. 34-39.
4. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Синицын М.В., Темлякова А.О., Ильченко А.Д., Матвеева М.В. Внутренняя и внешняя миграция среди впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2019. – № 3. – С. 75-76.
5. Браженко Н.А., Браженко О.Н. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 415 с.
6. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 9-21.
7. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Туберкулез и обмен липидов // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 6. – С. 53-63.
8. Мордык А.В., Бажишева Н.В., Иванова О.Г., Ароян А.Р., Батишева Т.Л. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и отдельных вариантов заболевания среди впервые выявленных больных туберкулезом // *Мед. альманах*. – 2017. – № 4 (49). – С. 120-123.
9. Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В. и др. Морфофункциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология*. – 2006. – № 4. – С. 21-25.
10. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 11. – С. 7-18.
11. Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные // *Consil. Medicum*. – 2015. – Т. 17. – № 11. – С. 8-12.
12. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома // *Пульмонология*. – 2013. – № 3. – С. 93-96.
13. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания // *Рус. мед. журн.* – 2008. – Т. 16. – № 22. – С. 1477-1481.
14. Шмелев Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология*. – 2013. – № 6. – С. 79-84.
15. Jain N.K. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis // *Lund India*. – 2017. – Vol. 34. – N. 5. – P. 468-469.
16. Kanacia K.P., Majella G., Thekkur P., Ramaswamy G. High Tobacco Use among Presumptive Tuberculosis Patients, Sought India: Time to integrate Control of two epidemic // *Osong. Public. Health Res. Perspect.* – 2016. – Vol. 7. – N. 4. – P. 228-232.
17. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms // *Cell Biochem. Biophys.* – 2005. – N. 43. – P. 167-188.

Сведения об авторах

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

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 21

Тел. +7 (921) 346-78-75

e-mail: spbtubrazhenko@mail.ru

Катичева Анна Викторовна – ассистент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 21

Тел. +7 (921) 899-80-37

e-mail: an.kati4eva@mail.ru

ПРЕПОДАВАНИЕ ФТИЗИАТРИИ КАК КЛИНИЧЕСКОЙ ДИСЦИПЛИНЫ В ДИСТАНЦИОННОМ И ОЧНОМ ФОРМАТЕ. ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

О.Г. Челнокова¹, М.Э. Лозовская², О.К. Киселевич³

TEACHING PHTHISIOLOGY AS A CLINICAL DISCIPLINE IN A DISTANCE AND FULL-TIME FORMAT. PROS AND CONS

O.G. Chelnokova, M.E. Lozovskaya, O.K. Kiselevitch

Успешная борьба с туберкулезом возможна лишь при активной диагностике и профилактике, которую должны регулярно проводить врачи всех специальностей. От преподавания фтизиатрии как клинической дисциплины в медицинских вузах зависит реализация программ по улучшению ситуации по туберкулезу. Статья подготовлена ведущими преподавателями профильных кафедр по фтизиатрии по результатам работы в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации по коронавирусной инфекции в 2020–2021 гг. Работа в течение года в дистанционном формате позволила найти новые эффективные приемы и образовательные технологии, выделить положительные и проблемные стороны преподавания фтизиатрии как клинической дисциплины, которые подробно рассмотрены в статье. Полученный опыт показал, что все же фтизиатрия должна преподаваться в очном формате, так как только в случае очного взаимодействия формируются и могут быть эффективно проконтролированы важнейшие практические навыки по диагностике туберкулеза. В то же время сформированный электронный образовательный контент и дистанционные технологии должны занимать достойное место в обучении, так как они дают больше вариантов взаимодействия, наглядности, повторения, самообучения и контроля. Дистанционное обучение объединяет наиболее прогрессивных преподавателей, расширяет возможности каждого вуза и каждого студента для получения наиболее качественного образования.

Ключевые слова: фтизиатрия, дистанционное обучение, образовательные технологии, диагностика и профилактика туберкулеза, кафедра фтизиатрии

A successful tuberculosis control is possible only with active diagnosis and prevention, which should be regularly carried out by doctors of all specialties. The implementation of programs to improve the situation of tuberculosis depends on the teaching of phthisiology as a clinical discipline in medical high schools. The article prepared by leading teachers of specialized departments of phthisiology based on the results of work in the conditions of an unfavorable epidemic situation for coronavirus infection in 2020–2021. The work during the year in the distance format allowed us to find new effective techniques and educational technologies, to highlight the positive and problematic aspects of teaching phthisiology as a clinical discipline, which discussed in detail in the article. The experience gained has shown that phthisiology should still be taught in full-time format, since only in the case of full-time interaction are the most important practical skills in the diagnosis of tuberculosis formed and can be effectively controlled. At the same time, the generated electronic educational content and distance learning technologies should occupy a worthy place in learning, as they provide more options for interaction, clarity, repetition, self-learning and control. Distance learning brings together the most progressive teachers, expands the opportunities for each university and each student to receive the highest quality education.

Key words: phthisiology, distance learning, educational technologies, diagnosis and prevention of tuberculosis, department of phthisiology

¹ ФГБОУ ВО «Ярославской государственной медицинской академии» Минздрава России, г. Ярославль, Россия.

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.

³ ФГАУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия.

Введение

Туберкулез является глобальной проблемой человечества, актуальной и для Российской Федерации [1, 2]. В разработанных программах по борьбе с туберкулезом особое внимание уделяется вопросам своевременной диагностики и профилактики заболевания, реализация которых зависит от активной работы врачей всех специальностей, особенно врачей первичного звена здравоохранения [3, 4]. Преподавание фтизиатрии в медицинских вузах выполняет особую миссию, так как мотивация и качество полученных знаний, навыков по диагностике и профилактике туберкулеза, формируемых у обучающихся, напрямую влияют на результаты противотуберкулезной работы. Именно поэтому уже в начале XX века в вузах стали читать лекции по фтизиатрии, открываться кафедры туберкулеза. Создание профильных фтизиатрических кафедр в медицинских вузах страны позволило вывести обучение на принципиально новый уровень. При этом полученные знания по ранней диагностике и профилактике привели к быстрому улучшению всех показателей по борьбе с туберкулезом уже к началу 1980-х годов. Традиционно фтизиатрия как самостоятельная дисциплина, согласно ФГОС и разработанным учебным планам, преподается на последних курсах медицинских вузов по программам специалитета по педиатрии и лечебному делу, включена в программу подготовки в ординатуре по большинству специальностей. Лекции и занятия по актуальным вопросам туберкулеза регулярно проводятся в рамках циклов повышения квалификации врачей не только фтизиатров и пульмонологов, а также врачей-терапевтов, педиатров и узких специалистов. Безусловно, кафедры готовят и врачей-фтизиатров, что особенно ценно, так как подготовка идет с учетом потребностей и региональных особенностей противотуберкулезной службы. Таким образом, кафедры фтизиатрии несут ответственность за качественную реализацию программ подготовки по фтизиатрии врачей всех специальностей на всех уровнях обучения, что существенно отражается на результатах противотуберкулезной работы.

Материалы и методы исследования

Из особенностей преподавания фтизиатрии как дисциплины необходимо отметить ее многоплановость. Обучающиеся получают представление о туберкулезе у детей и взрослых. Диагностика и профилактика туберкулеза основана на знаниях иммунологии, лучевой диагностики, микробиологии, терапии, педиатрии, хирургии, неврологии и других смежных дисциплин. Уникальными являются формируемые компетенции, которые не повторяются на других кафедрах. Например, выполнение, чтение и оценка туберкулиновых проб, чтение рентгеновских снимков с выделением признаков туберкулеза – «узнавание» туберкулеза, формирование навыка поведения в условиях контактов с больными туберкулезом.

Фтизиатрия традиционно преподается как клиническая дисциплина с проведением практических занятий, с обязательной курацией и разбором больных, демонстрацией клинических ситуаций и рентгеновских снимков, что результируется не только получением специальных знаний и навыков, но и сопровождается важным воспитательным процессом выработки клинического мышления и созревания личности врача. Во фтизиатрии требуется особое соблюдение этики и деонтологии, чему также уделяется внимание при обучении дисциплине. Особенности заболевания туберкулезом способствуют тому, что при изучении дисциплины у обучающихся повышается мотивация к здоровому образу жизни.

Технический прогресс при преподавании фтизиатрии внедрялся постепенно до 2020 года с формированием некоторого контента в электронном виде на платформах, предлагаемых вузом. В основном это были записи лекций, обучающие видео, тесты, алгоритмированные клинические задачи, методические пособия в разных вариантах. В общем объеме преподаваемой дисциплины электронный компонент занимал не более 30%, и при этом предусматривалось его преимущественное использование в виде контроля при очном присутствии или для самоподготовки. В связи с неблагоприятной эпидемической ситуацией по коронавирусной инфекции с марта 2020 года преподавание фтизиатрии, как и многих других дисциплин в медицинских вузах, было переведено в дистанционный формат. В среднем в течение года проводилось обучение в дистанционном, а далее – в смешанном формате. Это позволило накопить полезный опыт и обобщить результаты внедрения дистанционного обучения в столь непростое и ответственное преподавание фтизиатрии как клинической дисциплины в рамках специалитета по педиатрии, лечебному делу и стоматологии в трех крупных медицинских вузах – Российском научно-исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете и Ярославском государственном медицинском университете.

Обсуждение результатов исследования

Организация учебного процесса по фтизиатрии в дистанционном формате была сходной во всех трех вузах, и, безусловно, имелись удачные решения и особенности. Основной образовательный контент, включающий лекции, методические материалы и обучающие программы, был размещен на электронных платформах, предложенных вузами. Обучающиеся имели расписание и планы занятий на всю дисциплину и на каждый день. Дистанционное обучение предусматривало в большей степени самостоятельную работу студентов с образовательными и контрольными материалами. При этом по необходимости возможно было личное общение обучающихся

с преподавателем с использованием письменных сообщений в той же образовательной электронной среде, реже – по аудио- и видеосвязи с использованием мобильной или интернет-связи. Проведение занятий с группами с помощью разных вариантов видеосвязи занимало от 20 до 40% учебного времени. Организация промежуточной аттестации по дисциплине также предусматривала использование электронной среды для тестирования, решения алгоритмированных задач, реже – ответов в письменном виде, или решений клинических задач, или ответов на вопросы с использованием систем видеосвязи.

Из новых приемов обучения, внедренных при дистанционном формате и успешно нами используемых, можно выделить:

- короткие лекции 15–20 минут, которые лучше воспринимаются студентами (большая лекция, разбитая на подтемы; клинические примеры; элементы темы, трудные для восприятия);

- аудиосопровождение методических материалов, презентаций с рентгенограммами, что повышает эффективность отработки навыка чтения рентгенограмм с выделением признаков туберкулеза и дифференциальной диагностики;

- внедрение игровых элементов в обучение в виде «наград», получения «статусов», командное решение заданий с набором баллов, что повышает мотивацию к обучению и вносит соревновательный дух;

- видеозаписи и видеотрансляции практической клинической работы (сбор анамнеза, выполнение манипуляций – постановка пробы Манту с 2ТЕ и пробы с АТР, разбор клинического случая с осмотром и оценкой рентгенархива и др.). При этом может быть запись как работы преподавателя, так и обучающихся в режиме работы с пациентами или постановочное видео с последующим разбором ситуации;

- отрабатываются в настоящее время возможности обучающихся программ – тренажеров (по чтению иммунологических проб, чтению рентгеновских снимков и др.).

Учитывая, что дистанционное обучение пролонгировалось, другие виды деятельности студентов также стали организовывать в режиме онлайн. После периода адаптации к дистанционному обучению, через 1–2 месяца, возобновили работу студенческие научные кружки в онлайн-режиме, стали проводиться студенческие и молодежные научные конференции в дистанционном и смешанном варианте. Несомненным плюсом данного подхода стало расширение числа участников и объединение участников с разных кафедр как внутри вуза, так и в межвузовском взаимодействии. По нашим наблюдениям такой режим работы заинтересовал многих обучающихся и повысил внимание к «непрестижной специальности» – фтизиатрии.

Среди положительных моментов дистанционного преподавания фтизиатрии мы отметили:

- Эпидемиологическую безопасность как в условиях распространения коронавирусной инфекции, так и в условиях, когда нежелательно допускать контакты обучающихся с больными туберкулезом (лица с сахарным диабетом, получающие иммуносупрессивную терапию, беременные и другие ситуации). Данный принцип можно использовать и при заболеваниях обучающихся, когда очное присутствие невозможно, но обучение в дистанционном формате приемлемо по соматическому статусу, что приводит к сокращению числа пропусков занятий.

- Для всех участников процесса проще и удобнее, чем при очном обучении, выстраивать индивидуальную траекторию обучения при ситуациях, когда очное обучение невозможно или ограничено.

- Размещенный в электронной среде образовательный контент можно многократно использовать как обучающимися, так и преподавателями. Например, многократный просмотр лекций или обучающих видео с остановкой и повторами трудного для восприятия или требующего запоминания материала.

- Со стороны преподавания безусловным плюсом является возможность многократного повторения записанного обучающего контента (лекции, обучающие видео и др.) без повторных временных и интеллектуальных затрат.

- Повышение качества записанных лекций и видеоуроков с возможностью записи наиболее опытных преподавателей, углубленных в определенные темы.

- Обучение возможно в разных часовых поясах и удаленных местах нахождения обучающихся, так как нет четкой «привязки» ко времени. Самостоятельно могут изучать материал работающие обучающиеся (или на практике ординаторы) или пропустившие занятия в очном режиме.

- Материал преподносится обучающимся наиболее доступным для них способом с применением IT-технологий.

- Контрольные материалы с автоматической проверкой освобождают время преподавателя.

- Автоматизированные системы позволяют анализировать статистику успеваемости отдельного обучающегося и группы, выявить проблемные темы, вопросы.

- Возможность объединения нескольких кафедр, вузов по смежным или одноименным темам (принцип научно-образовательных кластеров).

Проблемными моментами преподавания фтизиатрии как клинической дисциплины в дистанционном формате явились следующие:

- Преподавателям приходится постоянно создавать и обновлять образовательный контент в электронной среде, что требует больших временных и интеллектуальных затрат преподавателей.

- Записанные лекции, видеоуроки, методические и контрольные материалы являются интеллектуальной собственностью,

но данный факт не учитывается при создании и многократной трансляции. Материалы не защищаются должным образом от копирования и использования без разрешения авторов.

- Дистанционное обучение потребовало больших временных затрат на создание контента, работу в электронной среде, что привело к отдалению преподавателей от клинических баз и лечебного процесса, что является недопустимым на клинических кафедрах и требует организационных решений.

- Необходимость самодисциплины и высокая способность к самообразованию у обучающихся. Учитывая, что при дистанционном обучении большая часть времени отводится самостоятельному изучению материала, все преподаватели столкнулись с проблемой низкой самоорганизации у обучающихся. Интересен факт, что «сложность выделить время, сосредоточиться и сесть за изучение материала» отмечали практически все обучающиеся в период дистанционного обучения.

- Значительно возросла нагрузка на преподавателей. Работа преподавателя в режиме «24/7», т.к. есть разница в часовых поясах, необходимость переписки с обучающимися вместо «живого общения», необходимость письменно оставлять комментарии и править сданные на проверку работы, часто требующие повторной неоднократной проверки, при этом время преподавателя тратится на ожидание ответов. Привлечение обучающихся к работе с больными коронавирусной инфекцией и волонтерскому движению привело к тому, что 20–50% обучающихся проходили фтизиатрию по индивидуальной траектории, что также увеличило нагрузку на преподавателей.

- Ситуация по контролю самостоятельного выполнения заданий существенно усложнилась и стала практически невозможной (коллективное выполнение тестов, сохранение вариантов заданий и ответов с положительными оценками, использование информационной поддержки при ответах на тесты и задачи и др.). Данная проблема решается за счет постоянного обновления базы заданий, тестов и т.д., что также требует дополнительных временных ресурсов преподавателей.

- Необходимо хорошее техническое обеспечение всех участников процесса, включая умение пользоваться техникой, обслуживание техники и хорошую интернет-связь, что также требует сегодня финансирования и совершенствования.

- Отсутствие живого общения определяет необходимость использования больших усилий преподавателей по мотивации обучающихся к изучению как отдельных тем, так и всей дисциплины. Поэтому обязательным в начале изучения дисциплины является проведение занятий в очном режиме.

- Трудности и у преподавателей – «общение с экраном» при записи лекций. При проведении занятий онлайн обучающиеся часто «прячутся», не включая видеосвязь со своей стороны.

При отсутствии обратной связи у преподавателя возникают трудности проведения занятия, снижается его эффективность. Данный вопрос является принципиальным и требует урегулирования при сохранении даже частично дистанционного формата обучения.

- Эффективному процессу обучения мешали социально-психологические проблемы при «изоляции» у обучающихся и преподавателей, падает активность и мотивация для изучения нового материала.

- Действует мощный «информационный поток» как на обучающихся, так и на преподавателей. Необходимы время и опыт, чтобы научиться ими эффективно пользоваться.

- Резко снижается возможность у преподавателей в дистанционном формате определять особенности каждого студента и осуществлять индивидуальный подход в процессе обучения. А ведь именно на индивидуальном подходе строится обучение на клинических кафедрах, так как важно формировать не только багаж знаний и умений, но и выработать клиническое мышление, провести воспитательную работу, помочь в формировании личности врача.

- Отсутствует возможность непосредственного физического обследования пациента (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), сбора жалоб и анамнеза, а эти навыки должны особенно оттачиваться на выпускном курсе. Невозможно в дистанционном формате сформировать практический навык по измерению реакции Манту с ТЕ, не удастся выработать модель поведения в условиях контакта с пациентом, больным туберкулезом, или при подозрении на наличие туберкулеза. Требуется значительные усилия со стороны преподавателей и обучающихся научиться в дистанционном формате читать рентгеновские снимки и видеть признаки туберкулеза.

- Страдает выработка коммуникативных навыков у обучающихся.

Несмотря на все трудности дистанционного обучения, произошла адаптация к сложившимся условиям у преподавателей и студентов. Как показали результаты промежуточной и итоговой аттестации обучающихся, в целом освоение фтизиатрии как клинической дисциплины в дистанционном формате прошло достаточно успешно, благодаря значительным усилиям, прилагаемым преподавателями, и ранее сформированным навыкам у обучающихся при очных занятиях по другим клиническим дисциплинам.

Заключение

Полученный опыт обучения в дистанционном формате показал, что все же фтизиатрия как клиническая дисциплина должна преподаваться в очном формате, так как только в случае очного взаимодействия формируются и могут быть эффективно проконтролированы важнейшие практические навыки по диагностике туберкулеза. В то же время сформированный

электронный образовательный контент и дистанционные технологии должны занимать достойное место в обучении, так как они дают больше вариантов взаимодействия, наглядности, повторения, самообучения и контроля. Дистанционное

обучение объединяет наиболее прогрессивных преподавателей, расширяет возможности каждого вуза и каждого студента для получения наиболее качественного образования.

Литература

1. WHO Global tuberculosis report 2020. [Электронный ресурс] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> (Дата обращения 15.04.2021).
2. Туберкулез в России 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> (Дата обращения 15.04.2021).
3. ВОЗ. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения 2018. [Электронный ресурс] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311316/9789244509937-rus.pdf> (Дата обращения 15.04.2021)
4. Приказ Минздрава России № 951 от 29 декабря 2014 г. Об утверждении Методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания.

Сведения об авторах

Челнокова Ольга Германовна – заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

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

Тел. 8 (4852) 484-138

e-mail: chelnokova@bk.ru

Тел. для связи 8 (915) 976-93-73

Лозовская Марина Эдуардовна – заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, Лиговская ул., д. 2

Тел. 8 (812) 321-33-36

e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Киселевич Ольга Константиновна – доцент кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

Тел. 8 (499) 308-71-73, 8 (499) 308-95-49

e-mail: kiselevich.olga@mail.ru



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



«ТУБЕРКУЛЕЗ И COVID-19 В МЕГАПОЛИСЕ»

Материалы VIII Ежегодной конференции московских фтизиатров

В соответствии с планом научно-образовательных и конгрессно-выставочных мероприятий на 2020 год под патронатом Департамента здравоохранения города Москвы ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели в режиме онлайн 1–2 октября 2020 года VIII Ежегодную конференцию московских фтизиатров «Туберкулез и COVID-19 в мегаполисе», целью которой было дальнейшее совершенствование работы противотуберкулезных учреждений города Москвы в условиях пандемии новой ретровирусной инфекции.

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

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

Редакционная коллегия

АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВО ФТИЗИАТРИИ: ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕГКОГО ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

А.Г. Наумов, А.С. Шпрыков, Д.А. Сулягина, А.С. Мальхина

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
г. Нижний Новгород*

Введение

Предварительное ознакомление с материальной копией больного органа, изготовленного по технологии послойного наложения полимера с помощью 3D-печати (FDM), позволяет специалисту оценить степень его поражения и определиться с дальнейшей тактикой лечения, что неоспоримо важно для оценивания перспектив возможного оперативного вмешательства с детальным изучением его анатомических особенностей в миниатюре.

Цель исследования

Продемонстрировать возможности 3D-прототипирования легких пациента, страдающего кавернозным туберкулезом верхней доли левого легкого.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужил цифровой файл (DICOM), полученный после проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов дыхания больного кавернозным туберкулезом. В методах исследования использовалось специализированное программное обеспечение (InVesalius) для извлечения из DICOM-файла цифровой структуры легких в формате STL с целью его последующей интеграции в программу-слайсер и запуска 3D-печати прототипа органа.

Результаты исследования

После подбора оптимального среза (виртуальной маски) по заданным параметрам рентгенологической денсивности в InVesalius была получена 3D-поверхность легких, в которой четко визуализировалась зона поражения специфическим

процессом. Данная виртуальная модель была переконвертирована (экспортирована) в формат файла STL и загружена в программу CURA для оценивания длительности производства на коммерческом 3D-принтере. Визуальное ознакомление с 3D-прототипом легочной ткани и проведение технической постобработки производилось в программном комплексе Autodesk Meshmixer. В качестве основного пластика для печати использовался ABS (акрилонитрилбутадиенстирол), 3D-принтер Ultimaker 2+. Готовый прототип (54,8 × 50,3 × 46,0 мм) был воссоздан за 2 часа 46 минут, с помощью изопропилового спирта модель подверглась химической полировке и была представлена лечащему врачу и пациенту. После нарезки модели хирургическим скальпелем был сделан вывод, учитывая состояние дренирующего бронха, о допустимости установки клапанного бронхоблокатора, минуя оперативное вмешательство.

Выводы

С помощью аддитивных технологий (3D-прототипирование) медицинский работник получил мощный инструмент, позволяющий объективно оценивать состояние того или иного органа. Технология послойной печати способна воспроизвести не только легкие человека, но и многие другие органы и ткани, что весьма актуально для медицинской отрасли в целом. Возможность передачи оцифрованной 3D-поверхности будущей физической модели органа через различные каналы связи позволит совместно с другими специалистами принять решение в непростой клинической ситуации.

Наумов Алексей Георгиевич, тел. + 7 (952) 767-10-10, e-mail: naumovag@pimunn.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИСТАНЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ–МЕДИКОВ НА КАФЕДРЕ ФТИЗИАТРИИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ COVID–19

А.Г. Наумов, А.С. Шпрыков, Д.А. Сулягина, Э.Р. Крюков

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
г. Нижний Новгород*

Введение

Эра классического обучения исчерпала себя и требует глобального переосмысления с полным или частичным внедрением дистанционных технологий. Благодаря неуклонному развитию

технической мысли в IT-индустрии появились компании, занимающиеся разработкой и эксплуатацией электронных площадок для проведения вебинаров, конференций и различных онлайн-мероприятий. Неблагоприятная эпидемиологическая

ситуация по COVID-19 бросила вызов образовательным учреждениям многих стран мира, в том числе и высшим медицинским учебным заведениям Российской Федерации, которые не были готовы обеспечить непрерывность учебного процесса из-за отсутствия единого программного комплекса, способного удовлетворить возникшие потребности.

Цель исследования

Представить опыт использования программного продукта DISCORD, который был использован для организации дистанционного обучения на кафедре фтизиатрии им. И.С. Николаева Приволжского исследовательского медицинского университета.

Материалы и методы исследования

Проведен описательный анализ основных достоинств и недостатков выбранной в качестве цифровой образовательной платформы программы.

Результаты исследования

Компьютерное приложение DISCORD было разработано компанией Hammer&Chisel (Сан-Франциско, США) в 2015 году. В настоящий момент в DISCORD зарегистрировано свыше 250 млн человек. Основная аудитория программы – молодые люди, занятые электронным досугом. DISCORD распространяется бесплатно, однако не относится к программному обеспечению (ПО) с полностью открытым исходным кодом, то есть она относится к так называемому proprietary software (несвободное ПО). Программа DISCORD может быть инициализирована на разных операционных системах (ОС), как стационарных (семейство ОС Windows, Linux, macOS), так и мобильных (Android, iOS), а также в популярных браузерах (web-версия). Это позволяет обучающемуся постоянно сохранять связь с кафедрой, где бы он ни находился. Языковая локализация программы включает в себя свыше 25 языков, что облегчает работу кафедральных сотрудников с иностранными студентами. Возможность создания отдельного именного сервера в программе DISCORD позволяет предотвратить несанкционированный доступ и локализовать работу в пределах узкого круга лиц, вход которых осуществляется по специально

генерируемой ссылке-приглашению. Организация дифференцированных виртуальных комнат с видеоголосовой связью, текстовым чатом и захватом изображения рабочего стола персонального компьютера является мощным инструментом взаимодействия и кооперации тьютора и слушателя. Распределение виртуальных ролей на сервере (лектор, студент и т.д.) способствует сохранению субординации. Отправка учебных заданий и получение на них ответов через текстовый чат виртуальной комнаты каждого преподавателя дисциплинирует и мотивирует студента к образовательной деятельности. Стоит отметить, что при наличии вышеперечисленных достоинств компьютерное приложение DISCORD не лишено недостатков. К ним необходимо отнести ограниченное количество слотов для демонстрации захвата рабочего стола персонального компьютера (например, презентации лекции) – 10 человек. В связи с эпидемией COVID-19 компания-разработчик временно увеличила этот лимит до 50 человек. Для улучшения качества связи, трансляции содержимого рабочего стола персонального компьютера, увеличения количества слотов при просмотре презентации требуется ежемесячная плата, зависящая от курса валюты. Отсутствует объективный критерий оценивания знаний студента во время сдачи экзамена, написания контрольной работы из-за невозможности контролировать окружение экзаменуемого.

Выводы

Бесспорно, за дистанционными образовательными технологиями – будущее. Однако при отсутствии единой государственной образовательной цифровой платформы, согласованности в вопросах частичного или в исключительных случаях полного перевода образовательной программы дисциплины или специальности на дистанционные «рельсы» возникнет тенденция к окончательной деструкции отечественной образовательной базы. Только взвешенное, обдуманное, централизованное решение признанных специалистов и чиновников спроецирует курс на успешное модернизирование педагогической среды нашей страны.

Наумов Алексей Георгиевич, тел. + 7 (952) 767-10-10, e-mail: naumovag@pimunn.ru

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Л.Н. Герасимов, С.А. Оприщенко, Л.В. Шеянова, С.В. Тимакова, О.В. Ноздреватых

ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Актуальность исследования

В период пандемии COVID-19 одной из наиболее предположительно уязвимых категорий лиц в отношении риска развития заболевания стали пациенты, страдающие туберкулезом органов дыхания с различной сопутствующей патологией. ГБУЗ

«ТБ им. А.Е. Рабухина ДЗМ» является специализированным учреждением для лечения категорий социально дезадаптированных граждан, в том числе москвичей, иногородних, лиц БОМЖ и мигрантов. С учетом сопутствующей патологии в штатном расписании учреждения предусмотрено подразделение

данных категорий пациентов. Сформированы отделения больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) с острыми психическими расстройствами, ВИЧ-инфекцией, менингоэнцефалитами, бактериовыделением, а также для больных МЛУ и ШЛУ. Данные пациенты, входящие в группу социального риска по туберкулезу, имеющие иммунодефицитные состояния, моментально приобрели дополнительную потенциальную опасность в лице новой инфекции. Случаи COVID-19 в психиатрических стационарах Уханя в Китае и Сиены в Италии показали, что инфекция распространяется в них с большей скоростью, чем в здоровой популяции.

Материалы и методы исследования

В связи с предоставленной международной информацией, приказами и распоряжениями Минздрава России и ДЗМ была дополнительно произведена реорганизация системы эпидемиологической безопасности в нашем стационаре в условиях пандемии COVID-19. На тот момент коечная емкость стационара составляла 373 койки и 12 сверхсметных коек отделения анестезиологии-реанимации (ОАР). В период работы учреждения с COVID-19 с 27.03.2020 по 24.06.2020 были максимально подвергнуты перепрофилированию 127 клинических обсервационных коек, из них 14 коек ОАР для тяжелых пациентов.

Следует отметить, что временной параметр разворачивания коек носил неравномерный характер. Основной, напряженный период требовал мощности в 15 инфекционных коек, из них 2 койки ОАР для приема плановых пациентов, выявления среди них поступающих с COVID-19 и дальнейшего их лечения – вплоть до начала мая 2020 года. Несмотря на максимальные противоэпидемические мероприятия, организованные в учреждении, присутствовал период внутрибольничного распространения инфекции, связанный с заболеванием медицинского персонала, регулярно выходящего за пределы учреждения. Строгие карантинные мероприятия, организованные в учреждении для предотвращения заноса инфекции, в силу человеческого фактора предполагаемо не сработали. Бессимптомное, стертое начало заболевания у некоторых сотрудников привело к инфицированию и дальнейшему прогрессивному распространению заболевших COVID-19 пациентов внутри учреждения. В дальнейшем произошло ожидаемое внутрибольничное распространение COVID-19, начавшееся с отделений туберкулеза органов дыхания (ТОД) с психическими расстройствами. Практически одновременно заболели 68 человек. В силу особенностей психического состояния и недостаточной критичности эти пациенты не всегда комплаентны, могут нарушать режим самоизоляции, не соблюдать санитарные правила, что значительно повышает риск их заражения. В связи с неизбежностью заражения COVID-19 части таких пациентов необходимо указать на массовость заражения и быстрое распространение, а также те сложности, с которыми столкнулись врачи при лечении этих больных. Однако

быстрое своевременное перепрофилирование коек в сочетании со своевременным выявлением и изоляцией данных пациентов, самоотверженность персонала позволили ограничить и локализовать инфекцию.

Результаты исследования

Общее количество пролеченных больных ТОД в сочетании с COVID-19 за освещаемый период составило 145 человек; тяжелых, потребовавших условий интенсивной терапии в ОАР – 18 человек, что составило 12,4% от общего количества пролеченных, умерли 3 человека. Верификация диагноза производилась методом ПЦР мазка из зева РНК SARS-CoV-2 (МКБ-10 U07.1) и выполнением КТ органов грудной клетки (ОГК) (МКБ-10 U07.2). Количество подтвержденных диагнозов по (МКБ-10 U07.1) составило 135 больных, что соответствует 93% от общего количества, у 10 больных диагноз был установлен по данным КТ ОГК (МКБ-10 U07.2), соответственно – 7%. У 3 пациентов диагноз, поставленный по КТ ОГК (МКБ-10 U07.2), подтвердился методом ПЦР (МКБ-10 U07.1). Летальность от COVID-19 в учреждении составила 1,1%, летальность от COVID-19 в ОАР – 16,6%. Условное подразделение больных COVID-19 по коморбидной патологии распределилось следующим образом: ТОД с психическими расстройствами – 68 больных (47%), больных с ТОД – 62 человека (43%) и оставшееся количество ТОД в сочетании с ВИЧ-инфекцией – 15 больных, что составило 10%. Распределение по половому признаку: мужчин – 134 человека (92%), женщин – 11 человек (8%). Средний возраст составил 46 лет (от 20 до 81 года). По статусу проживания в г. Москве: постоянных жителей – 29 человек (20%), лиц БОМЖ – 76 (52%), иногородних – 16 (11%), иностранцев – 24 (17%). В тяжелой форме заболевание протекало у 18 пациентов, что потребовало проведения интенсивной терапии и кислородной поддержки в условиях ОАР. Ввиду потенциальной опасности в психиатрических отделениях кислородная поддержка не проводилась. При нарастании тяжести состояния все пациенты переводились в ОАР, особое внимание при этом уделялось психиатрическим больным. Показаниями для перевода в ОАР являлись: резко нарастающая дыхательная недостаточность, быстро прогрессирующий интоксикационный синдром, выходящий за рамки классического течения туберкулезного процесса. Респираторная поддержка с помощью ИВЛ проводилась 3 крайне тяжелым больным, они же впоследствии умерли. Необходимость подтверждения вирусных пневмоний КТ ОГК определялась Клиническими рекомендациями Минздрава России. Всего подтверждено 29 вирусных пневмоний (20%) различной степени тяжести в сочетании с ТОД. По шкале тяжести КТ ОГК больные соответственно подразделились: КТ-1 – 18 человек (62%), КТ-2 – 9 (31%), КТ-3 – 1 и КТ-4 – 1, последние в сумме составили 7%. Таким образом, из общего количества пролеченных больных (145 человек) группа с психическими расстройствами составила практически половину (47%). При

анализе структуры тяжести в этой же группе (68 пациентов) отмечено наибольшее количество тяжелых больных – 13 (19,1%). Через отделение ОАР прошло 18 больных, тут также следует отметить преобладание лиц с психическими расстройствами – 13 пациентов (72,2%). В целом полученные практические данные находятся в рамках существующих эпидемиологических прогнозов пандемий: по расчетам тяжести до 90% должны преобладать больные легкого и среднетяжелого течения и до 10% – требующие отделений интенсивной терапии, с небольшим увеличением в нашем случае, связанным с наличием 1/3 пациентов с психиатрической патологией от общего количества в учреждении. Второй большой группой пациентов (62 человека) явились больные с ТОД, в основном перенесшие COVID-19 в легкой и средней форме. При анализе данных больных с COVID-19 отмечено, что с бактериовыделением среди этой группы оказалось 33 человека (53%), больных с МЛУ и ШЛУ – 14 человек (22,5%). Через ОАР прошел один пациент. Возможно, в этой группе это связано с измененной легочной тканью на фоне туберкулезного процесса в легких, отсутствием так называемой «точки приложения». С нашей точки зрения данное наблюдение требует дальнейшего углубленного анализа. Третья наиболее малочисленная группа больных ТОД в сочетании с ВИЧ-инфекцией – 15 человек, составила 10% от

общего количества. Возможно, это связано с силой иммунного ответа и у части больных – с приемом АРТ.

Выводы

Таким образом, анализируя полученные результаты деятельности за 90-дневный период нахождения в строгих карантинных условиях у учреждения, впервые на практике столкнувшегося с особо опасной инфекцией, но при этом имеющего огромный опыт работы с больными воздушно-капельной инфекцией – туберкулезом органов дыхания, следует отметить, что основной упор необходимо делать на выявление и предотвращение распространения инфекции внутри учреждения, уделяя особое внимание персоналу и вновь поступающим пациентам; своевременно перепрофилировать койки с учетом распространения и дальнейшей локализации инфекции. Необходимо учитывать возможное влияние туберкулезного процесса в легких на так называемую «точку приложения COVID-19». При наличии больших групп пациентов с коморбидной патологией уделять им особое внимание и постоянно учитывать, что коморбидная патология увеличивает тяжесть состояния и прогноз. Сочетание COVID-19 с коморбидной патологией также требует значительного увеличения медицинских ресурсов.

Герасимов Лев Николаевич, тел. + 7 (926) 566-81-37, e-mail: 1968berserck@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ МИРОВОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Н.А. Павлюченкова¹, А.В. Михеева², Е.А. Сахаритова³

Актуальность исследования

Серьезной угрозой здоровью населения по-прежнему остается лекарственно-устойчивый туберкулез (ТБ). Резистентность микобактерий туберкулеза (МБТ) является одним из основных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии заболевания и увеличивающих социально-экономическое бремя болезни как для системы здравоохранения, так и для государства в целом. Данная проблема приобрела глобальное значение и характерна для многих стран мира. Решение ее возможно только при наличии иных, новых подходов к терапии, в том числе за счет разработки, внедрения и использования инновационных противотуберкулезных препаратов (ПТП) с учетом ресурсных возможностей государства.

Цель исследования

Оценка современного состояния мирового фармацевтического рынка лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы исследования

Проведен контент-анализ официальных источников 24 стран (Россия, Перу, Португалия, Ирландия, Швеция, Австрия, Бразилия, Бельгия, Испания, Эстония, Гонконг (Китай), Япония, Малайзия, США, Израиль, Беларусь, Австралия, Кения, Объединенные Арабские Эмираты, Сингапур, Намибия, Турция, Зимбабве, Уганда) относительно зарегистрированных на их территории ЛП, рекомендованных Всемирной

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск.

² Независимый исследователь.

³ ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер».

организацией здравоохранения (ВОЗ) для лечения МЛУ-ТБ, введенных в обращение с 2000 по 2020 год: линезолид, бедаквилин, деламанид, клофазимин (по состоянию на 07.2020).

Результаты исследования

Согласно последним данным ВОЗ о соотношении эффективности и безопасности препаратов для лечения МЛУ-ТБ, выделяют три группы: группа А – препараты, используемые в первоочередном порядке: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид; группа В – препараты, включаемые в режим во вторую очередь: клофазимин, циклосерин/теризидон; группа С – препараты, добавляемые в режимы химиотерапии в случае невозможности использования препаратов из групп А и В: этамбутол, деламанид, пипразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, р-аминосалициловая кислота. Из ЛП всех трех групп за последние 20 лет на мировой рынок введены 4 наименования: линезолид, бедаквилин, деламанид и клофазимин. Клофазимин среди представленных стран зарегистрирован только в США под торговым наименованием (ТН) Lamprone в форме капсул 50 и 100 мг. В дальнейшем при проведении анализа данный препарат не учитывался. Установлено, что на фармацевтическом рынке 12 из 24 стран (50%) присутствуют все 3 ЛП: линезолид, бедаквилин и деламанид. Из них: 8 – страны европейского континента (66,7%), по 2 – государства Южной Америки и Дальнего Востока (по 16,7%). Отсутствие в списках разрешенных ЛП деламанида отмечено в 4 (16,7%) государствах (Малайзия, США, Израиль и Беларусь). В оставшихся 8 странах (33,3%), среди которых 50% – государства африканского континента, из перечня анализируемых ЛП зарегистрирован только линезолид. Характеристика ассортимента торговых наименований (ТН) определялась в большей части разнообразием таковых у линезолида, так как на бедаквилин и деламанид не истек срок действия патентов, и в настоящий момент данные препараты находятся в обращении в странах, которыми были поданы и одобрены заявки, каждый под 1 ТН (Сиртуро/Sirturo и Дельтиба/Deltyba соответственно). Суммарное количество ТН линезолида по 24 странам составило 238 с колебанием по отдельным территориям от 1 до 49. Наибольшим разнообразием отличаются Австралия (49 ТН), Португалия (20 ТН) и Перу (18 ТН). Наименьшее число ТН приходится на Японию (2 ТН) и Уганду (1 ТН). При анализе по зарегистрированным лекарственным формам (ЛФ) выявлено, что наиболее популярна традиционная таблетированная форма: для линезолида – таблетки, покрытые пленочной оболочкой

(200, 300, 600 мг), для бедаквилина и деламанида – таблетки (100/20 и 50 мг соответственно). Но если в случае с бедаквилином и деламанидом это единственно возможный вариант, то линезолид, помимо этого, выпускается в форме гранул для приготовления раствора для суспензии для приема внутрь (100 мг/5 мл) и раствора для инфузий (2 мг/1 мл). При этом в подавляющем большинстве стран (83,3%) таблетированная форма линезолида представлена дозировкой 600 мг. Бедаквилин в форме таблеток 20 мг, предусматривающей возможность применения препарата у детей, присутствует только на рынке США. В остальных государствах доступны только таблетки 100 мг. Во всех трех ЛФ линезолид зарегистрирован на рынке 13 стран (54,2%). Общее количество номенклатурных позиций линезолида составило 1546 с учетом ЛФ, дозировок, форм выпуска и единиц фасовки. На первом месте по объему рынка – Россия с 408 ЛП (26,4%). Далее следуют Перу (13,7%) и Португалия (10,8%). Более 100 позиций зарегистрировано также в Ирландии и Швеции. Всего 2 ЛП (0,13%) представлено в Японии, по 3 и 4 – в странах Африки (Уганда и Зимбабве). Препараты бедаквилина зарегистрированы в 16 из 24 анализируемых государств (66,7%), отсутствуют в реестре африканских государств и Австралии. Деламанид реализуется на рынке 12 из 24 стран (50%). Общее число номенклатурных позиций составило 25 и 28 – для бедаквилина и деламанида соответственно.

Заключение

Наибольшим разнообразием ЛП в выбранном сегменте отличается фармацевтический рынок Европы, России и стран Южной Америки. Введенные в обращение новые ЛП, соответствующие рекомендациям ВОЗ, существенно влияют на возможности терапии пациентов с определенными профилями лекарственной устойчивости, а также имеющих непереносимость некоторых ПТП. Однако отсутствие коммерческих прав на бедаквилин и деламанид в ряде государств значительно ограничивает возможности врачей и снижает шансы пациентов на эффективное лечение МЛУ-ТБ. Успех в борьбе с ТБ невозможен без активного развития рынка и пополнения его инновационными продуктами.

Павлюченкова Надежда Александровна, тел. + 7 (950) 701-73-37, e-mail: paramonovanadezhda@gmail.com

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ

С.А. Раззаков, Р.А. Фаттахов

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения туберкулеза (ТБ) легких на фоне табакокурения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 100 больных ТБ легких, находившихся на стационарном лечении в терапевтических отделениях Центра фтизиатрии и пульмонологии в период 2017–2019 годов. Больные были распределены на две группы: I группа – 70 больных ТБ, курящие; II группа – 30 больных ТБ, некурящие. Всем больным проводили комплекс клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования. Для определения никотиновой зависимости у больных пользовались тестом Фагерстрема. Для определения индекса Тиффно была проведена пикфлоуметрия.

Результаты исследования

Среди больных ТБ в обеих группах достоверно часто встречались лица мужского пола (71,4%, $p \leq 0,05$). Наибольшее количество больных туберкулезом в обеих группах приходится на возраст, варьирующий от 31 до 40 лет – I группа $34,3 \pm 5,7\%$ и II группа – $44,0 \pm 7,0\%$ соответственно. Среди курящих больных достоверно чаще встречались больные с фиброзно-кавернозным и кавернозным туберкулезом ($40,0 \pm 5,8\%$ и $25,7 \pm 5,2\%$ соответственно, $p \leq 0,05$). У больных первой группы установлено,

что в $40,0 \pm 5,8\%$ случаев имело место тотальное поражение легкого ($p \leq 0,05$). Выраженная интоксикация установлена у больных I группы в $50,0 \pm 6,0\%$, в то же время во II группе – только у $30 \pm 6,5\%$. Анализ микробиологических исследований показывает, что среди больных I группы выделение МБТ встречается чаще ($42,9 \pm 5,9\%$), чем у больных II группы ($28,0 \pm 6,4\%$). По формуле было вычислено, что показатели у курящих больных, относящихся к I группе, находились в пределах от 240 до 390. При проведении опросника по тесту Фагерстрема установлено, что у больных, относящихся к I группе, данный показатель оказался от 6 до 10 баллов. У больных I группы индекс Тиффно оказался 40–45%. У больных, относящихся ко II группе, индекс Тиффно оказался более 50%. В динамике было отмечено, что регрессия клинических симптомов ТБ на фоне курения была на 1–1,5 месяца позднее, чем у некурящих больных. Необходимо отметить, что лекарственная устойчивость к химиопрепаратам отмечена достоверно чаще у больных на фоне табакокурения ($31,4 \pm 5,5\%$ и $4,0 \pm 1,3\%$).

Заключение

Таким образом, табакокурение отрицательно влияет на течение ТБ легких, симптомы интоксикации более выражены, респираторные симптомы сохраняются дольше, тотальное поражение легких встречается чаще.

Фаттахов Р.А., тел. +9 (9899) 804-86-95, e-mail: wolf-larsen@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Е.Ю. Романова¹, В.А. Гузнов¹, Л.М. Кузнецова¹, И.Н. Деменок², Л.Н. Герасимов³

Актуальность исследования

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 года присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пан-

демии COVID-19. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Новый коронавирус SARS-CoV-2 отнесен ко II группе патогенности, т.е. к особо опасным инфекциям (ООИ). Это заболевания, которые способны быстро распространяться, поражать большое количество населения, со сравнительно высокой летальностью. Основная опасность коронавируса COVID-19 – это высокая вероятность поражения легких. Чаще всего смерть наступает от тяжелого течения пневмонии.

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

² ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

³ ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

Основной механизм передачи – аспирационный: выделение вируса при кашле, чихании, разговоре, при контакте на близком расстоянии. Установлен факт реализации искусственного механизма. Возможен фекально-оральный механизм передачи вируса. Контактный-бытовой путь реализуется через факторы передачи: воду, пищевые продукты и предметы (дверные ручки, экраны смартфонов), контаминированные возбудителем. Больные туберкулезом относятся к группе риска по тяжелому течению коронавирусной инфекции. Если у человека уже имеется одно заболевание легких, то второе может утяжелить ситуацию.

Цель исследования

Последствия заражения COVID-19 у больных туберкулезом до конца неясны, но уже появляются первые публикации, свидетельствующие о том, что наличие туберкулезной инфекции, в том числе латентной, утяжеляет течение COVID-19.

Материалы и методы исследования

Клиническими вариантами проявления COVID-19 являются: ОРВИ, пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с ОДН (ОРДС), сепсис, инфекционно-токсический шок. По степени тяжести течение заболевания варьируется от легких форм до крайне тяжелых. Для госпитализации больных с сочетанной туберкулез/COVID-19 патологией, нуждающихся в стационарном лечении, были реперофилированы койки в следующих медицинских организациях: ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ», в период с 27.03.2020 по 24.06.2020 пролечено 145 больных; ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ», в период с 03.05.2020 по 21.08.2020 пролечен 81 больной; ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» Клиника № 2 начала свою работу 20.04.2020. Отделение существует по настоящее время, за истекший период пролечено 222 больных. Дополнительно были развернуты койки в филиале МНПЦБТ по ЮВАО – 20 коек для больных легкой и средней степени тяжести. Период работы – с 01.06.2020 по 20.06.2020.

Результаты исследования

Пролечено 24 пациента. В структуре госпитализированных больных более половины пациентов помимо наличия туберкулеза имели серьезную сопутствующую патологию в виде ВИЧ-инфекции, декомпенсированного цирроза печени, хронической болезни почек, ХОБЛ, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д., что утяжеляло состояние больных. По формам

туберкулеза доминирующая роль принадлежала инфильтративному туберкулезу (38%), диссеминированный туберкулез был выявлен в 20% случаев, туберкулема и генерализованные формы (в том числе с поражением ЦНС) встречались в 10% каждая. В незначительной доле случаев (менее 2%) был поставлен диагноз миллиарного, внелегочного, очагового туберкулеза, казеозной пневмонии и т.д. Из всех госпитализированных (222 человека) у 10% больных диагноз туберкулеза (либо его активность) был отвергнут. В клинических формах коронавирусной инфекции преобладала вирусная пневмония (63% больных), у 8% заболевание протекало в виде ОРВИ, 29% пациентов отмечали бессимптомное течение заболевания. Подавляющее большинство пневмоний (76%) протекало в легкой форме (КТ-1). Более 70% больных, несмотря на клиническую форму проявления заболевания, переносили коронавирусную инфекцию в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Согласно проведенному анализу, можно сделать следующие выводы: коронавирусная инфекция у больных с туберкулезом в подавляющем большинстве случаев протекает в виде вирусной пневмонии легкой степени тяжести при удовлетворительном самочувствии пациентов. Тяжесть состояния не всегда обусловлена течением коронавирусной инфекции: больные, находящиеся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, имели отягощающую сопутствующую патологию. Летальность в Клинике № 2 составила 10% (22 человека): в 68% случаев (15 больных) коронавирусная инфекция явилась непосредственной причиной смерти, 1 больной (5%) скончался от острого коронарного синдрома (в стадии реконвалесценции по COVID-19), у 6 больных (27%) новая коронавирусная инфекция явилась фоновым заболеванием.

Романова Елена Юрьевна, тел. + 8 (903) 564-21-07, e-mail: docavgust@yandex.ru

ОПЫТ РАБОТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО СТАЦИОНАРА ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/COVID-19

Е.Ю. Романова¹, В.А. Гузнов¹, И.Н. Деменок², Л.Н. Герасимов³

Актуальность исследования

Появление COVID-19 поставило перед здравоохранением задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. При коинфекции туберкулеза и COVID-19 одной из основных сложностей является учет возможных лекарственных взаимодействий препаратов для лечения туберкулеза с препаратами, рекомендуемыми для лечения COVID-19. В связи с этим может возникнуть необходимость корректировать противотуберкулезную терапию. Ряд лекарственных препаратов для лечения COVID-19 обладает схожим механизмом действия с противотуберкулезными средствами, и их лекарственные взаимодействия могут затруднять проведение совместной терапии, в связи с чем необходимо тщательно мониторировать возможные побочные эффекты.

Цель исследования

Проведение полноценного лечения коронавирусной инфекции является приоритетом, а этиотропная терапия туберкулеза должна быть скорректирована врачебной комиссией с учетом лекарственных взаимодействий и индивидуальной переносимости препаратов пациентом.

Материалы и методы исследования

Для оказания специализированной помощи в условиях стационара больным с сочетанной туберкулез/COVID-19 патологией были перепрофилированы койки в следующих медицинских организациях: ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ» (отделение просуществовало в период с 27.03.2020 по 24.06.2020, пролечено 145 больных); ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Клиника № 2, принимает пациентов с 20.04.2020 по настоящее время, в период по 06.09.2020 пролечено 222 больных. Дополнительно были развернуты койки в филиале по ЮВАО – 20 коек для больных легкой и средней степени тяжести, период работы с 01.06.2020 по 20.06.2020, пролечено 24 пациента); ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ» (03.05.2020 развернуто клиническое наблюдательное отделение, а также реанимационные койки. Период работы – по 21.08.2020, пролечено 81 больной). Нормативными документами при лечении

больных сочетанной туберкулез/COVID-19 патологией являлись «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (5-8 версии), а также приказы Департамента здравоохранения города Москвы «О мероприятиях по организации в городе Москве работы медицинских организаций государственной системы здравоохранения по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на этапе скорой медицинской помощи». В качестве этиотропной терапии применялся гидроксихлорохин (при вирусной пневмонии в сочетании с азитромицином), лопинавир/ритонавир, интерферон-альфа, а также редко – умифеновир. Основу патогенетического лечения составляли антикоагулянтные препараты, иммуносупрессивная терапия (ГКС, тоцилизумаб) при жизнеугрожающих состояниях. Неотъемлемой частью комбинированного лечения являлась симптоматическая терапия (муколитики, жаропонижающие средства).

Результаты исследования

Анализируя статистические данные относительно применяемых препаратов, сделаны следующие выводы: на фоне приема лопинавира/ритонавира установлена самая длительная негативация мазков, при положительной рентгенологической динамике – через 14 суток лечения. Курс этиотропной терапии гидроксихлорохином + азитромицином в течение 7 дней обладает меньшей эффективностью в сравнении с 14-дневным курсом (26% больных нуждались в назначении повторного курса в связи с сохраняющимися положительными мазками на SARS-CoV-2). Курс лечения вирусной пневмонии тремя препаратами (гидроксихлорохин + азитромицин + антибиотик широкого спектра действия) в течение 14 дней, как правило, эффективен: у подавляющего большинства больных отмечается положительная рентгенологическая динамика. Повторное выявление положительного мазка из рото- и носоглотки на SARS-CoV-2 при отсутствии клинической картины после проведенного ранее полноценного курса терапии новой коронавирусной инфекции в подавляющем большинстве случаев не требует назначения повторного курса лечения (в 60% случаев негативация мазков происходит самостоятельно). Лечение коронавирусной инфекции у больных с сочетанной туберкулез/

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

² ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

³ ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

COVID-19 патологией можно признать эффективным: в 90% случаев в отношении коронавирусной инфекции была достигнута стадия реконвалесценции, и такие пациенты переводились в обсервационное отделение. В 10% случаев (22 человека) – смертельный исход.

Заключение

Лечение новой коронавирусной инфекции у больных туберкулезом должно быть комплексным с привлечением специ-

алистов различного профиля (инфекционистов, фтизиатров, терапевтов и т.д.) в рамках регламентирующих документов и в то же время индивидуальным, с учетом особенностей течения заболевания у каждого конкретного больного.

Романова Елена Юрьевна, тел. + 8 (903) 564-21-07, e-mail: docavgust@yandex.ru

АНАЛИЗ ПРИЧИН РАННИХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Е.В. Савинцева, О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, А.Р. Истеева

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

Актуальность исследования

Установлено, что рецидивы туберкулеза играют существенную роль в формировании контингента больных и их интенсивный показатель отражает эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. Риск неэффективного лечения у лиц с рецидивом процесса, по сравнению с впервые выявленными больными, увеличивается в 2 раза, частота лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам – в 1,3 раза, с МЛУ – в 2 раза, вероятность летального исхода – в 1,5 раза. Ряд авторов приоритетное значение в реактивации туберкулеза отводят сопутствующим заболеваниям, другие отдают предпочтение наличию больших остаточных изменений в легких, и, наконец, многие клиницисты обращают внимание на неполноценность основного курса химиотерапии первого заболевания.

Цель исследования

Изучить факторы, влияющие на возникновение ранних рецидивов туберкулезного процесса.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на базе БУЗ УР «Республиканская клиническая туберкулезная больница» Минздрава Удмуртской Республики. Для достижения поставленной цели были изучены карты 22 больных, находящихся на стационарном лечении в 2019 году.

Результаты и обсуждение исследования

Уровень рецидивов является важным показателем дефектов диспансерной работы и организации лечения. Показатель рецидивов туберкулезного процесса в РФ снизился с 12,0 в 2009 году до 8,3 в 2019 году. В УР данный показатель остается нестабильным. Минимальное значение было достигнуто в 2018 году (8,1 на 100 тыс. населения), максимальное – в 2019 году (10,8 на 100 тыс. населения).

В России показатель ранних рецидивов снизился в 1,2 раза (с 37,9% в 2009 году до 31,9% в 2018-м). В УР этот показатель остается нестабильным. Наименьшее значение показателя

раннего рецидива в УР зафиксировано в 2014 году (36,2%), наибольшее – в 2009 году (53,3%).

Установлено, что рецидивы туберкулезного процесса отличаются большей долей бактериовыделения (59% против 73%) и протекают с большей частотой лекарственной устойчивости (45 против 68%), что указывает на их большую эпидемиологическую значимость и на необходимость проведения адекватного курса химиотерапии и своевременной коррекции нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, а также исключение отрывов от лечения. По данным исследований, частота НПР при использовании противотуберкулезных препаратов основного ряда варьирует от 12,5 до 67,8%, при включении в схему резервных ПТП достигает 92%. Необходимость временной или постоянной коррекции химиотерапии или прерывания курса лечения из-за возникающего кожно-аллергического синдрома, метаболических нарушений, диспепсических расстройств, нейротоксических и гепатотоксических реакций появляется почти у половины больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Прерывание курса противотуберкулезной терапии снижает эффективность лечения, что является одной из причин развития рецидивов туберкулезного процесса.

Одним из способов решения данной проблемы может явиться функциональное питание. В настоящее время широкое применение в практике приобретает препарат «Рекицен-РД».

На базе БУЗ Удмуртской Республики «Республиканская клиническая туберкулезная больница Минздрава Удмуртской Республики», г. Ижевск, было проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование. После курса приема препарата «Рекицен-РД» уменьшение жалоб, улучшение общего самочувствия, нормализация работы кишечника отмечены у 24 человек (72,7%, 95% ДИ 57,0–88,5%). В контрольной группе данные изменения наблюдались лишь у 15 человек (30,0%, 95% ДИ 17,0–43,2%) ($p < 0,05$). Через один месяц после применения препарата у подавляющего

большинства пациентов (22 человека, 93,9%), в лечении которых использовали «Рекицен-РД», нормализовался уровень эозинофилов (в контрольной группе – у 17 человек, 66,0%). Уровни АЛТ и билирубина достигли нормальных значений у 22 человек (81,8%) и 8 человек (90,9%) соответственно; в контрольной группе данные показатели были существенно ниже – 17 человек (48,0%) и 8 человек (60,0%) соответственно, ($p < 0,05$). В течение месяца на фоне приема препарата «Рекицен-РД» отрывов от лечения не отмечено.

Другим значимым фактором, влияющим на возникновение рецидива, является ранний перевод в III ГДУ (на момент перевода в III ГДУ у пациентов наблюдалась следующая рентгенологическая картина: положительная динамика была зарегистрирована у 36% пациентов (8 человек), отсутствие положительной динамики туберкулезного процесса в течение 2–3 месяцев отмечалось у 19% больных (4 человека), информация отсутствует у 45% пациентов (10 человек). Констатация клинического излечения туберкулеза и момент завершения эффективного курса комплексного лечения определяются от-

сутствием положительной динамики признаков туберкулезного процесса в течение 2–3 месяцев. Таким образом, лишь 19% пациентов были переведены в III ГДУ по показаниям, у 36% пациентов перевод был проведен слишком рано), отсутствие противорецидивных курсов (противорецидивный курс проводился лишь у 14% пациентов (3 человека), 41% пациентов (9 человек) не проходили профкурс по причине отказа от лечения, информация отсутствует у 45% пациентов (10 человек).

Заключение

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, имели сопутствующие заболевания, следовательно, противорецидивный курс был показан 100% пациентов, серьезная сопутствующая патология у пациентов (в качестве сопутствующей патологии преобладали заболевания респираторной системы (27%), патология печени (20%), ВИЧ-инфекция (24%), 100% пациентов имели сопутствующие заболевания), отсутствие преемственности в передаче информации между противотуберкулезными учреждениями (у 45% пациентов отсутствует информация об остаточных изменениях в легких).

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

ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

*Ф.К. Ташпулатова, В.Н. Мухтермова, Н.В. Медведева, Н.Н. Шамшиева
Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент*

Цель исследования

Изучить вопросы химиотерапии (ХТ) туберкулеза у детей и подростков в современных условиях с учетом увеличения резистентных форм туберкулеза, особенностей течения туберкулеза и возрастных особенностей детского и подросткового возраста, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни 118 больных ТБ детей и подростков, получавших лечение в детском отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан в 2018 году. Из них 79% составили дети (93 человека) и 21% – подростки (25 человек).

Результаты исследования

Распределение больных по полу и возрасту: 0–4 года – 18 (15,4%); 5–9 лет – 33 (28,0%); 10–14 лет – 37 (31,0%); 15–17 лет – 30 (25,6%). Мальчики – 63 (53,3%), девочки – 55 (46,6%). По анализу клинической структуры ТБ у большинства детей и подростков установлен туберкулез органов дыхания – 59 пациентов (49,5%), внелегочный ТБ установлен у 35 (30,0%) и у 24 (21,5%) установлен генерализованный ТБ с поражением двух и более органов и систем. Обнаружение МБТ различными мето-

дами (бактериоскопия, GeneXpert MTB/Rif, HAIN test, посев на твердые среды): положительные результаты МБТ в различных материалах выявлены только у 25 детей (21,1%). По анализу мокроты – у 20 больных (80%), по исследованию кала – у 2 больных (8%), по исследованию мочи – у 1 (4%), плевральной жидкости – у 1 (4%), спинномозговой жидкости – у 1 (4%). С учетом низких показателей выявления МБТ в различных патологических материалах (21,1%) выбор стартового режима ХТ детям и подросткам, больным ТБ, по лекарственной чувствительности проводился в большинстве случаев эмпирически (79,6%). В вопросах подхода к химиотерапии ТБ и определения ее длительности у детей и подростков учитывались возрастные особенности течения заболевания.

Выбор эмпирического режима химиотерапии у детей раннего дошкольного и школьного возраста (0–9 лет) часто связан с отсутствием микробиологического подтверждения специфического процесса и склонностью к быстрой генерализации процесса.

При туберкулезе у подростков часто имеют место не только первичные формы ТБ, но и вторичные формы ТБ (очаговый, инфильтративный).

Таким образом, отсутствие бактериовыделения или невозможность определения ТЛЧ МБТ молекулярно-генетическим

методом из-за малого количества ДНК МБТ в диагностическом материале определили поиск критериев для эмпирических режимов химиотерапии.

Основными критериями являются: эпидемический фактор (наличие контакта с больным туберкулезом с подтверждением устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам) и распространенность выявленного процесса. Данные критерии явились основными элементами в назначении стартовой ХТ туберкулеза у детей и подростков без бактериовыделения.

Режим лечения назначался с учетом результатов бактериологических обследований различных образцов патологического материала у детей, а также с учетом бактериологических результатов исследования мокроты у источника инфекции. По результатам чувствительности МБТ 118 детям с установленным диагнозом ТБ назначены различные режимы лечения: большинству детей и подростков с установленным диагнозом туберкулеза (86 человек, 72,9%) назначено лечение препаратами 1 ряда (ЛЧ/ТБ), а 32 детям (27,1%) назначено лечение препаратами резервного ряда (ЛУ/ТБ). Все схемы лечения устойчивых форм туберкулеза назначались комиссионно. У 18 детей (64,3%) режим лечения устойчивых форм ТБ (ЛУ/ТБ) назначен эмпирически, с учетом чувствительности МБТ у источника инфекции. Только у 14 (43,7%) диагноз подтвержден бактериологическим результатом.

При назначении детям и подросткам ХТ по результатам ТЛЧ и с подтвержденной лекарственной устойчивостью (ЛУ) обязательно учитывается факт возрастных ограничений к препаратам резервного ряда. Поэтому назначение препаратов резерва осуществлялось только после госпитализации ребенка в детское отделение Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии, где специально выделен изолированный блок для лечения устойчивых форм ТБ. Обязательно учитываются наличие сопутствующих заболеваний и иммунодефицитных состояний. Продолжительность лечения в стационаре

у больных детей с ЛЧ/ТБ в среднем составила 3,5 месяца с учетом переносимости препаратов, сопутствующих заболеваний и эффективности лечения. У больных с МЛУ/ТБ средняя продолжительность стационарного лечения составила 10,5 месяца. У больных с ШЛУ/ТБ – 13 месяцев.

Эффективность лечения оценивалась по результатам бактериологического обследования мокроты (ежемесячно), рентгенологического обследования (каждые 2–3 месяца), показателей лабораторных исследований (ежемесячно: общий анализ крови, мочи, функция печени, коагулограммы и др.), улучшения общих физических показателей: прибавка веса и роста (ежемесячно). У большинства пролеченных в стационаре детей (98,9%) и подростков (92,0%) отмечается значительная эффективность лечения, что подтверждено клиническими, лабораторными и рентгенологическими обследованиями.

Таким образом, современное лечение туберкулеза у детей и подростков и его продолжительность, несмотря на имеющиеся рекомендации комплексной ХТ, требует персонального подхода с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, эпидемиологического характера очага инфекции, где проживает ребенок.

Выводы

1. При выборе тактики и режима ХТ для лечения больных ТБ детей и подростков необходимо учитывать такие факторы, как: особенности клинического течения ТБ у детей и подростков; отсутствие бактериовыделения у большинства (80%) детей и подростков; возрастные ограничения к большинству препаратов резервного ряда; наличие сопутствующих заболеваний.
2. Продолжительность лечения ТБ больных детей и подростков зависит от режима выбранной ХТ, клинической формы ТБ процесса и лабораторно-рентгенологических данных на разных этапах лечения.
3. Эффективность лечения обеспечивается при персональном подходе к ХТ туберкулеза.

Мухтермова Вера Николаевна, тел. + 9 (9890) 935-99-41, e-mail: mukhtermova.vera@gmail.com

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

*Е.М. Тудор, И.В. Марусчяк, З.Н. Чобану, Д.О. Саин, И.Н. Найдарлы, С.С. Гинда, В.С. Киروشка, Е.Г. Привалова
ОМСУ Институт фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк», г. Кишинев, Республика Молдова*

Актуальность исследования

Туберкулез остается одной из приоритетных задач общественного здравоохранения. Проблемой для эффективного глобального контроля над туберкулезом стала пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2 (синдром острого респираторного коронавируса 2), которая также создает серьезные

проблемы для возможностей глобальной системы здравоохранения. Сочетание туберкулеза с инфекцией COVID-19 изучено недостаточно.

Цель исследования

Изучение клинических аспектов туберкулеза, сочетанного с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы исследования

Изучено 20 случаев туберкулеза легких, сочетанного с инфекцией COVID-19, у больных, госпитализированных в период с марта по сентябрь 2020 года в специализированные отделения Института фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк». В анализ были включены пациенты, у которых диагностирован туберкулез легких, сочетанный с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденный реакцией цепной полимеризации в реальном времени (ОТ ПЦР).

Результаты исследования

Средний возраст исследованных больных составил $41 \pm 3,50$ года (диапазон 27–83), в том числе 10 мужчин со средним возрастом $42 \pm 4,23$ года (диапазон 29–69) и 10 женщин со средним возрастом $41 \pm 5,81$ года (диапазон 27–83). Среди изученных случаев у 16 (80%) пациентов был диагностирован впервые выявленный туберкулез легких, в 4 (20%) случаях туберкулеза легких – повторное лечение (потерян из наблюдения, рецидив и терапевтическая неэффективность). Все случаи были подтверждены микробиологически. У впервые выявленных больных чувствительный туберкулез легких преобладал в 12 (60%) случаях, МЛУ-ТБ – в 2 (10%) случаях и в 2 (10%) случаях – полирезистентная устойчивость к противотуберкулезным препаратам. В структуре случаев туберкулеза легких с повторным лечением было 2 случая (10%) с туберкулезом преХДР, один случай ТВМДР и один чувствительный случай.

Картина жалоб была разнообразной. Среди жалоб пациентов преобладали лихорадка/субфебрильная температура и кашель – в 17 (85%) случаях, похудание, потеря аппетита – в 16 (80%) случаях, ночная потливость – в 14 (70%) случаях, повышенная утомляемость и боль в груди – в 13 (65%) случаях, одышка – в 12 (60%) случаях, головная боль – в 8 (40%) случаях, боль в животе – в 6 (30%) случаях, боль в горле, потеря вкуса, потеря обоняния и миалгия – по 3 (15%) случая, охриплость – в 2 (10%) случаях и по одному случаю (5%) конъюнктивита,

заложенности носа с выделениями из носа и диареи.

Инfiltrативный туберкулез легких выявлен в 16 (80%) случаях, диссеминированный – в 4 случаях, в том числе в 10 (50%) случаях процесс был односторонним, а в 10 (50%) случаях поражения были двусторонними.

Одна или несколько сопутствующих патологий были зарегистрированы у 13 (65%) пациентов, среди которых преобладала ВИЧ-инфекция – 8 (40%) случаев, гастроудоденальная патология – в 7 (35%) случаях, гепатит – в 5 (25%) случаях, ХОБЛ, ЦНС и психические заболевания – по 2 (10%) случая и один случай (5%) диабета.

В зависимости от формы развития инфекции COVID-19 в 25% случаев она протекала в легкой форме, умеренная форма была в 60% случаев и в 15% случаев инфекция COVID-19 имела тяжелое развитие. Тяжелая форма развития инфекции COVID-19 протекала в случаях с несколькими сопутствующими ассоциированными патологиями.

Выводы

Преобладание новых случаев туберкулеза среди коинфекции ТБ/COVID-19 объясняет наличие симптомов инфекции COVID-19, схожих с симптомами туберкулеза, что способствовало диагностике туберкулеза в условиях, введенных чрезвычайным положением в области общественного здравоохранения, связанных с пандемией COVID-19. Тяжелое течение инфекции COVID-19 у больных туберкулезом развилось в случаях с несколькими сопутствующими заболеваниями.

Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения особенностей сочетанной инфекции ТБ и COVID-19.

Тудор Елена, тел. +3 (737) 970-70-31, e-mail: eltudor@yandex.ru

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

М.А. Хакимов¹, Ф.К. Ташпулатова², Д.К. Абдурахманов¹, Х.Я. Бозорова¹

Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности малоинвазивных методов хирургического лечения осложненных форм туберкулеза мочевых путей.

Материалы и методы исследования

Для оценки эффективности малоинвазивных методов оперативной технологии проведено лечение 203 больных туберкулезом мочевых путей в клинике Республиканского

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан.

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан. У 107 пациентов (52,7%) туберкулез почки (ТП) осложнился туберкулезным уретритом, у 96 (47,3%) – туберкулезом мочевого пузыря. Больные получали стандартную комплексную химиотерапию 4 противотуберкулезными препаратами (H+R+E+Z) в течение 2–3 месяцев. В комплекс патогенетического лечения пациентов с поражением мочевого пузыря входил спазмекс (троспий гидрохлорид) по 15 мг 3 раза в день в течение 2–3 мес. Эффективность лечения оценивали на основании анализа дневника мочеиспусканий, простатических симптомов (шкала IPSS), качества жизни больного (шкала QOL), степень функциональных нарушений считали легкой при балле, не превышающем 7; умеренной – от 8 до 19 и тяжелой – от 20 до 35.

Опыт применения нефрэктомии позволяет заключить, что последняя выполнима в подавляющем большинстве клинических наблюдений. Нами изучены результаты нефрэктомии у 41 больного ТП, осложненной гиперактивностью мочевого пузыря. Результаты лечения оценивали как хорошие при частоте мочеиспускания менее 8 раз, удовлетворительные – от 9 до 12 раз, неудовлетворительные – более 12 раз в сутки. У больных ТП учащенное мочеиспускание сопровождалось императивными позывами в 34,1% случаев и ургентным недержанием мочи в 19,5% случаев. Через 1 месяц после операции боли в поясничной области, слабость стали встречаться

в 2 раза реже, лейкоцитурия уменьшилась до 4,9%. Хороший результат у пациентов с дизурией достигнут у 26 больных (63,4%). Уменьшились количество суточных мочеиспусканий и никтурия. После перкутанной нефростомии 53 пациентам адекватное дренирование достигнуто в 92,5% случаев. После внутреннего стентирования мочеточника 30 пациентам восстановлена проходимость у 25 больных (83,3%). У 16 больных, не отмечавших увеличение емкости мочевого пузыря, применяли ботулинический токсин А. Через 1 мес. после введения ботулинического токсина у всех больных отмечено сохранение терапевтического эффекта, частота мочеиспусканий сократилась до $10 \pm 0,3$ раза в сутки, функциональная емкость мочевого пузыря увеличилась до $196 \pm 28,8$ мл.

Заключение

Внедрение малоинвазивных хирургических вмешательств способствует более быстрому и полному выздоровлению больных туберкулезом мочевых путей. У больных туберкулезом мочевых путей с суправезикальной обструкцией перкутанная нефростомия позволила достичь клинического излечения в 92,5% случаев с сохранением почечной функции. При туберкулезе мочевых путей с суправезикальной обструкцией стентирование мочеточника в 83,3% случаев позволяет восстанавливать пассаж мочи. Перкутанная нефростомия и стентирование мочеточника может служить подготовительным этапом перед радикальным оперативным вмешательством при туберкулезе мочевых путей.

Ташпулатова Фатима Кудратовна, тел. +9 (9899) 882-74-94, e-mail: fatima@2263mail.ru

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

М.А. Хакимов¹, Ф.К. Ташпулатова², Х.Я. Бозорова¹

Актуальность исследования

Более чем в половине случаев туберкулез мочевого пузыря диагностируют при поздней и запущенной стадии развития туберкулезного процесса. Многообразие методов, используемых при диагностике туберкулеза мочевого пузыря, объясняется отсутствием типичной клинической картины, трудностью своевременного выявления, ошибками при оценке результатов обследования. Применение эндоскопических исследований позволяет выявлять минимальные изменения в мочевом пузыре, как связанные, так и не связанные с туберкулезом.

Цель исследования

Оценить эффективность эндоскопических исследований в диагностике туберкулеза мочевого пузыря.

Материалы и методы исследования

Комплексному клиничко-лабораторному обследованию подвергнуты 440 пациентов с подозрением на туберкулез мочевых путей. Больные разделены на две группы, в 1-й – 238 впервые выявленных больных туберкулезом мочевого пузыря, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан с 2017 по 2019 год; во 2-й – 202 пациента с неспецифическими урологическими заболеваниями.

Результаты исследования

При туберкулезе мочевого пузыря в 1,5 раза чаще выявили дизурию и в 1,8 раза чаще – гематурию, чем у пациентов

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан.

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

с инфекцией мочевых путей (60,5 и 39,6%; 59,7 и 33,2% соответственно, $p < 0,01$). В обеих группах боль в поясничной области и пиурия наблюдалась примерно с равной частотой. Среди 238 больных туберкулезом мочевого пузыря туберкулезную микобактериурию выявили у 65 (27,3±2,8%), пиурию – у 175 (73,5±2,8%) и гематурию – у 142 пациентов (59,7±3,1%). Эти признаки, кроме пиурии, встречаются достоверно чаще при туберкулезе мочевого пузыря. У больных туберкулезом мочевого пузыря расстройства мочеиспускания наблюдались у 105 пациентов (44,1%). Среди 105 больных нарушение резервуарной функции мочевого пузыря было отмечено у 39 пациентов (37,1%). Для определения особенностей заболеваемости эндоскопическому исследованию подвергнуты 92 пациента с подозрением на туберкулез. При этом выявлено: снижение объема мочевого пузыря в 91,9%, контактные геморрагии – в 83,9%, язвы слизистой – в 62,9%, деформации устьев – в 38,7% случаев. Из 92 пациентов эндоскопически у 63 (68,4%) выявили туберкулез мочевого пузыря, у 24 (26,1%) – хронический цистит, у 3 (3,3%) – неспецифический язвенный цистит, у 2 пациентов (2,2%) – рак мочевого пузыря. Среди 63 больных туберкулезом мочевого пузыря у 22 (34,9%) установлен туберкулезный цистит, у 35 (55,6%) – язвенный туберкулезный цистит,

а также у 5 (7,9%) установлен туберкулезный микроцистит и у 1 (1,6%) наблюдали сочетания туберкулеза и рака мочевого пузыря. У большинства больных туберкулезом мочевого пузыря выявляли полиморфность патоморфологической картины мочевого пузыря и отсутствие специфических изменений; лишь в 12,9% случаев в мочевом пузыре были обнаружены многоядерные клетки Пирогова-Лангханса.

Заключение

При подозрении на туберкулез мочевого пузыря применение эндоскопических исследований значительно расширяет возможности дифференциальной диагностики заболеваний мочевого пузыря со сходными клиническими симптомами и позволяет существенно снизить количество диагностических ошибок. Сравнивая информативность клинко-лабораторных и рентгенологических исследований, можно заключить, что цистоскопия и биопсия слизистой оболочки представляются наиболее важными в ранней диагностике туберкулеза мочевого пузыря. Патоморфологическая верификация туберкулеза мочевого пузыря возможна лишь в 12,2% случаев; однако отсутствие гистологических признаков специфического воспаления в биоптате не исключает диагноз.

Ташпулатова Фатима Кудратовна, тел. +9 (9899) 882-74-94, e-mail: fatima@2263mail.ru

МИНИМАЛЬНАЯ ИНГИБИРУЮЩАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ БЕДАКВИЛИНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

А.В. Филиппов, С.Е. Борисов, И.В. Перетокина, Л.Ю. Крылова,

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

Актуальность исследования

Бедаквилин (Bdq) – первый противотуберкулезный препарат, внедренный в широкую практику за последние 40 лет после рифампицина. Несмотря на краткий срок его применения, уже появились сообщения о наличии к нему лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) (G.V. Bloemberg с соавт., 2015; J. Xu с соавт., 2017), что не может не вызывать тревогу за перспективы его использования.

Материалы и методы исследования

В ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период с мая 2014 года по апрель 2017 года провели исследование МИК Bdq для культур МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), выделенных от 223 больных туберкулезом органов дыхания: 160 (71,8%; 95%ДИ 65,8–77,7%) мужчин и 63 (28,2%; 95%ДИ 22,3–34,2%) женщины в возрасте от 18 до 73 лет с туберкулезом органов дыхания, ранее не получавших Bdq.

Для культур МБТ, выделенных от включенных в исследование больных, на агаровой среде *Middlebrook 7H11* были установлены четыре МИК Bdq: 0,03 мкг/мл, 0,06 мкг/мл, 0,12 мкг/мл и 0,25 мкг/мл. Исходно у 200 чел. (89,7%, 95%ДИ 85,7–93,7%) МИК бедаквилина для МБТ была 0,03 мкг/мл, 0,06 мкг/мл – у 15 чел. 6,7% (95%ДИ 3,4–10,0%), 0,12 мкг/мл – у 5 чел. 2,2% (95%ДИ 0,3–4,2%), а 0,25 мкг/мл – у троих (1,3%, 95%ДИ 0,0–2,9%).

Результаты исследования

Для сопоставления уровней МИК с характеристиками случаев туберкулеза, с учетом установленной для Bdq критической концентрации, равной 0,06 мкг/мл, пациенты были разделены на две группы: пациенты, выделявшие МБТ с субкритической МИК Bdq 0,03–0,06 мкг/мл – 215 чел., и восемь пациентов с МБТ, для которых МИК превышала 0,06 мкг/мл.

Две группы пациентов, несмотря на явные различия в численности, достоверно не отличались по полу и возрастным характеристикам; средний возраст для больных первой группы составил 39,7 года (медиана = 37,5), для больных второй группы – 41,8 года (медиана = 40,0). Доля впервые выявленных больных в первой группе – 32,1% (95%ДИ 25,8–38,4%) – выше, чем во второй: 12,5% (95%ДИ 0,0–39,5%), однако статистически различия не были значимы. Не было различий между группами и в продолжительности заболевания у больных: в первой группе до 1 года – у 44,2% (95%ДИ 37,5–50,9%) больных, а во второй – у 37,5% (95%ДИ 0,0–77,0%).

Среди клинических форм туберкулеза во второй группе значимо преобладал над остальными фиброзно-кавернозный туберкулез – у шести больных (75,0%, 95%ДИ 39,7–100,0%) по сравнению с 68 больными первой группы (31,6%, 95%ДИ 25,4–37,9%, $p = 0,011$). По клиническим формам с преобладанием необратимых изменений вторая группа еще в большей степени превосходила первую: 87,5% (95%ДИ 60,5–100,0%) по сравнению с 43,3% (95%ДИ 36,6–49,9%) в первой ($p = 0,014$). Бактериовыделение сохранялось на момент включения в исследование у 192 чел. (89,3%, 95%ДИ 85,1–93,5%) в первой группе и у шести – во второй (75,0%, 95%ДИ 39,7–100,0%, $p = 0,208$). Различия между группами по наличию сопутствующих заболеваний были статистически значимыми только для ХОБЛ: 81 пациент в первой группе (37,7%, 95%ДИ 31,2–44,2%) и шесть – во второй (75,0%, 95%ДИ 39,7–100,0%, $p = 0,034$). Между группами не было значимых различий по долям лекарственной устойчивости как к отдельным препаратам, так и к их сочетаниям (в рамках вариантов МЛУ) и не было различий по числу препаратов, к которым выявлена лекарственная устойчивость.

Назначенное после включения в исследование лечение не различалось в обеих группах, а пациенты обеих групп демонстрировали сопоставимый уровень приверженности к лечению.

Прекращение бактериовыделения достигнуто у 163 из 192 бактериовыделителей (84,9%, 95%ДИ 79,8–90,0%) в первой группе и только у двоих из шести (33,3%, 95%ДИ 0,0–80,4%) во второй ($p < 0,001$). Результаты лечения в первой группе были достоверно выше как на этапе 24 недель лечения (лечение эффективно у 169 чел. (78,6%, 95%ДИ 73,1–84,1%), по сравнению с четырьмя излеченными (50,0%, 95%ДИ 9,2–90,8%) во второй ($p = 0,057$), так и при завершении всего курса – через два года от его начала: в первой излечено 155 чел. (72,1%, 95%ДИ 66,1–78,1%) по сравнению с двумя излеченными во второй (25,0%, 95%ДИ 0,0–60,3%, $p = 0,004$).

У 89 пациентов удалось проследить МИК Bdq в динамике: в процессе лечения были выполнены повторные тесты от одного до 10. Исходная МИК Bdq у 73 чел. из них составила 0,03 мкг/мл, у 11 – 0,06 мкг/мл, у троих – 0,12 мкг/мл, у двоих – 0,25 мкг/мл. К концу 24 недель лечения бактериовыделение сохранялось у 48 чел. (включая двоих умерших за этот период с сохраняющимся бактериовыделением). Из них только у 23 чел. (47,9%, 95%ДИ 33,4–62,4%) уровень МИК Bdq для МБТ не изменился, у остальных 25 чел. (52,1%, 95%ДИ 37,6–66,6%) уровень МИК Bdq для МБТ возрос на 1–4 уровня, в том числе превысил критическое значение в 0,06 мкг/мл у 23 чел. (47,9%, 95%ДИ 33,4–62,4%). Из 23 пациентов, выделявших к концу 24-й недели лечения МБТ с МИК Bdq выше 0,06 мкг/мл, только у двоих (8,7%, 95%ДИ 0,0–20,8%) бактериовыделение прекратилось в дальнейшем. Из 41 чел., прекративших бактериовыделение в срок до 24 недель лечения, только у двух пациентов (4,9%, 95%ДИ 0,0–11,7%) МИК Bdq для МБТ возросла за этот период до 0,12 мкг/мл.

Заключение

Можно заключить, что в популяции больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ существуют пациенты, выделяющие штаммы, которые характеризуются высокими МИК Bdq, эффективность лечения этих больных значимо ниже, чем больных, выделявших штаммы с субкритическими МИК Bdq. Кроме того, на фоне лечения режимами, содержащими Bdq в составе схемы химиотерапии, при сохраняющемся бактериовыделении почти у половины – у 47,9% (95%ДИ 33,4–62,4%) МИК Bdq нарастает, превышая критическую концентрацию, что сопряжено с отсутствием эффекта от дальнейшего лечения у 91,3% (95%ДИ 79,2–100,0%) больных.

Определение МИК Bdq для культур МБТ до назначения режимов химиотерапии, содержащих этот препарат, и в процессе лечения при сохранении бактериовыделения позволит не только выявить устойчивость МБТ к Bdq, но и выделить факторы, влияющие на ее формирование при лечении.

Филиппов Алексей Вениаминович, тел. +7 (909) 923-47-34, e-mail alex.phil.2010@yandex.ru

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЭХОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЧКИ

М.А. Хакимов¹, Ф.К. Ташпулатова², Х.Я. Бозорова¹

Актуальность исследования

Трудности диагностики туберкулеза почки и высокая запущенность заставляют искать более совершенные, современные методы. Внедрение в клиническую фтизиоурологию ультразвукового исследования открывает новые возможности в диагностике туберкулеза почки. В связи с появлением слабо выраженных признаков и отсутствием патогномичной клинической симптоматики туберкулеза почки важное значение приобретает раннее выявление болезни, трудности которой объясняются значительным сходством эхографических проявлений различных по своему генезу заболеваний почек.

Цель исследования

Оценить информативность ультразвуковых исследований в диагностике туберкулеза почки и разработать эхографическую семиотику заболевания.

Материалы и методы исследования

Нами проанализированы результаты 344 эхографических исследований больных туберкулезом почек (ТП), поступивших в клинику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан. Результаты исследования верифицированы на основании клинико-лабораторных, рентгенологических, радионуклидных и патоморфологических данных. Эхографию почек проводили на аппарате «ACUSON P300» (Италия), работающем в реальном времени с использованием линейных и секторальных датчиков частотой 3,5–5,0 МГц.

Результаты исследования

Различные формы ТП на эхограммах характеризовались очаговыми и органами признаками различной выраженности, деформацию чашечно-лоханочной системы выявили у 79,1% пациентов; уплотнение – у 67,2%; склерозирование – у 63,1%; «петрификаты» в паренхиме почки – у 50,3%; одно полостное образование – у 70 (39,8%), более одного полостного образования – у 106 больных ТП (60,2%). Наиболее часто полости распада характеризовались с неровными контурами (85,8%) и неправильной формой (63,6%). Нередко вокруг полостных образований наблюдались фиброзные изменения и деформации (65,9%).

Эхографические признаки ТП прямо зависят от глубины патоморфологических изменений. Выявлены при ТП главные и вторичные эхографические признаки. Главные признаки характеризуют сам туберкулез («петрификаты» в паренхиме; полостные образования в паренхиме неправильной формы с утолщенными, уплотненными стенками и неровными контурами), вторичные – обусловлены изменениями вокруг специфического очага (изменение размеров почки, деформация, склероз, уплотнение и расширение чашечно-лоханочной системы; повышение и/или снижение эхогенности паренхимы почки).

Заключение

Ультразвуковые исследования являются информативным, экономически и клинически значимым методом диагностики туберкулеза почки.

Ташпулатова Фатима Кудратовна, тел. +9 (9899) 882-74-94, e-mail: fatima@2263mail.ru

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан.

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ПРИЧИН В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

О.В. Чижова, В.Б. Авдентова

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

Актуальность исследования

Город Москва – один из самых благополучных субъектов Российской Федерации по туберкулезу, показатель смертности от данного заболевания за последние 12 лет (2009–2020 гг.) снизился почти в 4 раза – с 5,9 до 1,4 на 100 тыс. населения. В 2020 г. наряду с резким уменьшением заболеваемости (более чем на 20%) зарегистрировано существенное снижение значения показателя смертности от туберкулеза – на 22,2% (с 1,8 до 1,4 на 100 тыс.), а смертности постоянного населения – на 33,0% (с 1,2 до 0,8 на 100 тыс. населения).

Цель исследования

На основе данных действующей в городе системы мониторинга смертности больных туберкулезом (СМТ) изучить изменения структуры данного показателя и динамику смертности больных туберкулезом от всех причин.

Результаты исследования

Структура показателя смертности от туберкулеза по статусу проживания при жизни достоверно не изменилась ($p > 0,05$): в 2020 г. 52,5% умерших были из постоянного населения города, в 2019 г. этот показатель был равен 64,3%. Лица БОМЖ составляли в эти годы соответственно 25,4% и 17,6%; жители других субъектов Российской Федерации – 14,9% и 12,8%, а иностранные граждане – 7,2% и 5,3% соответственно.

В 2019–2020 гг. среди умерших от туберкулеза отсутствовали достоверные изменения половозрастной характеристики: доля мужчин была 74,0% и 78,5% соответственно ($p > 0,05$).

В структуре клинических форм туберкулеза за рассматриваемые два года отмечено уменьшение числа случаев смерти с острым милиарным туберкулезом с множественными локализациями с 42 (18,5%) до 30 (16,6%), что было обусловлено снижением показателя для постоянного населения – с 30 (20,5%) случаев до 14 (14,7%), $p < 0,05$. Отмечено также уменьшение числа умерших от фиброзно-кавернозного туберкулеза – с 77 (43%) до 56 (37,6%) случаев и от диссеминированного туберкулеза – с 85 (47,5%) до 49 (32,9%). В то же время в структуре форм туберкулеза органов дыхания наблюдался достоверный рост ($p < 0,05$) числа случаев смерти от казеозной пневмонии: с 8 (4,5%) до 18 (12,1%), а также от цирротического туберкулеза – с 3 (1,7%) до 10 (6,7%).

Важным показателем, отражающим эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу, является число больных туберкуле-

зом, умерших от ВИЧ-инфекции с проявлением туберкулезной инфекции (B20.0/B20.7 по МКБ-10), и его изменение. Этот показатель также контролирует городская СМТ. В 2020 г. отмечено снижение числа умерших от B20.0/B20.7, по сравнению с 2019 г., на 18,9% (с 228 до 185 чел.). В 2018–2019 гг. это уменьшение было значительно менее выраженным – на 6,9% (с 245 до 228 чел.).

Третья группа контролируемых СМТ показателей связана с оценкой числа умерших больных туберкулезом от других причин. После ежегодного снижения таких случаев в 2017–2019 гг. (с 194 до 167), что косвенно отражало общее оздоровление больных туберкулезом, в 2020 г. отмечен их незначительный рост (на 6 чел. – со 167 до 173). При пересчете на 100 тыс. населения это изменение не являлось статистически достоверным для города с почти 13-миллионным населением ($p > 0,05$). Данный незначительный прирост был обусловлен в основном за счет смертей больных туберкулезом от новой коронавирусной инфекции: из 173 смертей в 25 случаях (14,6%) причиной был COVID-19.

Всего среди умерших больных туберкулезом было зарегистрировано 34 случая смерти пациентов с коронавирусной инфекцией (6,3% из всех 539 умерших больных туберкулезом), включая 8 случаев среди 181 умершего от туберкулеза (4,4%), 1 чел. из 185 умерших от B20.0/B20.7. Отметим, что доля мужчин среди умерших, у которых был COVID-19, была несколько больше, чем для других случаев смерти – 82,4% (28 из 34 чел., $p > 0,05$), а возрастная медиана – 55,7 года, в то время, как умершие от туберкулеза имели медиану возраста 50,5 года, а умершие от других причин в целом – 45,1 года.

Среди умерших от всех причин больных туберкулезом выросло число умерших, диагноз которым поставлен посмертно, со 115 до 165 случаев, что было в основном связано с ростом таких случаев среди непостоянного населения (с 64 до 98) и небольшим увеличением среди постоянного населения (с 51 до 67). Данные изменения являются незначительными для 13-миллионного города: в пересчете на население увеличение показателя смертности, обусловленное данным трендом, составляет всего 0,3 на 100 тыс. населения. Данные изменения можно объяснить мерами по изоляции населения в период пандемии, что частично ограничило доступ населения к медицинским организациям общей лечебной сети.

Отметим, что абсолютное число умерших на дому не увеличилось: по 36 случаев в 2019 и 2020 гг. среди умерших от

туберкулеза. Но в то же время уменьшились число и доля умерших от туберкулеза в нетуберкулезных стационарах – с 56 (24,7%) до 33 (18,2%), $p < 0,05$.

Заключение

Несмотря на сложные условия работы здравоохранения в период пандемии новой коронавирусной инфекции, в городе Москве произошло общее улучшение показателей смертности больных туберкулезом, включая снижение числа умерших

больных туберкулезом от причин, которые могут быть ассоциированы с данным заболеванием В20.0/В20.7, и на 18,7% (с 455 до 366). Эти и другие факты показывают, что противотуберкулезные мероприятия, проводимые в городе, достаточно эффективны.

Чижова Ольга Викторовна, тел. +7 (925) 822-00-22, e-mail: ptisa@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

А.С. Шпрыков¹, Д.А. Сутягина¹, М.А. Долгова², А.Г. Наумов^{1,2}, Е.Э. Куляскина¹

Актуальность исследования

За последние годы отмечается увеличение числа пациентов пожилого и старческого возраста в структуре заболеваемости и смертности от туберкулеза. В Российской Федерации доля больных в возрасте старше 65 лет увеличилась в структуре заболеваемости туберкулезом с 5,8% в 2014 году до 7,5% в 2019 году, в структуре смертности от туберкулеза она составила 16% в 2019 году. В работе использовано стандартное статистико-демографическое деление больных по возрасту через интервалы в 5–10 лет, в качестве объекта исследования взяты пациенты в возрасте 70 лет и старше.

Цель исследования

Изучить особенности выявления и течения туберкулеза органов дыхания у лиц в возрасте 70 лет и старше.

Материалы и методы исследования

Проведены ретроспективное изучение и анализ медицинской документации 93 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте 70 лет и старше, находившихся на лечении в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер» с 2000 по 2019 год. Критерии исключения: случаи повторного лечения туберкулеза, внелегочные формы туберкулеза, возраст пациентов – менее 70 лет.

Результаты исследования

Среди обследованных больных мужчин было 56 (60,2%), женщин – 37 (39,8%). Возраст пациентов составил в среднем $74,5 \pm 0,5$ года и колебался от 70 до 87 лет. Все больные были пенсионерами по возрасту, инвалидность имел 21 пациент (22,6%). Туберкулезный процесс у пациентов данной возрастной группы наиболее часто выявляли клиническим методом при обращении к врачу с респираторными симптомами –

у 64 больных (68,8%), реже при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний – у 19 пациентов (20,4%). Только у 9 больных (9,7%) туберкулез легких был выявлен при проведении профилактической флюорографии и у 1 пациента (1,1%) – при обследовании по контакту с больным туберкулезом. Не проходили флюорографическое обследование 3 и более лет 56 больных (60,2%). Однако практически все обследованные пациенты имели множественную сопутствующую патологию и относились к группам повышенного риска по заболеванию туберкулезом – 83 больных (89,2%). Заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 63 больных (67,7%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 56 пациентов (60,2%), сахарный диабет второго типа – у 28 больных (30,1%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 8 пациентов (8,6%). Контакт с больными туберкулезом был зафиксирован у 13 больных (14%). Острое начало заболевания отмечалось у 40,9% пациентов, подострое – у 43%, только у 16,1% наблюдалось бессимптомное течение болезни. Основными жалобами были повышение температуры тела (80,6%), чаще до субфебрильных цифр (72%), кашель (79,6%), общая слабость (61,3%), одышка (47,3%), потливость (31,2%), потеря аппетита и снижение массы тела (24,7%). Анализ симптомов заболевания показывает, что проявления туберкулеза у лиц старше 70 лет были атипичными, стертыми и слабовыраженными. Эти изменения часто трактовались больными как проявления возраста, симптомов различных хронических заболеваний и влияния проводимого лечения, поэтому они своевременно не обращались к врачу.

У обследованных пациентов наиболее часто выявляли инфильтративный туберкулез (53,8%) и диссеминированный туберкулез легких (18,3%), реже регистрировали очаговый

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

² ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Нижний Новгород.

туберкулез (12,9%), туберкулезный плеврит (5,4%), туберкуле- му (4,3%), кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез (3,2%) и цирротический туберкулез легких (2,1%).

Анализ рентгенологической картины показал, что туберку- лезный процесс чаще был односторонним, преимущественно поражалось правое легкое. Полости распада в легочной ткани были выявлены в 52,7% случаев, очаги обсеменения – в 50,5%. У 34,4% пациентов туберкулезный процесс развивался на фоне остаточных посттуберкулезных изменений. Бактерио- выделителями являлись 65 больных (69,9%), при этом почти у половины (47,7%) из них возбудитель выявляли методом микроскопии. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза установлена у 33 больных (50,8%), в том числе множественная лекарственная устойчивость МБТ у 9 паци- ентов (13,8%). Лекарственно-чувствительные формы тубер- кулеза были зарегистрированы соответственно у 32 (49,2%) пациентов.

Лечение больных проводили согласно действующим на момент госпитализации рекомендациям. Побочные реакции

на противотуберкулезные препараты, требующие внесения изменений в терапию, были отмечены у 61 больного (65,6%). Прекращение бактериовыделения было достигнуто у 53 па- циентов (81,5%), закрытие полостей распада – у 26 больных (53,1%), что соответствует данным других исследователей. При сохранении полостей распада хирургическое лечение было показано 5 пациентам (21,7%), были прооперированы 2 боль- ных (8,7%), 3 пациента от операции отказались.

Выводы

Таким образом, эффективность лечения туберкулеза орга- нов дыхания у лиц 70 лет и старше составила 81,5% по показа- телю прекращения бактериовыделения и 53,1% по показателю закрытия полостей распада. Невысокий уровень эффектив- ности лечения пациентов этой возрастной группы может быть обусловлен комплексом взаимосвязанных особенностей вы- явления и течения туберкулеза в данной возрастной группе, наличием множественной коморбидной патологии и плохой переносимостью противотуберкулезной химиотерапии.

Сутягина Дина Андреевна, тел. +7 (909) 283-50-51, e-mail: dina-sutyagina@yandex.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИФАПЕНТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

А.А. Шурыгин, Е.А. Макарова

ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России», г. Пермь

Актуальность исследования

Болезнь COVID-19 значительно повлияла на организацию противотуберкулезной помощи. Для предупреждения рас- пространения туберкулеза большое значение имеет эффек- тивный исход курса химиотерапии. Низкая эффективность лечения обусловлена рядом причин, в том числе низкой при- верженностью терапии, плохой переносимостью у больных туберкулезом. Одним из важных направлений повышения приверженности химиотерапии больных туберкулезом явля- ется использование новых противотуберкулезных препара- тов, имеющих низкий риск лекарственных взаимодействий, хорошую биодоступность, длительное сохранение в плазме крови и меньшую частоту и/или выраженность побочных эф- фектов. Рифапентин представляет собой циклопентиновое производное рифампицина и имеет тот же механизм дей- ствия – подавление ДНК-зависимой РНК-полимеразы МБТ. Преимуществами рифапентина являются пероральный при- ем и долгий срок его сохранения в плазме – 14–18 часов. Это позволяет применять препарат 2–3 раза в неделю и удобно для пациентов. Способность вступать в лекарственные вза-

имодействия у рифапентина выражена меньше, чем у ри- фампицина, но больше, чем у рифабутина. Эти улучшенные фармакодинамические и фармакокинетические параметры рифапентина (хорошая биодоступность при пероральном приеме, долгий срок его сохранения в плазме) являются вы- годными при организации контролируемого амбулаторного лечения, особенно в условиях пандемии COVID-19.

Цель исследования

Изучить безопасность применения рифапентина в ком- плексном лечении больных туберкулезом, что является важ- ным аспектом при организации амбулаторного лечения.

Материалы и методы исследования

Критерии включения в исследование: впервые выявлен- ный туберкулез легких (все формы), сохраненная лекар- ственная чувствительность МБТ. Основная группа пациентов получала рифапентин в составе комплексной терапии ту- беркулеза. Рифапентин назначался в дозе 10 мг/кг, больные получали препарат 3 раза в неделю. Лечение рифапентином в сочетании с препаратами I ряда проводилось в течение 2 месяцев. Число больных основной группы – 24 человека.

Группа сравнения получала в составе комплексной химиотерапии туберкулеза рифампицин в дозе 10 мг/кг ежедневно. Число больных в группе сравнения – 24 человека. Исследование проводили во 2-м терапевтическом отделении для лечения больных туберкулезом легких ГБУЗ ПК «Краевого фтизиопульмонологического медицинского центра». В ходе исследования изучение безопасности лечения проводили по оценке частоты и выраженности побочных эффектов (гепатотоксичности).

Результаты исследования

В основной группе мужчины составили 66,7% (16 человек); женщины – 33,3% (8 человек). Возраст пациентов – от 19 до 62 лет. Среди клинических форм туберкулеза регистрировались: инфильтративный туберкулез – 83,3% (20 человек); очаговый туберкулез – 16,7% (4 человека). Сопутствующая патология (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит, нарушение ритма сердца) встречалась у 83,3% (20 человек). Лечение по I/III РХТ получали 66,7% (16 пациентов); по II РХТ – 33,3% (8). Лечение проводилось на фоне приема и других нетуберкулезных препаратов (глюкованс, левемир, амлодипин, галвус, ультибро, норфлоксацин, омепразол) у 83,3% (20 пациентов). Субъективно хорошую переносимость химиотерапии отметили все пациенты. Гепатотоксичности на фоне приема рифапентина в комплексном лечении туберкулеза за время исследования не установлено. У 16,7% (4 пациента) на фоне лечения отмечено кратковременное повышение трансаминаз в среднем в 1,4 раза; не требующее отмены химиотерапии. После выписки из стационара больные желали продолжить лечение с применением рифапекса.

В группе сравнения мужчины составили 66,7% (16 человек); женщины – 33,3% (8 человек). Возраст пациентов – от 22 до 59 лет. Среди клинических форм туберкулеза регистрировались: инфильтративный туберкулез – 58,3% (14 человек); диссеминированный туберкулез – 33,3% (8 человек), очаговый туберкулез – 8,3% (2 человека). Сопутствующая патология (сахарный диабет, бронхиальная астма, хронический пиелонефрит, хронический вирусный гепатит С) – 58,3% (14 человек). Лечение по I/III РХТ получали 91,7% (22 пациента); II РХТ – 8,3% (2). Лечение проводилось также на фоне приема других нетуберкулезных препаратов (глюкованс, диабетон, левемир, новорапид, серетид, спирива, эуфиллин, омепразол) у 58,3% (14 пациентов). Субъективно плохую переносимость отметили 6 пациентов – 25,0%; имеющие и лабораторное подтверждение гепатотоксичности. Гепатотоксические реакции на фоне приема рифампицина в комплексном лечении туберкулеза проявлялись синдромом цитолиза: повышение трансаминаз в среднем в 3,4 раза; что во всех случаях требовало отмены химиотерапии.

Применение рифапекса в комплексном лечении туберкулеза реже требовало отмены химиотерапии, чем применение рифампицина ($p = 0,03$).

Выводы

1. Применение рифапекса в комплексном лечении туберкулеза имело меньшую частоту и выраженность побочных эффектов (гепатотоксичность).
2. Применение рифапекса в комплексном лечении туберкулеза реже требовало отмены химиотерапии ($p = 0,03$).
3. Применение рифапентина на амбулаторном этапе лечения безопасно для пациентов.

Макарова Елена Александровна, тел. +7 (922) 324-52-50, e-mail: elena-makarova07@mail.ru

ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS*

В.И. Литвинов, Е.Ю. Носова

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

PROBLEMS OF DRUG RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS*

V.I. Litvinov, E.Yu. Nosova

В обзоре литературы представлены новейшие сведения о механизмах развития лекарственной устойчивости M. tuberculosis и методах исследования лекарственной чувствительности микобактерий.

The review presents the latest information on the mechanisms of development of drug resistance of M. tuberculosis and methods for studying the drug sensitivity of mycobacteria

Тем, кто читает наш журнал, не нужно объяснять, насколько осложняет жизнь фтизиатрического сообщества лекарственная устойчивость микобактерий. Конечно, есть и другие проблемы.

ВИЧ-инфекция – но сегодня даже на стадии СПИДа туберкулез можно лечить. Если, конечно, есть желание и возможности. По крайней мере, в Москве это удастся неплохо.

Мигранты – тут два основных вопроса.

1. Появятся ли они в поле зрения медицины? Это, конечно, не медицинская проблема, но все-таки. Например, в г. Москве, стремимся быть к ним поближе – там, где они проходят регистрацию, и т.д.

2. Они могут приехать нелегально (и с запущенным туберкулезом) – из стран, где с этим делом совсем плохо, но в г. Москве неплохо лечат и таких. Теперь – COVID-19, мигрантов стало меньше.

А вот лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза! Совсем недавно дело обстояло тоскливо, но появились новые, действующие непосредственно на микобактерии препараты – их надо беречь.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время реальное (относительно) представление о распространении лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) можно получить только в ряде стран Европы, США, Канаде и Австралии, в остальных случаях это, как правило, ограниченные исследования, так как в значительной части стран возможности для такой работы отсутствуют.

В последние десятилетия под эгидой ВОЗ был проведен ряд коллективных исследований по оценке частоты обнаружения ЛУ МБТ в мире, Европе, других регионах земного шара. Согласно оценке ВОЗ [WHO, 2016], общее число впервые выявленных случаев и рецидивов туберкулеза с множественной

лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ или устойчивостью к рифампицину по данным GeneXpert (PY) в 2015 году составило 580 тыс. человек.

Так, по данным ВОЗ, в 2015 году в 3,9% случаев у впервые выявленных и в 21,0% ранее леченных больных определяли устойчивость МБТ к рифампицину (PY – маркер МЛУ). Число случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в обеих группах пациентов было самым большим в Европе (особенно Восточной). Однако понятно, что эти данные сильно зависят от возможностей региональных систем здравоохранения, в частности, наличия (или нет) бактериологических лабораторий и качества их работы [WHO, 2016].

Особого внимания, естественно, заслуживают страны с высоким «бременем» туберкулеза [Hashmi H. et al., 2017; Engstrom A. et al., 2019; Zürcher K. et al., 2019; Chisompola N. et al., 2020].

Так, H. Hashmi и соавт. (2017) привели данные о распространенности туберкулеза с МЛУ МБТ в таких странах (по материалам ВОЗ, 2016). Соответствующие показатели колебались от 1,4% (Бразилия), 1,6% (Индонезия), 1,8% (ЮАР) до 26,0% (Казахстан, Киргизия). Разумеется, эти данные нельзя считать абсолютно точными, поскольку охват обследованием (как на туберкулез, так и на МЛУ) сильно отличается в разных странах.

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим «бременем» туберкулеза с МЛУ МБТ. Это связано с высокой заболеваемостью туберкулезом и значительной долей ЛУ МБТ (как у впервые выявленных, так и ранее леченных больных). Аналогичная ситуация имеет место и в других странах постсоветского пространства [Васильева И.А. и др., 2017]. Вместе с тем в России в XXI веке отмечается постепенное снижение заболеваемости и распространенности туберкулеза, в том числе с бактериовыделением. Однако число бактериовыделителей с ЛУ, в том числе с МЛУ *M. tuberculosis*, увеличивается [Васильева И.А. и др., 2017; Богородская Е.М. и др., 2019].

Вероятно, наиболее детальный анализ ЛУ МБТ (из регионов Российской Федерации) проведен в последние десятилетия в городе Москве, что связано с организацией противотуберкулезной службы, в частности, с действительно полным обследованием населения на туберкулез, в том числе определением бактериовыделения и ЛУ микобактерий. Согласно данным С.Е. Борисова с соавт. (2019), распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ (при расчете на 100 тыс. населения) в г. Москве постепенно снижалась. В среднем по Российской Федерации этот показатель был существенно выше и несколько снизился лишь в самые последние годы. Такая тенденция определялась преимущественно за счет эффективного абациллирования больных (рисунок).

Дети также страдают туберкулезом с ЛУ МБТ [Dodd P. et al., 2016; Huynh J., Marras B., 2019]. Так, в Европе в 2015 году расчетная доля туберкулеза с МЛУ МБТ у детей составила 2,9% [Dodd P. et al., 2016].

Высокая частота заболевания туберкулезом с МЛУ МБТ наблюдается среди мигрантов (как правило, в зависимости от заболеваемости в стране первоначального проживания). Известно также, что лица без определенного места жительства в десятки раз чаще заболевают туберкулезом (в т.ч. с ЛУ МБТ), чем другое население [Богородская Е.М. и др., 2019; Hargreaves S. et al., 2017].

Чрезвычайно важной проблемой фтизиатрии является трансмиссия туберкулеза в семьях, общинах и других случаях совместного проживания, в больницах, тюрьмах (и др.). В равной, даже в большей степени это относится и к трансмиссии туберкулеза с ЛУ МБТ, в том числе МЛУ и ШЛУ [Богородская Е.М. и др., 2019; Kodama C. et al., 2017; Chiang S. et al., 2020].

Большое значение в выявлении и, соответственно, предотвращении трансмиссии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ является установление наличия факторов риска. Наиболее важным

из таких факторов риска является неадекватное лечение. Другие факторы варьируют в зависимости от условий. Это возможность госпитализации, пребывание в местах лишения свободы, нарушения иммунитета (ВИЧ-инфекция и др.), плохие условия жизни (питание и др.), предшествующие болезни легких и др. [Mesfin Y. et al., 2014; Rumende C. et al., 2018; Sharma P. et al., 2019].

Для выявления ЛУ МБТ традиционно используют микробиологические и молекулярно-генетические методы.

Среди микробиологических методов в широкой практике в последние десятилетия находится культивирование на жидких средах в автоматизированных системах (главным образом BACTEC 460, 960) [Литвинов В.И., Мороз А.М., 2013; Heifets L. et al., 2000; CLSI, 2011; Alcaide F. et al., 2017].

В настоящее время все большее применение находят количественные методы серийных микроразведений (Alamar blue, REMA, *МусоТВ*). Они технически просты, автоматизированы, стандартизованы и позволяют получить важные для клинки данные о степени лекарственной чувствительности или устойчивости одновременно к большому числу препаратов [Макарова М.В. и др., 2016; Dixit P. et al., 2012; Coban A. et al., 2015; Cho S. et al., 2015; Torrea G. et al., 2019; Jagdal P. et al., 2019].

В настоящее время для изучения лекарственной чувствительности МБТ главным образом используют следующие молекулярно-генетические методы:

- Методы электрофоретической детекции мутаций [Исаева Е.Л., 2002].
- Методы гибридизационного анализа обнаружения мутаций [Черноусова Л.Н. и др., 2017].
- GeneXpert MTB/RIF [WHO, 2013].
- ДНК-стрип технология [WHO, 2016].
- Гибридизация нуклеиновых кислот на биологических микрочипах [Мирзабеков А.Д., 2003].
- Секвенирование [Miotto P. et al., 2018].



Рисунок. Распространенность туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ, г. Москва и Российская Федерация, 2002–2018 гг. (по С.Е. Борисову и соавт., 2019)

МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О ПРАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Природная или естественная устойчивость

Представители рода *Mycobacterium* по своей природе обладают устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам (АБП). Механизмы естественной устойчивости формируют «высокорезистентный фон», ограничивающий применение как специфических противотуберкулезных препаратов (ПТП), так и АБП широкого спектра действия.

Природная или естественная устойчивость МБТ к лекарствам в значительной степени объясняется наличием толстой, богатой липидами клеточной стенки, которая является структурным компонентом микобактерий, ограничивающим проникновение АБП [Jarlier V., Nikaido H., 1994]. Также важную защитную роль играет система эффлюксных насосов, состоящая из комплекса мембранных белков, через которые происходит отток АБП из клетки [Li G. et al., 2015]. МБТ имеют и другие защитные системы, которые ферментативно расщепляют или структурно изменяют АБП и тем самым делают их неэффективными [Warrier T. et al., 2016].

Изучение механизмов формирования лекарственной устойчивости показало, что этот процесс сильно зависит от двух факторов: эпистаза и бактериального фитнеса.

Эпистаз – это набор генетических взаимодействий, когда фенотипический эффект одной мутации обусловлен наличием другой или нескольких. При этом резистентные штаммы, несущие одинаковые генетические детерминанты устойчивости, различаются по своей трансмиссивности [Fenner L. et al., 2012].

Бактериальный фитнес отражает скорость роста, вирулентность и способность к передаче генетических данных [Borrell S. et al., 2009].

Строение клеточной стенки, ограничивающее проникновение антибактериальных препаратов. Первичный каркас клеточной стенки образован перекрестно связанными пептидогликанами, покрытыми слоем арабиногалактана, – таким образом, создается гидрофильный барьер, препятствующий проникновению гидрофобных соединений. В свою очередь арабиногалактановый слой «обернут» длинноцепочечными миколовыми кислотами (липофильный барьер), ограничивающими проникновение гидрофильных соединений [Brennan P., Nikaido H., 1995]. На внешней стороне этих трех слоев есть еще мобильный слой, состоящий из трегалозы и гликопептидолипидов. То, что липидный слой является основным фактором естественной устойчивости микобактерий ко многим гидрофобным АБП (макролиды, рифампицин, тетрациклин, фторхинолоны), показано при исследовании мутантов, дефектных по синтезу липидов. Такие мутанты восприимчивы к лекарствам в

отличие от штаммов «дикого» типа, естественно устойчивых к ним [Brennan P., Nikaido H., 1995].

Транспорт низкомолекулярных питательных веществ и метаболитов через эту непроницаемую клеточную стенку облегчается белками-поринами. Считается, что маленькие гидрофильные соединения, в том числе многие АБП, активные против МБТ, могут пройти через клеточную стенку только через заполненные водой порины [Danilchanka O. et al., 2008].

Известны следующие специализированные механизмы природной устойчивости МБТ к АБП:

Ферментная деградация АБП – β-лактамы (цефалоспорины, карбапенемы и др.) [Flores A. et al., 2005].

Ферментативная модификация лекарственных мишеней – аминогликозиды, капреомицин и др. [Maus C. et al., 2005].

Мимикрия мишени действия препарата – фторхинолоны [Ferber D., 2005].

Транскрипционный контроль множественной лекарственной устойчивости – макролиды, аминогликозиды, стрептомицин, аminosалициловая кислота, этамбутол, изониазид и др. [Wei J. et al., 2000; Burian J. et al., 2012].

Выведение антибактериальных препаратов из клетки (эффлюксные насосы) – изониазид, этионамид, этамбутол, стрептомицин, рифампицин, фторхинолоны и др. [Nasiri M. et al., 2017].

2. Приобретенная лекарственная устойчивость

Несмотря на наличие у *M. tuberculosis* большого набора факторов естественной резистентности, основное значение имеет приобретенная ЛУ. В отличие от большинства бактерий, у которых резистентность приобретается через плазмиды (горизонтальный перенос генов), в МБТ этот механизм роли не играет, а развитие устойчивости обусловлено появлением хромосомных мутаций в регуляторных областях генов, кодирующих ферменты, на которые нацелены АБП или в генах, продукты которых вовлечены в активацию пролекарств.

Основные механизмы устойчивости МБТ к АБП – это изменение лекарственной мишени, избыточная экспрессия лекарственной мишени, нарушение активации пролекарства и активация оттока через эффлюксные насосы [Zhang Y., Yew W., 2015; Swan S. et al., 2020; Munir A. et al., 2020].

Антибактериальное действие ПТП (и других АБП) направлено на различные клеточные мишени.

Гены, вовлеченные в формирование приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам:

Ингибиторы синтеза клеточной стенки

Изониазид – ингибирование биосинтеза миколовых кислот, липидов, углеводов и других метаболических процессов – *katG*, *inhA*, *promomp inhA*, *oxyR-ahpC*, *ndh*, *kasA* [Скотникова О.И., 2008; Zhang Y., Yew W., 2015].

Этионамид – ингибирование биосинтеза миколовых кислот – *inhA*, промотр *inhA*, *ethA*, *ndh*, *mshA* [Machado D. et al., 2013].

Деламанид – ингибирование синтеза метокси- и кетомиколовых кислот – *ddn*, *fgd*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC* [Nguyen T. et al., 2020; Kadura S. et al., 2020].

Этамбутол – ингибирование арабиногалактанового синтеза – *embCAB*, *ubiA* [Cheng S. et al., 2014].

Циклосерин – ингибирование синтеза пептидогликанов – *alr*, промотр *alr*, *сусА*, *Ald* [Ramaswamy S. et al., 2000].

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

Рифампицин – ингибирование транскрипции – *groB* [Van Deun A. et al., 2015].

Фторхинолоны – ингибирование ДНК – гиразы – *gyrA*, *gyrB* [Носова Е.Ю. и др., 2016].

Ингибиторы синтеза белка

Канамицин/Амикацин – ингибирование трансляции – *rrs*, *eis*, *wntB7* [Носова Е.Ю. и др., 2016; Zhang Y., Yew W-W., 2015].

Капреомицин – ингибирование трансляции – *rrs*, *tlyA* [Maus C. et al., 2005; Georghiou S. et al., 2012].

Стрептомицин – ингибирование трансляции – *rpsL*, *rrs*, *gidB* [Meier A. et al., 1996; Al-Mutairi N. et al., 2018].

Линезолид – ингибирование трансляции – *rrl*, *rpmC* [Beckert P. et al., 2012].

Ингибитор фолатного синтеза

ПАСК (парааминосалициловая кислота) – ингибирование синтеза фолиевой кислоты – *tyhA*, *folC*, *ribD* [Mathys V. et al., 2009].

Ингибитор мембранного транспорта

Пиразинамид – ингибирование транслокации – *pncA*, *rpsA* [Miotto P. et al., 2014].

Ингибитор энергетического метаболизма

Бедаквилин – ингибирование АТФ-синтазы – *atpE*, *mmrP* (*rv0678*) [Huitric E. et al., 2010; Andires K. et al., 2014].

Ингибитор микобактериального роста

Клофазимин – ингибирование окислительно-восстановительной системы – *rv0678*; нарушение мембраны за счет продукции реактивного кислорода – *rv2535c* *rv1979c* [Kadura S. et al., 2020].

МУТАЦИИ В ГЕНОМЕ *M. TUBERCULOSIS*, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПТП/АБП, В ТОМ ЧИСЛЕ К «НОВЫМ» ПРЕПАРАТАМ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ

Рифампицин (RMP), рифабутин (RFB) – ген *groB*

• Замены S531L, H526Y/D, D516V (встречаемость в 95–98%). Высокий уровень устойчивости (кросс-резистентность к RMP и RFB). Доказана связь с клинической устойчивостью, терапия препаратами исключена [Носова Е.Ю. и др., 2016].

• Замены L511P, D516Y, N518D, S522L, H526N/S и L533P (в зависимости от типа мутации в 2–30%). Низкий уровень устой-

чивости к RMP, встречаются в чувствительных к RFB изолятах. Возможна терапия RFB или RMP в дозе 20 мг/кг [Носова Е.Ю. и др., 2016; Van Deun A. et al., 2015].

Изониазид (H) – гены *katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA*

• S315T в *katG* и другие замены в кодоне 315; замены в 328 и 335 кодонах, а также в сочетании с S315T; мутации в *ahpC* в сочетании с мутациями в *katG*; замены в *kasA* в сочетании с мутациями в *katG* (суммарно до 95%). Высокий уровень устойчивости. Доказана строгая ассоциация с МЛУ штаммами, лечение изониазидом исключено [Скотникова О.И., 2008; Носова Е.Ю. и др., 2016; Zhang Y., Yew W., 2015]. Мутации в промоторной области (нет данных о клиническом значении).

Этамбутол (Emb) – ген *embB* (нет данных о клиническом значении).

Фторхинолоны – гены *gyrA*, *gyrB*

• Замены в 88, 90, 91 и 94 кодонах гена *gyrA* (суммарно в 57–90% изолятов). Мутации в 94 кодоне – D94G/H/Y/N, G88C ассоциированы с высоким уровнем устойчивости; S91P – умеренная устойчивость. Доказана ассоциация мутаций в 94 кодоне с клинической устойчивостью к фторхинолонам, терапия препаратами исключена [Ginsburg A. et al., 2003; Nosova E. et al., 2013].

• Замены A90V и D94A в *gyrA* (в 40–58% OFX-резистентных изолятов и в 20–30% MFX-резистентных изолятов). Наибольшая часть штаммов с этими мутациями обладает низкой устойчивостью к фторхинолонам. Возможно применение MFX в дозе 800 мг/сутки, если сохранена чувствительность МБТ к препарату при концентрации 1,0 мкг/мл в ВАСТЕС 960 (рекомендации, ВОЗ, 2018) [Nosova E. et al., 2013; Li J. et al., 2014].

• Замены в 485, 500, 538, 539, 540, 543 кодонах в гене *gyrB* (суммарно в 7–10% изолятов) [Nosova E. et al., 2013] (нет данных о клиническом значении).

Инъекционные препараты: канамицин (KAN), амикацин (AMK), капреомицин (CAP) – гены *rrs*, *eis*, *wntB7*

• Замена a1401g в *rrs* (в 60% KAN-устойчивых и в 70–80% AMK/CAP-устойчивых изолятах). Ассоциация с высоким уровнем устойчивости к KAN и AMK и с низким – к CAP. Доказана связь с клинической устойчивостью к KAN и AMK. Возможна терапия CAP в комбинации с другими препаратами. Мутация 1402t (в 1–2% штаммов). Связь с высоким уровнем устойчивости к CAP, умеренным и низким – к KAN, встречается в чувствительных к AMK изолятах. Возможна терапия AMK в комбинации с другими препаратами [Носова Е.Ю. и др., 2016; Chakravorty S. et al., 2015].

• Замены в промоторной области гена *eis*: g-37t, c-12t, g-10a, c-14t (суммарно в 22% KAN-устойчивых штаммов). Ассоциация мутаций с низким уровнем устойчивости к KAN. Замена c-14t связана с низким уровнем устойчивости к KAN и AMK [Носова Е.Ю. и др., 2016].

• Замены в *wntB7*. Ассоциация с низким уровнем устойчивости к KAN. [Reeves A. et al., 2013] (нет данных о клиническом значении).

Бедаквилин (Bq) – гены *mmpR* и *atpE*

• Замены, делеции и вставки в *mmpR*. Ассоциированы с понижением чувствительности МБТ к бедаквилину. Мутации в гене *atpE* – G25S, D28N, D28G, E61D, A63V, A63P. [Huitric E. et al., 2010; Andries K. et al., 2014; Zimenkov D. et al., 2017; Peretokina I. et al., 2020] (нет данных о клиническом значении).

Линезолид (LZD) – гены *rrl* и *rplC*

• Мутации в гене *rrl* – G2061T, G2576T, G2447T, G2294A и G2814T (в 1,9–11% изолятах). Ассоциированы с наиболее высоким уровнем устойчивости. Мутации в гене *rplC* (около 90% изолятов). Ассоциация с низким уровнем устойчивости [Richter E., 2007; Zhang Z., 2014] (нет данных о клиническом значении).

Таким образом, механизмы развития естественной лекарственной устойчивости к препаратам, применяющимся для лечения туберкулеза, изучены довольно основательно. Описано также большинство мутаций, определяющих устойчивость к этим АБП и «пути» их воздействия на МБТ. В меньшей степени это относится к таким новым препаратам, как бедаквилин и деламамид. Но по мере расширения их применения для лечения туберкулеза и опасности развития ЛУ к ним наши знания о генетических факторах устойчивости и к этим препаратам будут увеличиваться.

Важным является понимание того, как генетические факторы реализуются на уровне фенотипических проявлений устойчивости. Сегодня известно, что далеко не все мутации в генах, влияющих на ЛУ, имеют «абсолютные» фенотипические проявления (в 100% случаев определяют, будет штамм МБТ устойчивым или нет) – возможны самые различные варианты. От этого зависит, насколько полезными будут сведения, которые получит клиника.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакокинетика изучает закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственными средствами в организме животного или человека – биохимическую трансформацию молекул лекарства. Основные фармакокинетические процессы – всасывание, распределение, метаболизм и выведение – характеризуются определенными количественными параметрами.

Фармакодинамика изучает локализацию, механизмы действия и фармакологические эффекты лекарственных средств.

Фармакогенетика изучает наследственные основы вариабельности эффектов лекарственных средств.

Для оптимальной характеристики активности АБП в настоящее время используют сопоставление определенных показателей фармакокинетики и фармакодинамики (отношение ФК/ФД). Как правило, рассчитывают три основных параметра: $C_{max}/\text{МИК}$ (отношение максимально достигаемой концентрации лекарственного средства к его минималь-

ной ингибирующей концентрации для определенного вида микроорганизмов), $\text{AUC}/\text{МИК}$ (отношение «площади под кривой» – суммарной концентрации лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения – к его минимальной ингибирующей концентрации для определенного вида микроорганизмов) и $T > \text{МИК}$ (время, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает его минимальную ингибирующую концентрацию для определенного вида микроорганизмов). Важность каждого из этих параметров для отдельных групп препаратов не одинакова [Кукес В.Г., 2009; Asin-Prieto E. et al., 2015; Alsultan A. et al., 2017; Wilby K. et al., 2020].

Эти данные весьма полезны: а) при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью, когда минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для выделенного штамма намного выше, чем для чувствительных, и необходимо понять, есть ли шанс подавить микобактериальную популяцию при использовании допустимых терапевтических доз препарата; б) у пациентов с «нестандартной» фармакокинетикой – с нарушениями всасывания, кахексией, отеками, серьезной патологией печени и почек, генетическими особенностями лекарственного метаболизма, при вынужденном назначении препаратов с высоким риском взаимодействий [Alsultan A. et al., 2017; Wilby K. et al., 2020].

Следует подчеркнуть, что в ряде исследований показана значимая взаимосвязь показателей фармакокинетики/фармакодинамики и исходов лечения больных туберкулезом [McCallum A., Sloan D., 2017; Wilby K. et al., 2020].

Некоторые результаты изучения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза микробиологическими методами

В рамках данного обзора невозможно, да и не нужно, подробно анализировать результаты исследований по данной проблеме – это было сделано ранее [Литвинов В.И., Мороз А.М., 2013; Heifets L. 2000; Grace S. et al., 2009; Ghafoor T. et al., 2016].

Следует лишь подчеркнуть несколько установленных фактов: частота развития ЛУ МБТ во всех странах (где ее изучают) нарастает; результаты изучения ЛУ по данным разных лабораторий отличаются – разные методы, критерии оценки и т.д. Поэтому в эпидемиологических и клинических исследованиях следует пользоваться стандартными методами и критериями, предложенными на основании многоцентровых исследований [WHO, 2018; CLSI, 2018]. Если при этом возникают сомнения (в первую очередь региональные отличия), необходимо провести научные исследования и внести коррективы – это необходимо для реальной информации в клинику.

Как уже было сказано выше, сегодня следует отдавать предпочтение количественным методам серийных микроразведений (Alamar Blue, REMA, *МусоТВ*). Установлены их высокая

чувствительность и специфичность, конкордантность с результатами, полученными классическими методами, – пропорций в агаре, среде Левенштейна-Йенсена и ВАСТЕС 460, 960 [Литвинов В.И., Мороз А.М., 2013; Макарова М.В. и др., 2016; Martin A. et al., 2005; Dixit P. et al., 2012; Coban A. et al., 2014, 2015; Cho S. et al., 2015; Jagdal P., 2019; Torrea G. et al., 2019].

Считаем целесообразным остановиться на результатах изучения ЛЧ *M. tuberculosis*, полученных количественным микрометодом с помощью тест-системы *MucoTB*. Эта тест-система, во-первых, дает оптимальные количественные данные, а во-вторых, сегодня широко (относительно) используется на практике (в МНПЦБТ это один из основных методов, применяющихся как для изучения ситуации по ЛЧ МБТ в городе, так и для решения клинических проблем ЛЧ МБ). В целом результаты изучения ЛЧ с помощью *MucoTB* свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности теста, а также о том, что имеется, как правило, высокая частота совпадения результатов, полученных этим и другими (более широко ранее использовавшимися) методами [Макарова М.В. и др., 2016; Martin I. et al., 2018; Ssendooba W. et al., 2018; Deshpande D. et al., 2018; Torrea G. et al., 2019].

Как уже было сказано выше, сегодня особенно серьезной проблемой становится ШЛУ возбудителя. Описаны также случаи «чрезвычайной» устойчивости МБТ – ко всем (!) химиопрепаратам, применяющимся для лечения туберкулеза [Dheda K. et al., 2014, 2017; Hameed H. et al., 2018].

М.В. Макарова и соавт. (2016) исследовали в *MucoTB* 99 культур МБТ (ШЛУ), выделенных из респираторного материала больных с хроническими формами туберкулеза. Наличие ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* устанавливали на основании предварительных результатов, полученных в Вастес 960.

Сведения о степени чувствительности/устойчивости к ряду АБП, изученных (в *MucoTB*) культур *M. tuberculosis*, обладающих ШЛУ, представлены в таблице.

Как видно из таблицы, в *MucoTB* большинство культур были устойчивыми к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, офлоксацину, этамбутолу и моксифлоксацину, половина (или почти половина) к канамицину, амикацину и этионамиду и лишь 21,2% к аминосалициловой кислоте и 6,1% к циклосерину.

При этом определенное количество штаммов *M. tuberculosis* обладало промежуточной чувствительностью к химиопрепаратам (к разным в разной степени). С практической точки зрения имеет смысл особое внимание обратить на эти культуры – устойчивые в ВАСТЕС 960, но обладающие промежуточной чувствительностью в *MucoTB* – эти сведения могут быть полезны при назначении лечения больным из такого сложного контингента (с ШЛУ МБТ).

Существенное количество таких культур было в отношении ПАСК, этионамида, циклосерина, канамицина, меньше – офлоксацина, этамбутола, еще меньше – амикацина, моксифлоксацина и стрептомицина. Кроме того, как это видно из таблицы, к некоторым препаратам исследованные штаммы в значительном числе случаев (по данным *MucoTB*) сохраняли чувствительность (большинство к циклосерину, $2/3$ – к ПАСК, почти половина к амикацину, $1/3$ – к этионамиду). Если суммировать показатели чувствительности и промежуточной чувствительности/устойчивости, то становится понятным, что существенные резервы для лечения этого тяжелого контингента больных все-таки имеются.

Не вызывает сомнения, что при возможности необходимо сочетать применение микробиологических и молекулярно-генетических методов.

Следует также особо отметить, что важным моментом является сопоставление определенных в данной лаборатории МИК с максимальной концентрацией препарата в крови (хотя бы по критериям фирмы-производителя), поскольку если такая концентрация не достигается, применение препарата едва ли может быть успешным.

Таблица. Количество чувствительных, промежуточно чувствительных/устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, обладающих ШЛУ (n = 99) (по М.В. Макаровой и соавт., 2016)

Лекарственный препарат	Результаты изучения чувствительности в <i>MucoTB</i>					
	чувствительные		промежуточная чувствительность/устойчивость		устойчивые	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Изониазид	0	–	4	4,0	95	96,0
Рифампицин	3	3,0	4	4,0	92	93,0
Стрептомицин	10	10,1	10	10,1	79	79,8
Этамбутол	0	–	36	36,4	63	63,6
Амикацин	36	36,4	22	22,2	41	41,4
Канамицин	20	20,2	29	29,3	50	50,5
Моксифлоксацин	0	–	31	31,3	68	68,7
Офлоксацин	0	–	18	18,2	81	81,8
Аминосалициловая кислота	59	59,6	19	19,2	21	21,2
Циклосерин	90	90,9	3	3,0	6	6,1
Этионамид	18	18,2	37	37,4	44	44,4

Результаты многочисленных работ, посвященных изучению ЛЧ *M. tuberculosis*, позволяют сделать ряд заключений, «конкретное содержание» которых (наличие и сохранение ЛЧ к какому-то препарату), конечно, изменяется.

Ситуацию сегодня можно назвать далеко не однозначной:

- К таким препаратам, которые не так давно – два десятилетия назад – были, бесспорно, эффективными и основными во всех схемах лечения, как впервые выявленного, так и хронически протекающего туберкулеза (изониазид и рифампицин), сегодня очень часто развивается ЛЧ, и само понятие МЛУ не имеет существенного значения, так как эти препараты – далеко не первые и важные для эффективного лечения. Стрептомицин (это несколько иная проблема) сделал революцию в лечении туберкулеза. Сегодня его редко рассматривают в качестве компонента лечебных схем. А хорошо бы было от него вообще отказаться, и тогда через какое-то время он может стать снова одним из основных.

- Фторхинолоны и аминогликозиды, конечно, не вполне противотуберкулезные препараты, но они позволили длительное время «продержаться» – не довести проблему лечения туберкулеза до полной катастрофы. Сегодня они играют определенную роль в антибактериальной терапии туберкулеза, но прешЛУ и ШЛУ опять поставили лечение больных перед сложной проблемой.

Из давно известных препаратов при туберкулезе все шире применяют клофазимин, имипенем, кларитромицин (азитромицин), тобрамицин и др., к которым в значительном числе случаев сохраняется чувствительность. То же относится к циклосерину, аminosалициловой кислоте, этамбутолу. Эти препараты раньше применяли очень широко, но и сейчас они также полезны, но аminosалициловая кислота и циклосерин токсичны и не очень активны.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *Mycobacterium tuberculosis* К НОВЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Линезолид

Линезолид относится к фармакологической группе оксазолидинонов. Препарат связывается с бактериальными рибосомами и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S – важного компонента процесса трансляции при синтезе белка. Этот препарат сегодня входит в основные схемы лечения туберкулеза [Ismail N. et al., 2018; Hashemian S. et al., 2018; Kadura S. et al., 2020].

На сегодняшний день известны случаи (пока редкие) развития лекарственной устойчивости (ЛУ) к линезолиду, поэтому необходимо иметь надежные методы тестирования лекарственной чувствительности к этому препарату – такие уже разрабатывают [Михайлова Ю.Д. и др., 2019; Cambau E. et al., 2015; Pang Y. et al., 2017].

Бедаквилин

Бедаквилин – диарилхинолин, избирательно ингибирующий протонную помпу АТФ-синтазы – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания. Он препятствует продукции энергии и в итоге – нормальному гомеостазу, что приводит к гибели микробной клетки. Этот препарат сегодня является основным в комплексной антибактериальной терапии туберкулеза [Борисов С.Е. и др., 2018; Перетокина И.В. и др., 2018; Huitric E. et al., 2007, 2010; FDA, 2012; Andries K. et al., 2014; Kaniga K. et al., 2016; Jang J. et al., 2017; Dupont C. et al., 2017; Ismail N. et al., 2018; Lopez B. et al., 2019; Nieto Ramirez L. et al., 2020; Bahuguna A., Rawat D., 2020].

Частоту развития устойчивости к бедаквилину до настоящего времени определяли лишь в отдельных работах – в большинстве случаев выделенные штаммы *M. tuberculosis* чувствительны к этому препарату (например, по данным J. Pang и соавт., 2017 – 96,7% культур МБТ с ШЛУ). Подобные же результаты получены и в МНПЦБТ [Перетокина И.В. и др., 2018, 2019].

Деламанид

Деламанид – бициклический нитро-дигидро-имидазо-оксазол, как и бедаквилин (но в меньшей степени), сегодня применяют в комплексной антибактериальной терапии туберкулеза. Деламанид действует путем блокады производства миколовых кислот, что приводит к дестабилизации клеточной стенки. [Bloomberg G. et al., 2015; Blair H. et al., 2015; D'Ambrosio L. et al., 2017; Karekaz S. et al., 2018; Fujiwara M. et al., 2018; Ramirez L. et al., 2020].

В литературе имеется ряд работ, в которых приведены результаты изучения ЛЧ к этому препарату – устойчивость развивается редко [Pang Y. et al., 2017; Liu Y. et al., 2018].

Другие новые препараты

Было также изучено действие на *M. tuberculosis* некоторых других АБП – SQ-109, претоманид, тедизолид и др. – обобщенные данные по этой проблеме приведены в ряде обзоров [Tiberi S. et al., 2017; WHO, 2014; Dheda K. et al., 2016; Bahuguna A., Rawat D., 2020].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет ни одной страны в мире, где не было бы известно, что существует такая опасная болезнь, как туберкулез; однако в некоторых странах (например, Африки) об этом заболевании узнали не так давно, хотя как раз там туберкулез – очень серьезная проблема. В ряде стран Европы, в США, Канаде, Австралии, Японии о туберкулезе начинали забывать. Но эпидемия ВИЧ-инфекции в корне изменила ситуацию.

Понятно, что там, где есть инфекционные заболевания, существует и лекарственная устойчивость возбудителя. При туберкулезе это сегодня, наверное, самая главная проблема.

Частота развития лекарственной устойчивости зависит от условий, поддерживающих выживание возбудителя

с естественной резистентностью в ослабленном организме; но в еще большей степени – от «истории» «взаимоотношения» возбудителя и зараженных, подвергшихся лечению пациентов. Это проблема всех стран мира, где туберкулез лечат (или пытаются это сделать).

Несмотря на то что возможности изучения ЛЧ МБТ в разных странах отличаются чрезвычайно, но все-таки об эпидемиологии этого явления общее впечатление создается, хотя, конечно, в некоторых странах обследовали лишь небольшие группы населения (в рамках коллективных международных исследований). Сегодня имеются и довольно серьезные данные о распространенности в ряде стран мира множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивости.

Механизмы лекарственной устойчивости микобактерий к антибактериальным препаратам, в том числе «новым» (которые начали применять для лечения туберкулеза в последние десятилетия), изучены неплохо. Известно:

- как осуществляется генетический контроль развития ЛЧ;
- с помощью каких механизмов реализуется этот контроль.

Важнейшим аспектом изучения ЛЧ микобактерий является методология. Многие годы методы ее определения были технически сложными и требующими длительного времени для получения информации. Но постепенно совершенствовались микробиологические тесты – сегодня они автоматизированы, и время получения результатов сокращено. Позднее все большее место в лабораторной диагностике ЛУ начали занимать молекулярно-генетические тесты. Из современных, хорошо оснащенных лабораторий, в которых работают квалифицированные специалисты, в клинику быстро поступает информация, позволяющая назначать оптимальное лечение или внести в него коррективы.

Результаты определения ЛЧ микобактерий с каждым десятилетием (и даже годом) все больше говорят о предстоящих трудностях лечения – «огорчают» врачей и пациентов. Так называемые ПТП 1-го ряда даже в рекомендациях ВОЗ (которые, в принципе, консервативны, что, вероятно, необходимо) уже не входят в схемы лечения туберкулеза в связи с распространением ЛУ к ним. Очень часто возникают трудности с применением аминогликозидов, фторхинолонов. Сегодня получены «новые» препараты, эффективно действующие на МБТ (бедаквилин, линезолид, деламамид). Но к их использованию необходимо относиться с большой осторожностью – чтобы ЛУ развилась как можно позже.

Фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) АБП, применяющиеся для лечения туберкулеза, в принципе, также изучены неплохо. Поскольку имеются сведения о критических (КК) и минимальных ингибирующих (МИК) концентрациях каждого лекарства (*in vitro*), можно сопоставить эти данные со сведениями о ФК и ФД. Но в организме все гораздо сложнее – помимо особенностей генетического контроля (фармакогенетики) большую роль играют особенности циркуляции, проницаемости (состояние на данный момент), сопутствующие заболевания и т.д.

Таким образом, лекарственная устойчивость микобактерий по объективным и едва ли сегодня полностью «преодолимым» причинам была, остается и будет актуальной в будущем – до тех пор, пока эти возбудители продолжают «сосуществовать» с человеком и, соответственно, вызывать у него патологию.

Литература

1. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – 216 с.
2. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д., Рыбка Л.Н. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – С. 95-105.
3. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-18.
4. Исаева Е.Л. Генетические мутации микобактерии туберкулеза, ответственные за резистентность к рифампицину у больных туберкулезом: идентификация и характеристика: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 103 с.
5. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 2009. – 432 с.
6. Лабораторные исследования при туберкулезе / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 342 с.
7. Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Характеристика штаммов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ (предпосылки для внесения корректив в лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 38-43.
8. Мирзабеков А.Д. Биочипы в биологии и медицине XXI века // Вестник РАН. – 2003. – Т. 73. – № 5. – С. 412.
9. Михайлова Ю.Д., Макарова М.В., Кудлай Д.А., Перетокина И.В., Сафонова С.Г., Литвинова Н.В., Крылова Л.Ю. Количественная оценка чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 1. – С. 19-24.

10. Носова Е.Ю., Галкина К.Ю., Антонова О.В., Гармаш Ю.Ю., Скотникова О.И., Мороз А.М. Молекулярно-биологический микрочип «ТБ-БИОЧИП-2» для определения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам у больных с впервые выявленным и хроническим течением туберкулеза // Вестник РАМН. – 2008. – № 3. – С. 16-19.
11. Носова Е.Ю., Хахалина А.А., Исакова А.И., Галкина К.Ю., Краснова М.А., Макарова М.В. Одновременное определение генетических детерминант широкой лекарственной устойчивости и генотипирование *M. tuberculosis* с помощью гибридизационного анализа на биочипах // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 24-32.
12. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Сафонова С.Г., Макарова М.В., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Определение пограничного значения минимальной ингибирующей концентрации бедаквилина в отношении чувствительных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* на разных питательных средах // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 32-35.
13. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Михайлова Ю.Д., Сафонова С.Г., Макарова М.В. Определение минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина для оценки лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 64-65.
14. Скотникова О.И. Применение новых молекулярно-биологических технологий для выявления *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью: Дисс. ... док. биол. наук. – М., 2008. – 215 с.
15. Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Ивахненко О.И., Новоселова Е.А., Шевкун Н.А. Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии // Бактериология. – 2017. – № 1. – С. 25-34.
16. Ahmad N., Javaid A., Sulaiman S., Ming L., Ahmad I., Khan A. Resistance patterns, prevalence, and predictors of fluoroquinolones resistance in multidrug resistant tuberculosis patients // Braz. J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 20. – N. 1. – P. 41-47. doi: 10.1016/j.bjid.2015.09.011.
17. Ahmad S., Jaber A., Mokaddas E. Frequency of embB codon 306 mutations in ethambutol-susceptible and -resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Kuwait // Tuberculosis (Edinb.). – 2007. – Vol. 87. – P. 123-129.
18. Alcaide F., Esteban J., González-Martin J., Palacios J. Methods for determining the antimicrobial susceptibility of mycobacteria // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2017. – Vol. 35. – N. 8. – P. 529-535. doi: 10.1016/j.eimc.2016.04.008.
19. Alsultan A., Savic R., Dooley K. et al. Population Pharmacokinetics of Pyrazinamide in Patients with Tuberculosis // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2017. – Vol. 61. – N. 6: e02625-16. doi:10.1128/AAC.02625-1.
20. Andries K., Villellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L. et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – N. 7: e102135. doi: 10.1371/journal.pone.0102135.
21. Asin-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents // J. Infect. Chemother. – 2015. – Vol. 21. – N. 5. – P. 319-329. doi: 10.1016/j.jiac.2015.02.001.
22. Bahuguna A., Rawat D. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets // Med. Res. Rev. – 2020. – Vol. 40. – N. 1. – P. 263-292. doi:10.1002/med.21602.
23. Beckert P., Hillemann D., Kohl T., Kalinowski J., Richter E., Niemann S. et al. rplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2012. – Vol. 56. – P. 2743-2745.
24. Blair H., Scott L. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis // Drugs. – 2015. – Vol. 75. – N. 1. – P. 91-100. doi:10.1007/s40265-014-0331-4.
25. Borah P., Deb P., Venugopala K., Al-Shari N., Singh V., Deka S. et al. Tuberculosis: an update on pathophysiology, molecular mechanisms of drug resistance, newer anti-tb drugs, treatment regimens and host-directed therapies // Curr. Top. Med. Chem. – 2020. – Dec 11. doi: 10.2174/1568026621999201211 200447.
26. Borisov S., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicenter study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49. – N. 5:1700387. doi: 10.1183/13993003.00387-2017.
27. Borrell S., Gagneux S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13. – P. 1456-1466.
28. Brennan P., Nikaido H. The envelope of mycobacteria // Ann. Rev. Biochem. – 1995. – Vol. 64. – P. 29-63.
29. Burian J., Ramón-García S., Sweet G., Gómez-Velasco A., Av-Gay Y., Thompson C. The mycobacterial transcriptional regulator whiB7 gene links redox homeostasis and intrinsic antibiotic resistance // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287. – P. 299-310.
30. Chakravorty S., Lee J., Cho E., Roh S., Smith L., Lee 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. – N. 1. – P.43-51.
31. Cheng S., Cui Z., Li Y., Hu Z. Diagnostic accuracy of a molecular drug susceptibility testing method for the antituberculosis drug ethambutol: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – P. 2913-2924.
32. Chiang S., Brooks M., Jenkins H., Rubenstein D., Seddon J., van de Water B. et al. Concordance of drug resistance profiles between persons with drug-resistant tuberculosis and their household contacts: a systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. – 2020. – May 25: ciaa613. doi: 10.1093/cid/ciaa613.
33. Chisompola NK, Streicher EM, Muchemwa CMK, Warren RM, Sampson SL. Molecular epidemiology of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Africa: a systematic review // BMC Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20. – N. 1:344. doi: 10.1186/s12879-020-05031-5.
34. Cho S., Lee H., Franzblau S. Microplate Alamar Blue Assay (MABA) and Low Oxygen Recovery Assay (LORA) for *Mycobacterium tuberculosis* // Methods. Mol. Biol. – 2015. – 1285. – P. 281-292. doi: 10.1007/978-1-4939-2450-9_17.

35. CLSI. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition: document M24-A2.* – CLSI, Wayne, PA, USA, 2011.
36. CLSI. *Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardia spp., and other aerobic actinomycetes, 3rd ed, CLSI standard document M24. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.* – Wayne, PA., 2018.
37. Coban A., Deveci A., Sunter A., Palomino J., Martin A. *Resazurin microtiter assay for isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin resistance detection in Mycobacterium tuberculosis: Updated meta-analysis // Int. J. Mycobacteriol.* – 2014. – Vol. 3. – N. 4. – P. 230-241. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.09.002.
38. Coban A., Akbal A., Uzun M., Durupinar B. et al. *Evaluation of four colourimetric susceptibility tests for the rapid detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates // Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2015. – Vol. 110. – N. 5. – P. 649-654. doi: 10.1590/0074-02760150136.
39. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A. et al. *Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // J. Thorac. Dis.* – 2017. – Vol. 9. – N. 7. – P. 2093-2101. doi: 10.21037/jtd.2017.06.16.
40. Danilchanka O., Pavlenok M., Niederweis M. *Role of porins for uptake of antibiotics by Mycobacterium smegmatis // Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – N. 9. – P. 3127-3134.
41. Deshpande D., Alffenaar J., Köser C., Dheda K. et al. *The detection of medication sensitivity of M. tuberculosis isolated from patients with tuberculosis with multiple medication resistance in test-system «Sensititre MycoTB» // Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 28. – Suppl. 3. – S308-S316. doi: 10.1093/cid/ciy624.
42. Dheda K., Gumbo T., Gandhi N. et al. *Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis // Lancet. Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2. – N. 4. – P. 321-338.
43. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. *The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // Lancet. Respir. Med.* – 2017. – S2213-2600(17) 30079-6. doi:10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
44. Dixit P., Singh U., Sharma P., Jain A., Dixit P. et al. *Evaluation of nitrate reduction assay, resazurin microtiter assay and microscopic observation drug susceptibility assay for first line antitubercular drug susceptibility testing of clinical isolates of M. tuberculosis // J. Microbiol. Methods.* – 2012. – Vol. 88. – N. 1. – P. 122-126. doi: 10.1016/j.mimet.2011.11.006.
45. Dodd P., Sismanidis C., Seddon J. et al. *Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study // Lancet. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – N. 10. – P. 1193-1201.
46. Engström A., Antonenka U., Kadyrov A. et al. *Population structure of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Central Asia // BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – N. 1:908. Published 2019 Oct 29. doi:10.1186/s12879-019-4480-7.
47. FDA. *Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting. Silver Spring, MD, Nov. 28, 2012, Sirturo™ (bedaquilin).*
48. Fenner L., Egger M., Bodmer T., Altpeter E., Zwahlen M., Jaton K. et al. *Effect of mutation and genetic background on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 3047-3053.
49. Ferber D. *Biochemistry. Protein that mimics DNA helps tuberculosis bacteria resist antibiotics // Science.* – 2005. – Vol. 308. – N. 5727. – 1480 p.
50. Flores A., Parsons L., Pavelka M. *Genetic analysis of the beta-lactamases of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium smegmatis and susceptibility to beta-lactam antibiotics // Microbiology.* – 2005. – Vol. 151. – P. 521-532.
51. Georghiou S., Magana M., Garfein R., Catanzaro D., Catanzaro A., Rodwell T. *Evaluation of genetic mutations associated with Mycobacterium tuberculosis resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review // PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – N. 3. – e33275.
52. Ginsburg A., Grosset J., Bishai W. *Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance // Lancet Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 3. – P. 432-442.
53. Goossens S., Sampson S., Van Rie A. *Mechanisms of Drug-Induced Tolerance in Mycobacterium tuberculosis // Clin. Microbiol. Rev.* – 2020. – Vol. 34. – N. 1:e00141-20. doi: 10.1128/CMR.00141-20.
54. Grace Lin S-Y., Desmond E., Bonato D., Gross W., Siddiqi S. *Multicenter Evaluation of Bactec MGIT 960 System for Second-Line Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium Tuberculosis Complex // J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – N. 11. – P. 3630-3634. doi: 10.1128/JCM.00803-09.
55. Hameed H., Islam M., Chhotaray C. et al. *Molecular Targets Related Drug Resistance Mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-Mycobacterium tuberculosis Strains // Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2018. – Vol. 8:114. Published 2018 Apr 10. doi:10.3389/fcimb.2018.00114.
56. Hargreaves S., Lönnroth K., Nellums L. et al. *Response to Letter to the Editor by M. van der Werf, V. Hollo and C. Ködmön concerning 'Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe' // Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23. – N. 8. – P. 580. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.022.
57. Hashemian S., Farhadi T., Ganjparvar M. *Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care // Drug Des. Devel. Ther.* – 2018. – Vol. 12. – P. 1759-1767. Published 2018 Jun 18. doi:10.2147/DDDT.S164515.
58. Hashmi H., Javed H., Jamil N. *Emerging epidemic of drug resistant tuberculosis in vulnerable populations of developing countries // Afr. Health. Sci.* – 2017. – Vol. 17. – N. 2. – P. 599-602.
59. Heifets L. *Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections.* – CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London. – 2000. – 212 p.
60. Huitric E., Verhasselt P., Koul A., Andries K., Hoffner S. et al. *Rates and mechanisms of resistance development in Mycobacterium tuberculosis to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor // Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 1022-1028.
61. Huynh J., Marais B. *Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs // Ther. Adv. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 6:2049936119864737. doi:10.1177/2049936119864737.
62. Ismail N., Omar S., Ismail N., Peters R. *Collated data of mutation frequencies and associated genetic variants of bedaquiline, clofazimine and linezolid resistance in Mycobacterium tuberculosis // Data Brief.* 2018. – Vol. 20. – P. 1975-1983. Published 2018 Sep 24. doi:10.1016/j.dib.2018.09.057.

63. Jaglal P., Pillay M., Mlisana K. Resazurin microtitre plate assay and Sensititre® MycoTB for detection of Mycobacterium tuberculosis resistance in a high tuberculosis resistance setting // *Afr. J. Lab. Med.* – 2019. – Vol. 8. – N. 1: 840. doi: 10.4102/ajlm.v8i1.840.
64. Jang J., Jung Y., Choi J., Jung H., Ryou S. Bedaquiline susceptibility test for totally drug-resistant tuberculosis Mycobacterium tuberculosis // *J. Microbiol.* – 2017. – Vol. 55. – N. 6. – P. 483-487. doi: 10.1007/s12275-017-6630-1.
65. Jarlier V., Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1994. – Vol. 123. – P. 11-18.
66. Kadura S., King N., Nakhoul M. et al. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – dkaa136. doi:10.1093/jac/dkaa136.
67. Kaniga K., Cirillo D., Hoffner S., Ismail N., Kaur D., Lounis N. et al. A multilaboratory, multicountry study to determine mic quality control ranges for phenotypic drug susceptibility testing of selected first-line antituberculosis drugs, second-line injectables, fluoroquinolones, clofazimine, and linezolid // *J. Clin. Microbiol.* – 2016. – Vol. 54. – N. 12. – P. 2963-2968.
68. Karekar S., Marathe P. Current Status of Delamanid in the Management of MDR Tuberculosis // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2018. – Vol. 66. – N. 7. – P. 72-75.
69. Keller P., Hömke R., Ritter C., Valsesia G., Bloemberg G., Böttger E. Determination of MIC distribution and epidemiological cutoff values for bedaquiline and delamanid in Mycobacterium tuberculosis using the MGIT 960 system equipped with TB eXIST // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – N. 7. – P. 4352-4355. doi: 10.1128/AAC.00614-15.
70. Khawbung J., Nath D., Chakraborty S. Drug resistant tuberculosis: a review // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 74:101574. doi: 10.1016/j.cimid.2020.101574.
71. Kodama C., Lange B., Olaru I. et al. Mycobacterium tuberculosis transmission from patients with drug-resistant compared to drug-susceptible TB: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 26. – P. 50-54.
72. Li G., Zhang J., Guo Q., Jiang Y., Wei J., Zhao L-L. et al. Efflux pump gene expression in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – N. 2. – e0119013.
73. Li J., Gao X., Luo T., Wu J., Sun G., Liu Q. et al. Association of gyrA/B mutations and resistance levels to fluoroquinolones in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Emerging microbes and infections // Emerg. Microbes. Infect.* – 2014. – Vol. 3. – N. 3. – e19.
74. Li X-Z., Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64. – N. 2. – P. 159-204.
75. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R. et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) // *Tuberculosis (Edinb).* – 2018. – Vol. 111. – P. 20-30. doi: 10.1016/j.tube.2018.04.008.
76. Lopez B., de Oliveira R., Pinhata J., Chimara E., Ascencio E. et al. Bedaquiline and Linezolid MIC Distributions and Epidemiological Cut-Off Values for Mycobacterium Tuberculosis in the Latin American Region // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol. 74. – N. 2. – P. 373-379. doi: 10.1093/jac/dky414.
77. Machado D., Perdigão J., Ramos J., Couto I., Portugal I., Ritter C. et al. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis of the Lisboa family is associated with inhA double mutations // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1728-1732.
78. Martin A., Morcillo N., Lemus D., Montoro E., Telles M., Simboli N. et al. Multicenter study of MTT and resazurin assays for testing susceptibility to first-line anti-tuberculosis drugs // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2005. – Vol. 9. – N. 8. – P. 901-906.
79. Martin I., Dionne K., Deml S., Wengenack N. et al. Automated broth-based systems versus the MYCOTB plate for antimicrobial susceptibility testing of the Mycobacterium tuberculosis complex: challenges in interpretation // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 91. – N. 1. – P. 38-41. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.002.
80. Martin L., Coronel J., Faulx D., Valdez M., Metzler M., Crudder C. et al. A field evaluation of the Hardy TB MODS Kit™ for the rapid phenotypic diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – N. 9: e107258. doi: 10.1371/j.
81. Mathys V., Wintjens R., Lefevre P. et al. Molecular genetics of paraaminosalicylic acid resistance in clinical isolates and spontaneous mutants of Mycobacterium tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2009. – Vol. 53. – P. 2100-9.
82. Maus C., Plikaytis B., Shinnick T. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in Mycobacterium tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – N. 8. – P. 3192-3197.
83. McCallum A., Sloan D. The importance of clinical pharmacokinetic–pharmacodynamic studies in unraveling the determinants of early and late tuberculosis outcomes // *Int. J. Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 2. – N. 3. – P. 195-212.
84. Mesfin Y., Hailemariam D., Biadgign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – e82235.
85. Miotto P., Zhang Y., Cirillo D., Yam W. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Invited Review Series: Tuberculosis updates 2018 // Respirology.* – 2018. – Vol. 23. – N. 12. – P. 1098-1113.
86. Munir A., Vedithi S., Chaplin A., Blundell T. Genomics, computational biology and drug discovery for mycobacterial infections: fighting the emergence of resistance // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – P. 965. doi: 10.3389/fgene.2020.00965.
87. Muthukrishnan L. Multidrug resistant tuberculosis - Diagnostic challenges and its conquering by nanotechnology approach – an overview // *Chem. Biol. Interact.* – 2021. – Vol. 26. – N. 337:109397. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109397.
88. Nasiri M., Haeili M., Ghazi M., Goudarzi H., Pormohammad A., Fooladi A., Feizabadi M. New insights in to the intrinsic and acquired drug resistance mechanisms in mycobacteria // *Front Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 681.
89. Nguyen T., Anthony R., Cao T., Bañuls A., Nguyen V., Vu D. et al. Delamanid Resistance: Update and Clinical Management // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71. – N. 12. – P. 3252-3259. doi: 10.1093/cid/ciaa755.

90. Nieto Ramirez L., Quintero Vargas K., Diaz G. Whole genome sequencing for the analysis of drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review for bedaquiline and delamanid // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9. – N. 3. – P. 133. doi: 10.3390/antibiotics9030133.
91. Nosova E., Bukatina A., Isaeva Y., Makarova M., Galkina K., Moroz A. Analysis of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin // *J. Med. Microbiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 108-113.
92. Palomino J., Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antibiotics (Basel)*. – 2014. – Vol. 3. – P. 317-340.
93. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2017. – Vol. 61. – N. 10. – pii: e00900-17.
94. Peretokina I., Krylova L., Antonova O., Kholina M., Kulagina E., Nosova E. et al. Reduced susceptibility and resistance to bedaquiline in clinical *M. tuberculosis* isolates // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80. – N. 5. – P. 527-535. doi: 10.1016/j.jinf.2020.01.007.
95. Ramaswamy S., Amin A., Göksel S., Stager C., Dou S., El Sahly H. et al. Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44. – P. 326-336.
96. Richter E., Rüsç-Gerdes S., Hillemann D. First Linezolid-Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – N. 4. – P. 1534-1536. doi: 10.1128/AAC.01113-06.
97. Rumende C. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis // *Acta. Med. Indones.* – 2018. – Vol. 50. – N. 1. – P. 1-2.
98. Rüsç-Gerdes S., Pfyffer G., Casal M., Chadwick M., Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44. – N. 3. – P. 688-692. doi: 10.1128/JCM.44.3.688-692.2006.
99. Saxena S., Spaink H., Forn-Cuní G. Drug Resistance in Nontuberculous Mycobacteria: Mechanisms and Models // *Biology (Basel)*. – 2021. – Vol. 10. – N. 2. – P. 96. doi: 10.3390/biology10020096.
100. Schön T., Miotto P., Köser C., Viveiros M., Boettger E., Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance testing: challenges, recent developments and perspectives // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23. – N. 3. – P. 154-160.
101. Sharma P., Lalwani J., Pandey P., Thakur A. Factors Associated with the Development of Secondary Multidrug-resistant Tuberculosis // *Int. J. Prev. Med.* – 2019. – Vol. 10. – P. 67. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_298_17.
102. Singh R., Dwivedi S., Gaharwar U., Meena R., Rajamani P., Prasad T. Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Appl. Microbiol.* – 2020. – Vol. 128. – N. 6. – P. 1547-1567. doi: 10.1111/jam.14478.
103. Ssengooba W., Nakayita G., Namaganda C., Joloba M. Agreement of Middle brook 7H10 with Lowenstein Jensen and accuracy of the Sensititre MYCOTB plate using either method as a reference standard for *Mycobacterium tuberculosis* first line drug susceptibility testing // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – N. 6: e0199638. doi: 10.1371/journal.pone.0199638.
104. Swain S., Sharma D., Hussain T., Pati S. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 1651-1663. doi: 10.1080/22221751.2020.1785334.
105. Tahlan K., Wilson R., Kastrinsky D. et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – N. 4. – P. 1797-1809. doi:10.1128/AAC.05708-11.
106. Tiberi S., Buchanan R., Caminero J., Centis R., Arbx M., Salazar M. et al. The challenge of the new tuberculosis drugs // *Presse Med.* – 2017. – Vol. 46(2 Pt 2):e41-e51. doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.016.
107. Torrea G., Coeck N., Desmaretz C., Van De Parre T., Van Poucke T., Lounis N. et al. Bedaquiline susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in an automated liquid culture system // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70. – N. 8. – P. 2300-2305. doi: 10.1093/jac/dkv117.
108. Torrea G., Ng K., Van Deun A., André E., Kaisergruber J. et al. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – N. 1: 11826. doi: 10.1038/s41598-019-48401-z.
109. Tortoli E., Benedetti M., Fontanelli A., Simonetti M. Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to four major antituberculous drugs: comparison with the radiometric Bactec 460TB method and the agar plate method of proportion // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – N. 2. – P. 607-610. doi: 10.1128/jcm.40.2.607-610.2002.
110. Van Deun A., Aung K., Hossain A., de Rijk P., Gumusboga M., Rigouts L., de Jong B. Disputed *rpoB* mutations can frequently cause important rifampicin resistance among new tuberculosis patients // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – Vol. 19. – N. 2. – P. 185-190.
111. Warrior T., Kapilashrami K., Argyrou A., Ioerger T., Little D., Murphy K. et al. N-methylation of a bactericidal compound as a resistance mechanism in *Mycobacterium tuberculosis* // *P. Natl. Acad. Sci USA*. – 2016. – Vol. 113. – N. 31. – E4523-30.
112. Wei J., Dahl J., Moulder J., Roberts E., O'Gaora P., Young D., Friedman R. Identification of a *Mycobacterium tuberculosis* gene that enhances mycobacterial survival in macrophages // *J. Bacteriol.* – 2000. – Vol. 182. – N. 2. – P. 377-384.
113. WHO. 2013. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. – WHO.: Geneva, Switzerland, 2013.
114. WHO. 2014. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Chapter 3. Laboratory. – Geneva: WHO, 2014. – P. 39-60.
115. WHO. Global tuberculosis report 2015. – Geneva Google Scholar, 2016.
116. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs. Policy guidance. – Geneva, Switzerland: WHO, 2016.

117. WHO. *Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis*. WHO/CDS/TB/2018a.5. – Geneva, 2018.
118. WHO. *Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis*. – World Health Organization. 2018b; WHO/CDS/TB/2018.24.
119. Wilby K., Hussain F., *A Review of clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships and clinical implications for drugs used to treat multi-drug resistant tuberculosis* // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 2020. – Vol. 45. – P. 305-313. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00604-5>.
120. Zhang Y., Yew W.-W. *Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: update 2015* // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – Vol. 19. – N. 11. – P. 1276-1289.
121. Zhang Z., Pang Y., Wang Y., Liu C., Zhao Y. *Beijing genotype of Mycobacterium tuberculosis is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2014. – Vol. 43. – N. 3. – P. 231-235. 2013.12.007.
122. Zignol M., Dara M., Dean A. et al. *Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data* // *Drug. Resist. Updat.* – 2013. – Vol. 16. – N. 6. – P. 108-115.
123. Zimenkov D., Nosova E., Kulagina E., Antonova O., Arslanbaeva L., Isakova A. et al. *Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from the Moscow region* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72. – N. 7. – P. 1901-1906. doi: 10.1093/jac/dkx094.
124. Zürcher K., Ballif M., Fenner L. et al. *Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study*. *International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) consortium* // *Lancet Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – N. 3. – P. 298-307.

Сведения об авторах

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. 8 (495) 268-04-15
 e-mail: mnpbtlv@yandex.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», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. 8 (495) 603-30-33
 e-mail: rna68@rambler.ru



Российская фтизиатрия понесла тяжелую утрату:
13 апреля 2021 года ушел из жизни

СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ КОРНИЕНКО

– главный врач КУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.С. Похвисневой», главный внештатный фтизиатр Центрального федерального округа и Воронежской области, кандидат медицинских наук, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации.

Сергей Васильевич Корниенко родился 18 июля 1958 года в г. Элисте. После окончания в 1983 году Воронежского государственного медицинского института им. Н.Н. Бурденко он вернулся в Калмыкию и трудился врачом-хирургом в районной больнице. В 1988 году Сергей Васильевич переехал в г. Воронеж и работал начальником лечебного сектора областного отдела здравоохранения, затем заместителем заведующего социальным отделом облисполкома. В 2005 году был назначен главным врачом Воронежского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.С. Похвисневой.

Сергей Васильевич успешно сочетал высокую врачебную квалификацию и лидерские качества со стратегическим мышлением и проявил себя успешным организатором противотуберкулезной помощи населению. Под его руководством Воронежская область достигла значительных успехов в борьбе с туберкулезом, которые получили широкое признание не только на региональном, федеральном, но и на международном уровнях. В 2018 году Сергей Васильевич входил в делегацию, представлявшую Россию на посвященном проблеме туберкулеза заседании Генеральной Ассамблеи ООН в г. Нью-Йорке.

Сергей Васильевич разработал и внедрил в работу службы новейшие компьютерные программы для персонифицированного учета осмотров населения области. По организации раннего выявления и профилактики туберкулеза Воронежская область долгие годы является одной из лучших в Российской Федерации. Умение эффективно использовать финансовые и материальные ресурсы, кадровый потенциал позволило Сергею Васильевичу сформировать и подготовить профессиональный состав руководителей подразделений диспансера и противотуберкулезных учреждений области.

В 2008 году Сергей Васильевич Корниенко награжден почетной грамотой Минздрава России, в 2012 году отмечен почетным званием «Лучший врач года» в номинации «Лучший руководитель лечебного учреждения». В 2015 году С.В. Корниенко стал лауреатом премии Фонда поддержки фтизиатрии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана в номинации «Лучший организатор здравоохранения», в 2017 году ему присвоено звание «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации».

Жизненный путь С.В. Корниенко – пример преданности профессии, любви и сострадания к людям.

Московское общество фтизиатров, сотрудники ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», редакционная коллегия журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания» выражают глубокие соболезнования близким и коллегам Сергея Васильевича.

Светлая память о Сергее Васильевиче КОРНИЕНКО навсегда сохранится в наших сердцах!



Ирина Давидовна Данилова

14.11.1952 – 24.05.2021

24 мая 2021 года скоропостижно ушла из жизни наша коллега Ирина Давидовна Данилова – кандидат медицинских наук, высококвалифицированный специалист, фтизиатр, организатор здравоохранения, научный сотрудник отделения эпидемиологического мониторинга ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Ирина Давидовна отличалась глубокими знаниями эпидемиологии, статистики, мониторинга туберкулеза, организации противотуберкулезной помощи населению, дифференциальной диагностики и современных методов терапии туберкулеза.

Вся профессиональная деятельность Ирины Давидовны была связана с фтизиатрией, которой она отдала более 40 лет жизни. После окончания Ивановского государственного медицинского института в 1976 году стала работать врачом-фтизиатром в Ивановском противотуберкулезном диспансере.

Впервые в Российской Федерации в Ивановской области адаптировала рекомендации ВОЗ по организации лечения больных туберкулезом. С 2000 по 2013 год работала в программах противодействия туберкулеза Всемирной организации здравоохранения в Российской Федерации.

С 2013 года в разные периоды времени Ирина Давидовна руководила отделениями контроля качества медицинской помощи в противотуберкулезных учреждениях и организации противотуберкулезной помощи в лечебно-профилактических учреждениях организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ». Опыт, полученным в рамках совместной работы с международными организациями, федеральными НИИ туберкулеза, Министерством здравоохранения Российской Федерации по распространению лучших практик в области организации лечения, психосоциальной поддержки больных туберкулезом в регионах Российской Федерации, делилась с коллегами в практической работе. Неоднократно преподавала на международных курсах в странах СНГ и семинарах по организации противотуберкулезных мероприятий в различных регионах Российской Федерации. Участвовала в разработке учетно-отчетных форм, в подготовке руководства и обучающих модулей по мониторингу и оценке противотуберкулезных мероприятий. Неоднократно принимала участие в международных миссиях по оценке реализации проектов ВОЗ и в организации и проведении мониторинговых визитов в регионы России. В последнее время Ирина Давидовна вела активную работу в научном подразделении нашего Центра, отвечала за эпидемиологический мониторинг больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Ирина Давидовна является одним из авторов восьми аналитических обзоров статистических показателей «Туберкулез в Российской Федерации», а также аналитических обзоров статистических показателей по туберкулезу «Противотуберкулезная работа в г. Москве». Имеет более 100 печатных работ в отечественных и зарубежных изданиях. Неоднократно принимала участие в международных конгрессах с постерными докладами по различным аспектам противотуберкулезной работы. Награждена благодарностью и грамотой Департамента здравоохранения города Москвы, почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Коллектив Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, члены Московского общества фтизиатров и редакция журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания» выражают глубокие соболезнования семье и близким Ирины Давидовны.

Для всех нас ее уход – огромная, невозполнимая потеря. Вечная память!