



Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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





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

Слогоцкая 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

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

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»

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

Слогоцкая 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.

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

- 3 95 лет Московскому научно-практическому центру борьбы с туберкулезом

95 ЛЕТ ГБУЗ «МНПЦ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЗМ»

- 4 Прошлое и настоящее Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом

В.И. Литвинов, П.П. Сельцовский, Л.В. Слогоцкая

- 13 История торакальной хирургии на Стромынке
А.В. Дубровский, А.А. Воробьев

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- 18 Выбор модельного объекта для воспроизведения абдоминального туберкулеза

Д.В. Плоткин, М.Н. Решетников, Т.И. Виноградова, Ю.Р. Зюзя, У.О. Гафаров, В.Ю. Журавлев, М.В. Сеницын, Г.В. Родоман, Е.М. Богородская

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

- 26 Возможности морфологической верификации ВИЧ-ассоциированных инфекционных поражений в биопсийном материале

Ю.Р. Зюзя

- 37 Новые подходы к диагностике туберкулеза и определению лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам

Е.Ю. Носова, М.В. Макарова, Ю.Д. Михайлова, М.А. Свириденко, А.А. Хахалина, С.Г. Сафонова

- 45 Особенности течения COVID-19 пневмонии у больных сочетанной коинфекцией ВИЧ/туберкулез
А.П. Рахвалов, Л.Д. Стецюк, М.В. Сеницын, Е.М. Богородская

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

- 54 Дистанционное сопровождение лечения больного туберкулезом с помощью дневника самоконтроля

Е.А. Котова, Е.М. Богородская, Н.Н. Истомина

- 62 Туберкулез за решеткой, или болезнь не приговор. Клинический опыт применения препарата перхлорон у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в уголовно-исполнительной системе города Москвы

С.С. Шиловский

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- 68 Эффективность подготовки врача по дисциплине «фтизиатрия» в странах СНГ при пандемии COVID-19

В.М. Коломиец, М.Д. Сафарян, Ф.К. Ташпулатова, И.В. Буйневич

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 74 Латентная туберкулезная инфекция: современное состояние проблемы

М.А. Плеханова, С.В. Смердин, А.А. Яковлева, Т.И. Воробьева

ХРОНИКА

- 80 Круглый стол с международным участием «Возможности иммунотропной терапии микобактериальных инфекций: дискуссия продолжается», г. Москва, 26 февраля 2021 года

- 92 Торжественное награждение нагрудным знаком «За мужество и доблесть в борьбе с COVID-19 «Москва 2020–2021»

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.



В 2021 году Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом отмечает 95-летний юбилей. Он был основан как туберкулезное отделение в составе больницы имени А.А. Остроумова. В течение восьми десятилетий неоднократно менялись наименования учреждения, увеличивалось количество коек и подразделений в нем. На его базе функционировала кафедра фтизиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, повышающая квалификацию врачей-фтизиатров.

В последние 25 лет функционал учреждения расширился до научного, а с 2012 года в результате реорганизации Центр объединил под своей эгидой 25 противотуберкулезных медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы, став одним из самых крупных и многопрофильных научных учреждений фтизиатрического профиля страны. За это время удалось преодолеть эпидемию туберкулеза в столице, заболеваемость постоянного населения достигла исторического минимума, резко снизилась смертность от туберкулеза. Таков оказался результат работы команды профессионалов-единомышленников.

В последние полтора года сотрудники Центра столкнулись с новой напастью – пандемией COVID-19. Под руководством Департамента здравоохранения города Москвы и при поддержке специалистов санитарной службы были созданы все условия для минимизации заражения больных туберкулезом новой коронавирусной инфекцией в стационаре, где пациенты длительно лечатся от туберкулеза, минимизации заражения сотрудников на работе и дома. Врачи и медицинские сестры принимали активное участие в работе мобильных бригад в составе станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, включившись в работу по обследованию контактных лиц с больными COVID-19, работали и продолжают работать в городских обсерваторах.

Были открыты подразделения для лечения больных коинфекцией COVID-19/туберкулез, в том числе и при наличии у пациентов ВИЧ-инфекции. В составе Центра увеличилось число врачей-инфекционистов. Открылась ПЦР-лаборатория, производящая анализы при коронавирусной инфекции. Многие специалисты перешли на временную работу в ковидные стационары Москвы для помощи коллегам. Как только противокоронавирусные вакцины вошли в гражданский оборот, наши сотрудники были направлены на вакцинацию населения в составе мобильных бригад городских поликлиник. В филиалах Центра открыли пять кабинетов вакцинации для иммунизации контингентов противотуберкулезного учреждения от COVID-19.

При этом противотуберкулезная работа не останавливалась ни на секунду. Все больные получали все необходимое комплексное лечение на всех его этапах. Продолжалась профилактическая работа: обследовали контакты с больными туберкулезом, работали в очагах туберкулезной инфекции, обследовали группы риска, включая декретированное население и особенно – медицинских работников, ВИЧ-инфицированных, страдающих соматическими заболеваниями, мигрантов, лиц БОМЖ.

Мы взаимодействуем в противотуберкулезной работе с другими учреждениями Департамента здравоохранения города Москвы. Для повышения доступности специализированной медицинской помощи открыты кабинеты профилактики и раннего выявления туберкулеза на базе Центра СПИДа в Городской инфекционной больнице № 2, детских и взрослых городских поликлиниках. Взаимодействуем при обследовании мигрантов с Московским городским научно-практическим центром дерматовенерологии и косметологии. Активно сотрудничаем с наркологами, психиатрами, ревматологами. На базе Центра социальной адаптации им. Е.П. Глинки Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы уже несколько лет работает наш кабинет, успешно обследующий на туберкулез лиц БОМЖ.

По итогам работы за семь месяцев текущего года продолжает снижаться число заболевших туберкулезом среди постоянного населения, смертность населения от туберкулеза находится на самых низких значениях. Мы с уверенностью смотрим в будущее, так как работаем на результат, стремясь добиться максимально возможного в условиях высокой плотности населения и высокой миграции снижения числа заболевших и умерших от туберкулеза. Центр борьбы с туберкулезом стоит на страже эпидемиологического благополучия по туберкулезу населения столицы, создавая барьер для заноса инфекции в Москву. Мы готовы к новым свершениям и победам!

С праздником, дорогие коллеги!

Е.М. Богородская

ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ МОСКОВСКОГО ГОРОДСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В.И. Литвинов, П.П. Сельцовский, Л.В. Слогоцкая

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

В 2021 году Московскому городскому научно-практическому центру борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы исполнилось 95 лет.

Организованное 12 марта 1926 года, это учреждение, несмотря на меняющиеся названия и статус, оставалось ведущим клиническим и научным учреждением среди организаций фтизиатрического профиля как города Москвы, так и России.

История создания медицинского учреждения, где в настоящее время расположен Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, изначально связана с именем крупнейшего благотворителя России Николая Ивановича Боева (родился около 1825 г., предположительно, в г. Карачеве Карачевского уезда Орловской губернии – умер в 1896 г. в Москве).

Н.И. Боев состоял в московском купечестве с 1853 года, первоначально во 2-й, затем в 1-й гильдии; потомственный почетный гражданин. Вместе с братьями Петром, Алексеем, Александром, Валентином торговал мануфактурными товарами – фирма «Братья Боевы».

Н.И. Боев пожертвовал Московскому городскому обществу управлению на благотворительные нужды около 1,2 млн рублей. Из этих средств 750 тыс. рублей он выделил (в 1890 г.) на устройство и содержание Дома призрения имени братьев Боевых. Дом построен в 1894 году (архитектор А.Л. Обер) на участке земли, бесплатно отведенном городской думой. Включал Боевскую богадельню на 300 человек (ныне улица Стромынка, 10, где расположен Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы) и два двухэтажных дома бесплатных квартир на 130 семей (впоследствии



Вид на Дом призрения имени братьев Боевых от Бахрушинской больницы. Фотография 1908 года

надстроены еще 3 этажа; ныне жилые дома – улица Стромынка, дома 8 и 12). Благотворительное заведение дало название 1-й и 2-й Боевским улицам, 1-му и 2-му Боевским переулкам. В 1893-м Боев пожертвовал 130 тыс. рублей на устройство и содержание начального училища (открытого в 1895 г.; названо его именем) при Доме призрения имени братьев Боевых. По духовному завещанию Н.И. Боева Московское городское управление для содержания Дома призрения получило в свое распоряжение дом с землей в Москве в Ипатьевском переулке стоимостью свыше 190 тыс. рублей и имение Сокольниково в Звенигородском уезде (площадь 120 десятин). В 1910 году Сокольниково по решению Московской городской думы передано Арнольдо-Третьяковскому училищу глухонемых для устройства летней колонии и филиала училища. Н.И. Боев был казначеем Хамовнического отделения Дамского попечительства о бедных и Мариинского женского училища, членом попечительного совета Городской детской больницы Святого Владимира.

Закладка здания происходила в 1891 году, а 31 мая 1894 года состоялось официальное открытие учреждения.

В центре главного корпуса высотой в два этажа располагалась просторная светлая церковь – трехпрестольная, с трехъярусным иконостасом из итальянского белого мрамора, позолоченными царскими воротами, трехарочной звонницей с тремя колоколами, иконами Спаса Нерукотворного и Казанской Богоматери. Убранство храма признавали одним из богатейших в Москве. Кроме главного престола во имя Святителя Николая Чудотворца она имела два боковых – во имя праведной Елизаветы (имя матери Боевых) и митрополита Петра.

В 1896 году Н.И. Боев умер, его отпевали в этой церкви, согласно завещанию, захоронили в склепе у алтаря. Все имущество, имение под Звенигородом и проценты от капитала меценат завещал городу для поддержания беднейшего населения и детей.

В октябре 1882 года братья Бахрушины пожертвовали 450 тыс. рублей московскому городскому голове на строительство больницы. К осени 1887 года на Сокольничьем поле была построена большая по тем временам – на 200 кроватей – Бахрушинская больница для страдающих неизлечимыми заболеваниями по проекту архитектора Б.В. Фрейденберга. Все корпуса больницы представляли собой единый архитектурный ансамбль с декоративной обработкой фасадов в русском национальном стиле.

Согласно уставу, в больницу принимались на лечение лица «всякого звания и состояния, преимущественно из недостаточных». Лечение было бесплатным; больные именовались пенсионерами братьев Бахрушиных.

В начале 1920 года больница им. Бахрушиных была переименована в больницу им. Н.В. Склифосовского, а в 1923 году – в больницу имени русского ученого клинициста, профессора А.А. Остроумова, который был главным врачом только что от-

крытой Бахрушинской больницы и домашним врачом семьи Бахрушиных.

2 марта 1926 года Боевская богадельня перепрофилирована в туберкулезное отделение на 248 коек при больнице имени профессора А.А. Остроумова.

В 1926 году на месте туберкулезного отделения больницы был открыт **Институт профилактики и терапии туберкулеза им. А.И. Рыкова**. Директором был назначен В.Л. Эйнис (а с 1 сентября 1926 года по инициативе М.П. Кончаловского была учреждена штатная доцентура при госпитальной терапии по курсу туберкулеза, на которую доцентом утвердили Владимира Львовича Эйниса). Так, студенты впервые начали изучать в обязательном порядке курс по туберкулезу. В 1927 году под руководством В.Л. Эйниса была разработана первая Программа преподавания туберкулеза в высших медицинских учебных заведениях нашей страны. Через два года доцентский курс реорганизовали в кафедру туберкулеза, заведующим которой избрали профессора В.Л. Эйниса.

С 1929 по 1952 год клинической базой кафедры являлся Московский городской научно-исследовательский туберкулезный институт, в развертывании которого В.Л. Эйнис принимал активное участие. Улучшение клинической базы кафедры расширило возможности для преподавания туберкулеза и проведения научно-исследовательской работы сотрудников.



Владимир Львович Эйнис

Основное внимание в деятельности В.Л. Эйниса и его коллег уделялось разработке физиологического обоснования функциональных нарушений при туберкулезе, изучению компенсаторных механизмов и реадaptации к труду, вопросам комплексного лечения больных туберкулезом. Кафедре туберкулеза принадлежит инициатива в разработке функциональных методов исследования, изучение вопросов кислородной терапии при туберкулезе (В.Л. Эйнис, Б.Я. Садогурский) и определения активности туберкулезного процесса с помощью туберкулино-эозинофильной пробы (Ф.А. Михайлов). В.Л. Эйнис много работал над созданием классификации туберкулеза.

С 1932 года – это **Московский городской научно-исследовательский туберкулезный институт (МГТИ)**. 16 декабря 1955 года институт реорганизован в **Московскую городскую центральную клиническую туберкулезную больницу (МГЦКТБ)**, в конце 1975 года МГЦКТБ переименована в **Туберкулезную клиническую больницу № 1**, а 27 декабря 1983 года в **Противотуберкулезный диспансер № 1**. 1 июля 1997 года на этой базе организован **Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Комитета здравоохранения города Москвы**.

В разные годы этим учреждением руководили знаменитые ученые-фтизиатры профессора Федор Андрианович Михайлов и Владимир Львович Эйнис, крупный организатор здравоохранения – Марк Залманович Соркин, с 1997 по 2012 год – академик РАН Виталий Ильич Литвинов, а с 2012 года по настоящее время – доктор медицинских наук Елена Михайловна Богородская.

Здесь часто оперировал выдающийся хирург и ученый Лев Константинович Богуш. Часто бывал и консультировал крупнейший патолог и иммунолог профессор Михаил Михайлович Авербах. Он же был председателем Московского общества фтизиатров.

В годы существования Института уровень научно-исследовательских работ был на уровне центральных институтов Советского Союза, а в тот период, когда это учреждение являлось больницей или диспансером, научные исследования продолжались, клиническая работа соответствовала самому высокому уровню, а учреждение оставалось головным в Московской фтизиатрической службе.

С первых же лет работы **Институт профилактики и терапии туберкулеза** (а затем **МГТИ**) был научно-исследовательским учреждением, занимающимся практически всеми основными направлениями фтизиатрической науки. Даже сегодня, читая публикации 1920-х годов, поражаешься глубине исследований, широте научной эрудиции авторов, изучавших такие проблемы, как совершенствование диагностики, предупреждения и лечения туберкулеза. Институт осуществлял научно-методическое руководство противотуберкулезными учреждениями Москвы и занимался внедрением новых методов

раннего выявления, профилактики, вакцинации, организацией противотуберкулезной службы на предприятиях, изучением эффективности противотуберкулезных мероприятий у взрослых и детей. Институт осуществлял подготовку фтизиатров и врачей общей практики.

В отчете за 25-летний период работы МГТИ отмечено, что за это время подготовлено 8 докторов и 25 кандидатов наук, опубликовано 13 монографий и более 500 статей.

Несомненно, огромную роль в становлении и развитии научных исследований в МГТИ сыграл выдающийся фтизиатр – первый директор института – профессор В.Л. Эйнис. Весьма велик его вклад в изучение патогенеза и клиники туберкулеза. Уже в начале 20-х годов XX века им были начаты изыскания в области изучения изменений вегетативной нервной системы при туберкулезе, нарушений обмена, в частности, окислительных процессов при туберкулезе; он широко использовал методы функционального исследования дыхания и кровообращения, описал клинику и течение туберкулеза, усовершенствовал методы его лечения.

Даже во время Великой Отечественной войны научные исследования в институте не прекращались. Были изучены особенности течения туберкулеза в условиях военного времени, характеризующиеся склонностью к возникновению острых экссудативно-пневмонических форм, генерализации процесса, поражению серозных оболочек.

С первых же лет существования Института одним из основных направлений исследований было усовершенствование лечения туберкулеза: коллапсотерапия, хирургические методы, специфическая химиотерапия, патогенетическая терапия. Сотрудники Института разрабатывали научные основы санаторно-курортного лечения, изучали проблемы определения трудоспособности.

Одним из первых в СССР институт начал разрабатывать и внедрять хирургические методы лечения, совершенствовать анестезиологическое обеспечение хирургических вмешательств. В начале 50-х годов (с появлением стрептомицина и ПАСК) МГТИ приобрел большой опыт в хирургическом лечении хронических и осложненных туберкулезных эмпием. Выздоровление после операций наблюдалось в 71% случаев – это очень высокий результат даже для сегодняшнего дня, учитывая чрезвычайно тяжелый контингент оперированных больных. Большое значение имело внедрение хирургического лечения больших туберкулезных каверн – это резекция легкого, кавернотомия с торакопластикой, торакопластика с предварительным введением дренажа в каверну. В связи с широким использованием хирургического лечения большое значение приобрели вопросы исследования компенсаторных процессов при лечении туберкулеза легких.

Важнейшим направлением исследований в 40-е годы XX века были работы по раннему выявлению туберкулеза,

в первую очередь – с помощью флюорографии. В 50-е годы совершенствовались рентгенологические, в частности, томографические методы исследования, которые использовали для диагностики и оценки течения процесса.

После реорганизации института в **Московскую городскую центральную клиническую туберкулезную больницу (МГЦКТБ)** (главный врач Владимир Львович Эйнис) научно-практические исследования в разных областях фтизиатрии продолжались. В частности, был выполнен цикл работ, посвященных хирургическому лечению больных с различными поражениями костей и суставов. Большой интерес представляли выполненные в этот период исследования, посвященные проблеме устойчивости микобактерии туберкулеза к стрептомицину, фтивазиду и ПАСК (а позднее и изониазиду). Были изучены свойства лекарственно-резистентных штаммов, их значение в клинике, зависимость возникновения устойчивости от терапевтической тактики, в частности, роль комбинированной химиотерапии в предотвращении возникновения устойчивости микобактерий туберкулеза.

Разрабатывались вопросы лечения больных с непереносимостью и побочными реакциями при антибактериальной химиотерапии туберкулеза легких, проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза и другой легочной патологии, в частности, диагностики и лечения больных саркоидозом.

Все научные разработки широко внедрялись в практику противотуберкулезных учреждений Москвы.

Традиции работы этого учреждения сохранились и после его переименования в **Туберкулезную больницу № 1** (главный врач Марк Захарович Соркин), а затем в **Противотуберкулезный диспансер № 1**.

Больничный фонд клиники (в этот период) составлял 300 коек: два терапевтических отделения на 190 коек, в составе которых 40 коек для лечения больных с туберкулезным менингитом, два легочно-хирургических отделения на 110 коек, организационно-методический кабинет, который проводил значительную работу по изучению эпидемиологической обстановки в Москве, планировал противотуберкулезные мероприятия, контролировал лечебно-профилактическую и диагностическую работу всей противотуберкулезной сети города. На базе больницы работала городская флюорографическая станция, силами которой проводилась большая практическая и консультативная работа по методической помощи в организации флюорографического обследования органов грудной клетки и молочных желез в Москве.

В 60-е годы была открыта централизованная микробиологическая лаборатория, обслуживавшая 10 туберкулезных диспансеров и 2 туберкулезные больницы, городской эмпиемный центр, оказывавший амбулаторную и стационарную помощь больным с эмпиемой плевральной полости; консультативный

центр по диагностике и лечению больных с костным туберкулезом, радиоизотопная лаборатория.

Сотрудниками больницы опубликовано более 1200 научных работ, издано 4 монографии. Защищено 19 кандидатских диссертаций.

В больнице осуществлялась большая педагогическая работа: субординатура и клиническая ординатура по фтизиатрии, специализация на рабочих местах. Всего в больнице прошли обучение более 1000 врачей. На базе больницы работали кафедра хирургии легочного туберкулеза и другой легочной патологии ЦОЛИВ и кафедра туберкулеза 1-го Московского медицинского института.

Менингитное туберкулезное отделение больницы начиная с 1970 года являлось единственным отделением данного профиля в Москве и всегда осуществляло большую консультативную и дифференциально-диагностическую работу в городе.

Большой вклад в совершенствование методов лечения туберкулеза внесли хирургические отделения МГЦКТБ. Еще в 1931 году были выполнены первые оперативные вмешательства у больных туберкулезом легких в хирургическом отделении больницы им. Остроумова. С 1932 года операции выполнялись уже в клинике МГТИ, а в 1934 году создано хирургическое отделение на 30 коек. До 1955 года разрабатывались и выполнялись все виды коллабирующих операций на грудной клетке и легких у больных туберкулезом легких под местной анестезией (торакопластики, торакотомии, кавернотомии, экстраплевральные пневмолизы), операции на диафрагмальном нерве и корригирующие операции при пневмотораксе. С 1955 года апробировались и внедрялись в практику все виды резекционных вмешательств. В эти же годы началось внедрение в хирургическую практику современных методов наркоза. Первый газовый наркоз у больных туберкулезом легких в СССР был дан в этой больнице. Дальнейшее развитие анестезиологии позволило значительно расширить объем оперативных вмешательств, в том числе и у больных со сниженными дыхательными резервами и лиц пожилого возраста. В начале 70-х годов внедрены в практику трансстернальные, трансперикардальные операции на главных бронхах, а затем – одномоментные двусторонние вмешательства на легких из трансстернального доступа. В 1978 году были разработаны принципы и начаты операции циркулярных и клиновидных резекций крупных бронхов. В 1982 году в отделении впервые произведена циркулярная резекция трахеи, а затем – левосторонняя пневмонэктомия из трансстернального доступа. В связи с увеличением количества больных с туберкулезными перикардитами в клинике с 1976 года внедряются операции на перикарде.

В июле 1997 года на этой базе организован Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Комитета здравоохранения города Москвы. Создание такого

центра было продиктовано необходимостью скорейшего улучшения эпидемической обстановки в городе, которая, как и во всей России, резко ухудшилась в начале 90-х годов. Такая ситуация была связана с ухудшением социально-экономической обстановки в стране, значительными миграционными потоками, недостаточным финансированием учреждений здравоохранения и науки, перебоями в обеспечении противотуберкулезными препаратами. В новых условиях необходимо было создание новой модели противотуберкулезной службы, которая бы сохранила при этом достижения советской фтизиатрии и организации здравоохранения, профилактическую направленность, диспансерный принцип наблюдения за пациентами, стационарное лечение больных туберкулезом.

Директором вновь образованного научно-практического центра борьбы с туберкулезом был назначен член-корреспондент РАМН Виталий Ильич Литвинов. В этот период были заложены основы деятельности Центра. Был создан отдел мониторинга, который осуществлял контроль и оценку эпидемической ситуации на основе полицевого учета больных туберкулезом, осуществлял анализ эффективности различных противотуберкулезных мероприятий. Был создан научный отдел лабораторной диагностики, Централизованная микробиологическая лаборатория была оснащена самым современным оборудованием – закуплены автоматизированные системы культивирования и определения лекарственной чувствительности микобактерий. Это позволило значительно сократить длительность исследования, что положительно сказалось на эффективности лечения. Были начаты молекулярно-генетические исследования идентификации микобактерий и определения лекарственной чувствительности. Создан научно-клинический отдел, который проводил исследования лекарственных препаратов, обладающих противотуберкулезным действием. Был разработан новый диагностический тест с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный («Диаскинтест®») и проведены его клинические исследования. Сотрудники МНПЦБТ (В.И. Литвинов и Л.В. Слогоцкая) удостоены звания лауреата премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку и внедрение данной пробы.

В результате проведенных мероприятий удалось переломить ситуацию по туберкулезу в Москве – заболеваемость и смертность значительно снизились, эти показатели оказались значительно ниже общероссийских.

В 2012 году в целях оптимизации использования ресурсов противотуберкулезной службы Москвы, улучшения оказания помощи пациентам и условий работы персонала, рационального использования материальных и интеллектуальных ресурсов приказом Департамента здравоохранения города Москвы проведено объединение всех противотуберкулезных диспансеров, МНПЦ борьбы с туберкулезом и туберкулезной

больницы № 7. В этот период Центр возглавила Елена Михайловна Богородская, которая одновременно стала и главным внештатным специалистом фтизиатром Департамента здравоохранения города Москвы.

В состав объединенного **Государственного казенного учреждения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»** вошли все противотуберкулезные диспансеры города, которые преобразованы в филиалы по административным округам (ЮВАО, ЮЗАО, ЮАО, СВАО, СЗАО, ЗАО, САО, ВАО, Зеленоградский АО), а также туберкулезная больница № 7, получившая название Клиники № 2 Центра.

В момент вхождения в состав Центра материально-техническая база и оснащение Клиники № 2 были в удручающем состоянии, отделения не соответствовали санитарным нормам, больше половины корпусов нуждались в капитальном ремонте, часть из них была полностью закрыта. Поэтому все силы и средства МНПЦБТ были направлены на ее ремонт и переоснащение, обеспечение необходимым оборудованием, лекарственными препаратами. Были отремонтированы корпуса, палаты приведены в соответствие с санитарными нормами. В первую очередь было отремонтировано детское отделение, открыто новое – для детей старше 3 лет, приглашены высококвалифицированные специалисты (кандидаты и доктора наук).

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

После завершения реорганизации Центр стал единым научно-практическим учреждением здравоохранения города Москвы, выполняющим общегородские функции: диагностику, лечение, диспансерное наблюдение, профилактику, работу в очагах туберкулезной инфекции, координационно-методическую помощь выявлению больных на территории города Москвы, мониторинг и анализ статистических данных, организационно-методическую и научно-аналитическую работу. Большая доля медицинских служб (аптека, микробиологическая лаборатория, лаборатория молекулярно-генетических исследований, консультации различных специалистов в клиничко-диагностическом центре, эндоскопические исследования, детальное функциональное обследование, компьютерная томография и др.) с тех пор централизована. Это позволяет экономить материальные и человеческие ресурсы, обеспечивать полноценную эксплуатацию оборудования, контролировать качество исследований.

Объединение Центра, диспансеров и больницы позволило создать многопрофильное противотуберкулезное учреждение, сконцентрировать усилия лучших фтизиатров для

реализации всех компонентов противотуберкулезной работы: профилактики, выявления, диагностики и лечения больных, что способствовало дальнейшему улучшению эпидемиологической ситуации в городе.

В настоящее время Центр обслуживает все население г. Москвы (12,6 млн жителей), обеспечивая санитарно-эпидемиологическую безопасность населения по туберкулезу в столице. В его составе имеются две клиники и 9 филиалов, расположенных по 17 адресам, в том числе туберкулезные кабинеты на присоединенных к Москве территориях и на базе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом и Центра социальной адаптации «Люблино» Департамента труда и социальной защиты населения (ДТиСЗН).

В Центре работают высококвалифицированные специалисты: врачи-фтизиатры, педиатры, пульмонологи, хирурги, торакальные хирурги, терапевты, реаниматологи, организаторы здравоохранения, урологи, оториноларингологи, акушеры-гинекологи, врачи-ортопеды, офтальмологи, стоматологи, инфекционисты, врачи функциональной диагностики, педиатры, иммунологи, микробиологи, клинические фармакологи, психологи. Среди них: академик РАН, академик РАЕН, 30 докторов наук, 12 профессоров, 10 доцентов, 119 кандидатов наук, заслуженный деятель науки РФ, 11 заслуженных врачей РФ, один заслуженный работник здравоохранения РФ, один заслуженный врач Республики Узбекистан, 19 отличников здравоохранения РФ, два лауреата премии Правительства РФ, три лауреата премии Правительства города Москвы, 6 лауреатов международной премии Галена.

В Центре работают: главный внештатный специалист фтизиатр ДЗМ, главный внештатный специалист эпидемиолог ДЗМ, президент и члены правления Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров», члены правления Российского общества фтизиатров, члены Европейского респираторного общества, Российского респираторного общества, Национальной ассоциации фтизиатров, редколлегии журналов «Туберкулез и болезни легких», «Туберкулез и социально значимые заболевания», «Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика», специализированных ученых советов при Центральном НИИ туберкулеза РАМН, экспертной комиссии по терапевтическим наукам ВАК. Сотрудники Центра входят в состав рабочей группы высокого уровня по туберкулезу в Российской Федерации, созданной Минздравом России и ВОЗ, и ее секретариата.

Работает ученый совет, аттестационная комиссия по фтизиатрии ДЗМ.

На базе Центра работают четыре кафедры фтизиатрии: Российской медицинской академии последипломного образования, Российского научно-исследовательского университета им. Н.И. Пирогова, Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Российского университета

дружбы народов. Это обеспечивает непрерывную подготовку специалистов и привлекает во фтизиатрию молодых врачей.

Клиническая работа является приоритетом деятельности Центра.

В составе Центра по состоянию на 31.12.2019 имеются койки для больных туберкулезом легких (760), хирургические (114 торакальных и 36 – общей хирургии), для лечения внелегочного туберкулеза (55), койки для детей (170), акушерские и гинекологические койки (55), санаторного лечения детей (130) и приемного отделения (5), а также 23 реанимационные койки различного профиля. После проведенной в 2012–2016 годах реорганизации филиал «Детское отделение» стал единым комплексом, обеспечивающим все этапы контролируемого лечения туберкулеза у детей: стационарное лечение – санаторное лечение – реабилитация. Он включает стационар для больных на 50 коек для детей всех возрастов и 120 санаторных коек – по 60 для детей от 1 до 10 лет и одного – от 10 до 18 лет. Для лечения детей с тяжелыми формами туберкулеза любой локализации имеется отделение реанимации и интенсивной терапии на 4 койки.

Научно-исследовательская деятельность осуществляется тремя научными отделами:

- отдел проблем лабораторной диагностики и патоморфологии;
- научно-клинический отдел;
- отдел мониторинга, анализа и контроля за эпидемиологической ситуацией по туберкулезу.

Научные исследования проводятся по 6 основным направлениям:

1. Повышение эффективности и безопасности режимов химиотерапии, включающих новые противотуберкулезные препараты, у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.
2. Совершенствование методов скрининга и диагностики микобактериальной инфекции.
3. Новые подходы к дифференциальной диагностике туберкулеза и определения лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза и нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам у больных туберкулезом, в том числе с ВИЧ-инфекцией.
4. Персонализированный подход к формированию терапии сопровождения и лечения сопутствующей патологии у больных туберкулезом.
5. Формирование многофункциональной системы мониторинга туберкулеза в условиях мегаполиса, включая разработку принципов формирования гибкой системы управления базами медицинских данных.
6. Изучение распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя среди различных слоев населения города Москвы.

Внедрение результатов научных исследований

Ведущее противотуберкулезное учреждение города Москвы оправдывает свое предназначение в качестве научно-практического центра борьбы с туберкулезом. Научные задачи Центра диктуются потребностями практического здравоохранения и оперативно решаются. Результаты научных исследований практически сразу же внедряются в масштабах города. Этому способствует единая вертикаль управления всей службой, всеми структурными подразделениями, тесным сотрудничеством с учреждениями общей лечебной сети.

В работе Центра широко используются результаты проводимых в учреждении научных исследований по проблемам профилактики, выявления и лечения туберкулеза, реабилитации и развития систем мониторинга туберкулеза, которые имеют большее практическое значение.

В Центре разработана технология комплексной микробиологической и молекулярно-биологической экспресс-диагностики и определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Разработанный в Центре инновационный метод диагностики туберкулезной инфекции у детей с помощью кожной пробы с препаратом аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в настоящее время широко применяется не только в Москве, но и в целом по России. В 2018–2021 годах скрининг с помощью только пробы с АТР в Москве проводится у детей 8–17 лет. Благодаря своей высокой специфичности, по сравнению с пробой Манту, тест с АТР позволяет более целенаправленно и эффективно отбирать пациентов с высоким риском развития заболевания, направлять их к фтизиатру для дополнительного обследования с использованием компьютерной томографии (КТ) и других методов, выявлять лиц с туберкулезом, посттуберкулезными изменениями и латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Показатель выявляемости при этом в десятки раз выше среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР по сравнению с теми, кто имеет положительные реакции на пробу Манту. Проведение превентивной терапии лицам с положительной реакцией на пробу с АТР привело к тому, что случаи заболевания из групп риска сведены к единичным в течение ряда лет. Заболеваемость туберкулезом детей и подростков в Москве значительно снизилась за последние годы, снизилась численность лиц, впервые выявленных с ЛТИ и с посттуберкулезными изменениями. Так, территориальный показатель заболеваемости детей составил в 2020 году 2,3 на 100 тыс. населения, подростков – 3,6. Среди постоянного населения эти показатели значительно ниже – 1,1 и 1,6 соответственно – это одни из самых низких в России. Так, в 2019 году территориальный показатель заболеваемости у детей в России составил 7,7, а в Москве – 2,9; среди подростков – 16,5 и 9,7 соответственно.

Ввиду того, что Москва входит в число территорий с относительно низким значением показателя заболеваемости – в 2020 году он составил 17,7 на 100 тыс. населения, в том числе заболеваемость постоянного населения – всего 7,5 (в России в 2019 году территориальный показатель составил 41,2, а в Москве – 22,6), основным направлением мероприятий по выявлению туберкулеза в городе является целенаправленная работа в группах риска, выявление лиц с латентными формами туберкулезной инфекции и проведение у них химиопрофилактики. Мероприятия по контролю распространения латентной инфекции уже стали приоритетными в системе профилактики заболеваний туберкулезом.

Одними из основных групп риска являются лица БОМЖ и приезжие как из других субъектов РФ, так и из стран ближнего и дальнего зарубежья – из территорий с высокими значениями показателей заболеваемости туберкулезом. В связи с тем, что значительную долю среди впервые зарегистрированных в г. Москве больных туберкулезом составляют лица, не являющиеся постоянными жителями города, особое внимание уделяется организации противотуберкулезных мероприятий среди мигрантов и социально дезадаптированных групп населения. В 2015 году начал работу Многофункциональный медицинский центр трудовой миграции.

В Москве, как и в целом по РФ, сохраняется относительно большая доля больных ВИЧ-инфекцией среди общего числа больных туберкулезом – в 2020 году она составила 19,1%. После семилетнего снижения (в 2013–2020 гг.) числа впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в городе регистрируется один из самых низких показателей распространенности сочетанной инфекции, который составил в 2020 году 2,3 на 100 тыс. населения (в 2019 году в Москве – 2,9, а в РФ – 21,0).

Этот процесс идет на фоне значительного увеличения охвата ВИЧ-инфицированных жителей города профилактическими осмотрами на туберкулез, выявления среди этой группы риска лиц с латентной туберкулезной инфекцией, а также широкого внедрения химиопрофилактики туберкулеза. Необходимо отметить, что в целом в РФ отмечается обратная тенденция: в подавляющем большинстве регионов идет как увеличение числа больных ВИЧ/туберкулез, так и увеличение их доли среди всех больных с впервые выявленным туберкулезом.

В настоящее время в Центре организованы специализированные кабинеты для больных ВИЧ-инфекцией, создано диспансерное отделение для больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез, выделены 15 коек дневного стационара. На базе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД ДЗМ организован кабинет раннего выявления и профилактики туберкулеза, в котором в течение года принимают с профилактической целью более 7000 больных ВИЧ-инфекцией. В Клинике № 2 Центра и двух туберкулезных

больницах города имеется 340 коек круглосуточного пребывания для больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез, из которых 20 – санаторного типа. Кроме того, имеется 9 реанимационных коек.

Больным сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией в столице оказывается полный спектр необходимой специализированной помощи по фтизиатрии, инфекционным болезням, пульмонологии, хирургии, торакальной хирургии, травматологии и ортопедии, акушерству и гинекологии, урологии, офтальмологии.

Дети, инфицированные ВИЧ, а также дети из перинатально-го контакта по ВИЧ наблюдаются фтизиопедиатрами Центра с целью профилактики развития туберкулеза.

Среди групп риска особое место занимают лица с нарушениями иммунитета на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов. В Центре проводятся диагностика, лечение и мониторинг туберкулезной инфекции у таких больных с использованием новых методов иммунологической диагностики.

Сохраняет ведущие позиции лучевая диагностика туберкулеза, возможности которой значительно расширились после оснащения противотуберкулезной службы столицы девятью компьютерными томографами высокого разрешения, УЗИ-аппаратами экспертного класса.

В Центре разрабатываются и применяются новые методы интенсивной химиотерапии у больных туберкулезом с применением новых противотуберкулезных препаратов, которые позволяют добиться прекращения бактериовыделения уже через 1,5–2 месяца. Проведены клинические испытания нового противотуберкулезного препарата бедаквилина у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, особенностью которых явилось широкое включение в исследование лиц с сопутствующей патологией. Была доказана высокая эффективность комбинации препарата с другими противотуберкулезными препаратами и целесообразность длительных курсов для предотвращения рецидивов заболевания у наиболее тяжелых больных с МЛУ, ШЛУ возбудителя. Результаты исследования внедрены в широкую практику, что сказалось на эффективности лечения этого контингента в целом. Так, в когорте больных с МЛУ МБТ 2017 года эффективность лечения к 2019 году составила 67,7%, в том числе постоянного населения – 69,7%.

Проводится системная работа по изучению побочных реакций и осложнений на прием противотуберкулезных препара-

тов, что позволяет прогнозировать развитие и преодолевать нежелательные явления на ранних стадиях.

Активное применение в противотуберкулезных учреждениях города современных хирургических методов позволяет более радикально избавлять пациентов от туберкулеза. Возможности торакальной хирургии позволяют с высокой эффективностью и минимальной частотой легко купируемых осложнений проводить оперативное лечение туберкулеза легких и плевры. Значительное место занимает хирургическое лечение туберкулеза внелегочных локализаций.

Сотрудники Центра ведут активную научно-публикационную деятельность. С 2012 по 2020 год опубликована 381 статья в журналах, включая 12 – в иностранных (за последние 5 лет – 173 публикации в журналах, индексируемых в Web of Science или Scopus). Издано 10 методических рекомендаций и одни клинические; сотрудники Центра неоднократно участвовали в подготовке обновляемых федеральных клинических рекомендаций по туберкулезу.

Сделано 890 докладов на российских конференциях и конгрессах, 76 – на международных конгрессах и симпозиумах. Издано 15 брошюр, 20 книг, включая ежегодные издания аналитического обзора статистических показателей по туберкулезу в городе Москве. Защищено 14 диссертаций (7 докторских и 7 кандидатских). Портфель интеллектуальной собственности Центра включает 23 действующих патента на изобретение. В настоящее время по данным Российского индекса научного цитирования индекс Хирша учреждения составляет 44; в базе данных РИНЦ содержится 1912 публикаций с участием сотрудников Центра, процитированных более 11 000 раз.

Встречая свой 95-летний юбилей, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, несмотря на достигнутые успехи в борьбе с туберкулезом, не ослабляет своих усилий в организации противотуберкулезной службы и в научных исследованиях – совершенствуются методы профилактики, диагностики и лечения с учетом сложившейся эпидемиологической обстановки, когда заболеваемость и смертность находятся на минимальных в России значениях и дальнейшее улучшение возможно только за счет целенаправленных усилий на работу с группами риска – социальными и медицинскими (мигрантами, лицами БОМЖ, больными с иммуносупрессией и др.). В столичную фтизиатрию, включая научную деятельность, пришли молодые кадры, принимающие эстафету от опытных врачей, заслуженных профессоров, которые с удовольствием готовят себе смену, глядя в будущее с оптимизмом.

Источники информации

1. Городские учреждения Москвы, основанные на пожертвования и капиталы, пожертвованные Московскому городскому общественному управлению в 1863–1904 гг. – Москва: Типография Н.И. Холчев и К., 1906. – 470 стр.
2. Вся Москва. Адресная и справочная книга на 1913 г.

3. Эйнис В.Л. Туберкулез: клиника, профилактика и лечение, руководство для студентов и врачей. – М.-Л., Биомедгиз, 1934. – 222 стр.

4. Эйнис В.Л. Основы лечения больного легочным туберкулезом. – Государственное издательство «Медицинская литература. Библиотека практического врача», 1956. – 232 стр.

Сохраненные в архивах документы

- Устав дома призрения имени братьев Николая, Петра, Алексея и Александра Ивановичей Боевых в Москве, утвержден министром внутренних дел, генерал-лейтенантом Шебеко 20.08.1890 г.
- Прощение Митрополита на Священный Синод, 1890 г.
- Разрешение Синода на учреждение церкви Святителя Николая Чудотворца с двумя боковыми пределами – в честь Елизаветы (мать Боевых) и митрополита Петра, 1890 г.
- План застройки главного корпуса с палатами для призреваемых на 200 человек с церковью в центре здания, слева и справа (ныне над- и достроенные жилые дома) помещений для 70 семей, здание училища на 100 детей (начальная школа), бани, здания персонала.
- Разрешение городского строительного отделения на строительство комплекса зданий Дома призрения, 1891 г.
- Отчет об открытии и освящении Митрополитом Московским Сергием дома призрения им. братьев Боевых и церкви Святителя Николая Чудотворца, опубликованный в Московских Церковных ведомостях от 31.05.1894 г.
- Копия пригласительного билета на открытие дома призрения.
- Московский листок № 5 1896 г. об отпевании в храме Святителя Николая Чудотворца, что при доме призрения им. братьев Боевых, тела учредителя этого благотворительного учреждения, потомственного почетного гражданина Н.И. Боева (заупокойное богослужение совершал член Московской синодальной конторы, настоятель Симонова монастыря архимандрит Никон с духовником усопшего Геннадием Виноградовым и прочим духовенством).

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: mnpcbtlv@yandex.ru

Сельцовский Петр Петрович – заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный научный сотрудник ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел./факс +7 (499) 748-03-26
 e-mail: ftizmapo@yandex.ru

Слогоцкая Людмила Владимировна – заведующая научно-клиническим отделом ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. 8 (499) 268-04-15
 e-mail: lyu186@yandex.ru

ИСТОРИЯ ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ НА СТРОМЫНКЕ

А.В. Дубровский, А.А. Воробьев

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

Применение хирургических методов лечения больных туберкулезом органов дыхания в нашей клинике начато по инициативе ее создателя – профессора Владимира Львовича Эйниса. 2 марта 1926 года по инициативе В.Л. Эйниса при больнице № 33 имени А.А. Остроумова было организовано отделение на 248 коек для лечения больных туберкулезом легких. Отделение располагалось в здании бывшей богадельни братьев Боевых на улице Стромынка. Вскоре на этой базе был создан Институт туберкулеза имени А.И. Рыкова, директором которого был назначен В.Л. Эйнис. Начали работу две кафедры туберкулеза: 2-го (заведующий – проф. В.Л. Эйнис) и 3-го (заведующий – проф. Федор Адрианович Михайлов) московских медицинских институтов.

В дальнейшем наша клиника много раз меняла свой статус и название: Московский городской научно-исследовательский институт туберкулеза, Московская городская центральная клиника туберкулезная больница, Туберкулезная клиника № 1, Противотуберкулезный диспансер № 1, с 1997 года – Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, но «народным» названием всегда было название улицы – Стромынка.

Понимая невозможность организации полноценного лечения больных туберкулезом без применения хирургических методик, В.Л. Эйнис обратился к заведующему отделением общей хирургии больницы № 33 проф. Борису Максимилиановичу Гармсену с просьбой оперировать его больных, Б.М. Гармсен дал согласие. В.Л. Эйнис, называвший себя «энтузиастом хирургии», лично определяет у пациентов показания для оперативных вмешательств. Б.М. Гармсен блестяще выполняет эти операции (преимущественно коллапсохирургические вмешательства, им разработана методика верхнепередней торакопластики), но значительная частота тяжелых послеоперационных пневмоний диктует необходимость создания особых условий для «выхаживания» больных. В.Л. Эйнис выделяет 30 коек для создания собственного хирургического отделения. Врачом отделения становится Рахиль Эммануиловна Коган, ранее ассистировавшая на операциях Б.М. Гармсену. Создается операционный блок, в который переходит из больницы им. А.А. Остроумова супруга Б.М. Гармсена, проработавшая старшей операционной сестрой в нашей клинике до

1957 года (далее более 45 лет на этом посту работала Любовь Васильевна Дементьева, которую высоко ценили не только хирурги клиники, но и академики Л.К. Богуш и Н.М. Амосов).

Операции в клинике выполняет Б.М. Гармсен, ассистируют Р.Э. Коган и врачи-фтизиатры. Р.Э. Коган «выхаживает» больных и постепенно совершенствует систему послеоперационного ухода (преимущественно полусидячее положение пациента, регулярная помощь персонала при откашливании с фиксацией флотирующей части грудной стенки в момент кашлевого толчка, давящие и фиксирующие повязки). Выделяются особенно искусные медицинские сестры и санитарки (их называли нянями), которые были способны так наложить повязку и застелить постель, что пациенты все реже требовали дополнительного обезболивания. В результате применения этих мер существенно снизилась частота послеоперационных осложнений.

На Стромынку приходит фтизиатр, хирург Сергей Иванович Лапин, вскоре защитивший кандидатскую, а затем докторскую диссертации. Профессор С.И. Лапин заведует хирургическим отделением до 1960 года (его супруга – профессор Ашхен Абгаровна Лапина – заведовала бронхологической службой). Широко внедряются в практику все виды коллапсохирургических вмешательств: этапные торакопластики, экстраплевральные пневмолизы с формированием пневмотораксов или олеотораксов; кавернотомии с открытым ведением полостей и последующими торакомиопластиками, операции при туберкулезных поражениях плевры. С расширением практики применения искусственного пневмоторакса увеличивается количество корригирующих торакокаустик.

С учетом значительного количества гнойных процессов у больных туберкулезом (туберкулезных эмпием плевры, в том числе постпневмотораксных; широкое применение операции кавернотомии) создается второе хирургическое (септическое) отделение с отдельными операционной и перевязочной. Возглавила отделение профессор Наталья Осиповна Бондарь (в дальнейшем она перешла в Институт туберкулеза Минздрава РСФСР).

В различные годы торакальными отделениями Стромынки заведовали: профессора С.И. Лапин и Н.О. Бондарь, кандидаты медицинских наук Р.Э. Коган, Н.Ю. Бурова, А.В. Дубровский

(1962–2013 гг.), М.И. Колпакчи, Э.М. Халикова, А.А. Воробьев, К.А. Богданов, В.Н. Трусов, Г.В. Диденко.

В октябре 1956 года в клинику приходит хирург Марк Залманович Соркин. Вскоре он назначается заместителем главного врача по медицинской части (совмещая эту должность с хирургической деятельностью), а после ухода профессора В.Л. Эйниса – главным врачом. За время его работы клиника преобразуется. Поступает новое диагностическое оборудование; пристраиваются два флигеля, в которые в 1966 году перемещаются хирургические отделения (1-е на 65 и 2-е на 45 коек). Ремонтируются операционные залы, которые также оснащаются современным оборудованием. Преобразуется конференц-зал.

По инициативе М.З. Соркина в 1973 году на Стромынке открывается Городской эмпиемный центр для лечения больных хроническими туберкулезными плевритами и эмпиемами плевры, а также для проведения дифференциальной диагностики заболеваний плевры. В состав центра входят 2-е хирургическое отделение и эмпиемный кабинет. В 1975 году к центру присоединяется одно из терапевтических отделений Туберкулезной клинической больницы № 3 на 50 коек, профилированное для лечения больных с плевритами и эмпиемами. В эмпиемном кабинете была создана картотека на сотни пациентов всех тубдиспансеров Москвы и Московской области; проводилось амбулаторное обследование пациентов и определение показаний для оперативного лечения; выполнялись амбулаторные санации плевры при невозможности проведения радикального хирургического лечения (в периоды обострений пациентов госпитализировали в специализированные отделения).

В настоящее время эмпиемный кабинет выполняет в основном задачи диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезных поражений плевры, так как количество пациентов с хроническими формами туберкулезного поражения плевры значительно уменьшилось. Консультативная помощь оказывается всем лечебно-профилактическим учреждениям города Москвы. В разные годы эмпиемным кабинетом заведовали А.Ф. Костенчук, А.Е. Тульчинский, Т.Н. Смирнова, В.С. Тирацвян, С.Я. Кахидзе, Э.М. Халикова, И.В. Куштан, в нем хотя бы недолго работали практически все торакальные хирурги Стромынки.

Также по инициативе М.З. Соркина в 1968 году открывается флюорографическое отделение (заведующий – Евсей Григорьевич Пинхосевич), которое вскоре расширяется и преобразуется в Московский городской флюорографический Центр. Трудно переоценить значение этой службы для Москвы и для развития торакальной хирургии (в первые годы работы отделения все выявленные больные с патологией легких направлялись на консультацию в нашу клинику). При городской консультации «для сокращения сроков обследования боль-

ных опухолями легкого, выявленных при флюорографии», создана Пульмонологическая комиссия в составе фтизиатра, рентгенолога, торакального хирурга, онколога, пульмонолога. Комиссию возглавила кандидат медицинских наук Регина Ефимовна Иткина. Все пациенты, нуждающиеся в проведении лечебно-диагностических вмешательств, госпитализировались в нашу клинику (выполнены операции по поводу более 110 нозологических форм, основные из которых – различные формы туберкулеза и опухолей).

В 1956 году в Центральном институте туберкулеза АМН СССР начинается капитальный ремонт, на период которого хирургические отделения профессоров Льва Константиновича Богуша и Николая Ивановича Герасименко располагаются в нашей клинике. Руководство и коллективы хирургических отделений Центрального НИИ туберкулеза и Стромынки сумели создать все условия для совместной плодотворной работы.

С этого времени в клинике внедряются новые виды оперативных вмешательств – развивается современная резекционная хирургия, период ее становления был довольно трудным.

Л.К. Богуш детально разрабатывает различные виды резекций легких, пневмонэктомий и плевропневмонэктомий. Также им разработана методика операции внутригрудной торакопластики, в нашей клинике разрабатываются специальные инструменты для ее проведения – распаторы на шарнире, реберные кусачки на гибком тросе (А.В. Дубровский). Сочетание комбинированных операций с внутригрудными торакопластическими позволили повысить эффективность операций при распространенных процессах и снизить частоту осложнений.

Л.К. Богушем разработана новая модификация шва главного бронха после удаления легкого, что также позволило снизить частоту послеоперационных осложнений.

Первые сшивающие аппараты (для легочной ткани и бронхов) апробируют в нашей клинике с момента их появления (вторая половина 1950-х гг.) и быстро широко внедряют. В клинике принята методика дополнения механического шва ручным обвивным швом.

В этот же период Л.К. Богуш впервые выполняет пневмонэктомию у ряда пациентов по поводу казеозной пневмонии. Все оперированные, с тяжелой интоксикацией и неблагоприятным прогнозом, были фактически спасены. Это было настоящей сенсацией.

В период нахождения хирургической клиники Центрального НИИ туберкулеза на Стромынке Л.К. Богушем разработаны операции на главных бронхах из трансстернального трансперикардального доступа. Внедрены в практику одномоментные двусторонние вмешательства (одновременно двумя бригадами с обеих сторон или последовательно). В ряде случаев резекцию контрлатерального легкого выполняли через переднее средостение, также использовали трансстернальный доступ.

После возвращения отделений Л.К. Богуша в Центральный НИИ туберкулеза Лев Константинович продолжал руководить нашей научной работой, консультировать, а порой и оперировать на Стромынке. Наша клиника оставалась базой кафедры грудной хирургии Центрального института усовершенствования врачей, руководимой Л.К. Богушем. Осваивались новые виды оперативных вмешательств: левосторонняя пневмонэктомия из трансстернального доступа в связи с высоким поражением левого главного бронха, циркулярная резекция средней трети трахеи, ряд циркулярных и клиновидных резекций бронхов, трансстернальные окклюзии главных бронхов с хорошими результатами (А.В. Дубровский). Были налажены диагностика и лечение пациентов с туберкулезными перикардитами (А.В. Дубровский, Н.Н. Рыбакова, В.К. Верещагина, П.А. Древал). В процессе лечения выполняли пункции и катетеризацию полости перикарда с длительным местным введением лекарственных препаратов. В дальнейшем выполняли перикардэктомию, с появлением соответствующей аппаратуры – видеоперикардиоскопии.

Продолжалась и научная работа, в основном под руководством Л.К. Богуша и его учеников. Хирургами нашей клиники, а также на основе ее материалов успешно защищены кандидатские диссертации М.З. Соркиным, А.В. Дубровским, В.Н. Наумовым, Г.М. Кагаловским, М.С. Зарикадзе, Б.С. Зильберштейном, А.Н. Стариковым, А.М. Нагорным, Э.М. Халиковой, А.А. Казаковым, А.А. Воробьевым, В.Н. Трусковым, Г.В. Диденко, П.А. Древалем. Специалистами клиники опубликовано множество печатных работ, они регулярно выступали с сообщениями на научных форумах различного уровня, активно участвовали в работе научных обществ. А.В. Дубровским получены 4 авторских свидетельства, 18 патентов на изобретения и 5 патентов на полезную модель (хирургические инструменты и аппараты).

До конца 1950-х годов все оперативные вмешательства выполняли под местной анестезией, далее по инициативе Л.К. Богуша в практику внедрено общее обезболивание. В Москве впервые ингаляционный наркоз при операциях у больных туберкулезом был проведен Тамарой Федоровной Глущенко (Зяблиной), руководившей анестезиологической службой нашей клиники до 1972 года.

В первые годы применяли сочетание местной и общей анестезии, по мере совершенствования последней местное обезболивание при серьезных торакальных вмешательствах постепенно перестало применяться.

Особенно это сказалось в период работы Надежды Николаевны Рыбаковой, необыкновенный талант и искусство которой создали для нас совершенно новые возможности. Это явилось колоссальным стимулом для дальнейшего развития хирургических методов лечения. В дальнейшем Н.Н. Рыбако-

ва стала заместителем главного врача, далее – главным врачом нашей клиники, продолжая повседневно участвовать в работе анестезиологического и хирургических отделений. По ее инициативе в 2006 году открыто реанимационное отделение, капитально переоборудован оперблок. После Н.Н. Рыбаковой отделение анестезиологии-реанимации возглавила Вера Константиновна Верещагина. Ее высочайшая квалификация, опыт, энтузиазм и трудоспособность, сложившийся высококвалифицированный коллектив отделения обеспечивают весь спектр анестезиологического и реанимационного обеспечения торакальных оперативных вмешательств, а также ведение наиболее тяжелых пациентов с туберкулезным менингитом.

В 2012 году произошло объединение клиник на Стромынке, Туберкулезной клинической больницы № 7 и всех противотуберкулезных диспансеров города Москвы в Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы. Это объединение предоставило новые возможности для работы торакальной хирургической службы нашей клиники.

Вскоре после объединения создана Подкомиссия по торакальной хирургии Центральной врачебной комиссии МНПЦ борьбы с туберкулезом. На ее заседаниях регулярно обсуждаются вопросы лечебной и диагностической оперативной тактики, определяются показания к плановым оперативным вмешательствам у всех пациентов. Подкомиссия по торакальной хирургии работает в тесном контакте с головной ЦВК Центра и ее подкомиссиями. Объединение с многопрофильной Туберкулезной клинической больницей № 7 (ныне – Клиника № 2 Центра) расширило возможности обследования и лечения пациентов с сопутствующей патологией, позволило использовать возможности круглосуточных диагностических и лечебных служб.

Налаженная еще в конце 1990-х годов система выездных консультаций торакальных хирургов Стромынки в противотуберкулезных диспансерах Москвы обрела официальный статус, что существенно повлияло на хирургическую активность. На Стромынке выполняли до 500 операций в год, в основном по поводу туберкулеза и его осложнений; широко применяются лечебно-диагностические вмешательства при наличии торакальной патологии и невозможности исключения ее туберкулезного генеза менее инвазивными методиками. Оперативные вмешательства сопровождаются малой частотой осложнений (4–5%, как правило, легко купируемых) и минимальной летальностью (единичные случаи). Во всех этапах хирургической работы кроме торакальных хирургов Стромынки принимают участие заместитель директора Центра доктор медицинских наук М.В. Сеницын и заместитель главного врача по торакальной хирургии кандидат медицинских наук А.А. Воробьев.

Успехи московской фтизиатрии, а именно снижение заболеваемости туберкулезом в городе Москве, применение эффективных режимов противотуберкулезной терапии, привели в последние годы к снижению потребности в плановых хирургических вмешательствах у больных туберкулезом. Это позволило в 2020 году уменьшить количество торакальных коек и объединить хирургические отделения (заведующий – кандидат медицинских наук Г.В. Диденко). В то же время увеличивается потребность в оперативной диагностике, что связано с активизацией работы по раннему выявлению, расширением консультационной работы специалистов МНПЦ борьбы с туберкулезом. Торакальные хирурги активно сотрудничают со специалистами диагностических и консультационных отделений и служб клиник и филиалов Центра, принимают участие в

работе врачебных комиссий всех уровней. Решения о наличии показаний к проведению лечебно-диагностических оперативных вмешательств всегда принимаются коллегиально.

Распространение новой коронавирусной инфекции в 2020–2021 годах привело в нашей клинике, как и во многих других, к существенному снижению количества плановых оперативных вмешательств, тем не менее такая хирургическая работа продолжается с соблюдением всех действующих противоэпидемических норм. Экстренная и неотложная помощь пациентам оказывается в полном объеме. Кадры и оснащение нашей клиники позволяют полностью обеспечить потребности московской фтизиатрии в плановой, в том числе диагностической, торакальной хирургической помощи.



Сведения об авторах

Дубровский Аркадий Вениаминович – врач торакальный хирург отделения легочного туберкулеза Городского консультационно-диагностического центра ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (до 30 сентября 2020 года), Заслуженный врач Российской Федерации, кандидат медицинских наук. /Аркадий Вениаминович работал в Московском центре борьбы с туберкулезом с 1956 года. Материалы о его жизненном пути опубликованы в № 2 журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания» за 2019 год./
e-mail: avdubrovsky29@gmail.com

Воробьев Андрей Александрович – заместитель главного врача по торакальной хирургии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (916) 344-55-76
e-mail: andre-vorobev@yandex.ru



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.



ВЫБОР МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Д.В. Плоткин^{1,2}, М.Н. Решетников¹, Т.И. Виноградова³, Ю.Р. Зюзя¹, У.О. Гафаров¹,
В.Ю. Журавлев³, М.В. Синицын¹, Г.В. Родоман², Е.М. Богородская¹

CHOOSING A MODEL OBJECT FOR REPRODUCING ABDOMINAL TUBERCULOSIS

D.V. Plotkin, M.N. Reshetnikov, T.I. Vinogradova, Yu.R. Zyuzya, U.O. Gafarov,
V.Y. Zhuravlev, M.V. Sinitsyn, G.V. Rodoman, E.M. Bogorodskaya

Моделирование туберкулеза на животных необходимо для изучения патогенеза заболевания и исследования иммунного ответа. Попытки воспроизведения различных моделей легочного и внелегочного туберкулеза были предприняты на лабораторных животных, которых считают наиболее восприимчивыми к туберкулезной инфекции. Воспроизводство внелегочных форм туберкулеза представляет серьезные трудности, и количество запатентованных моделей крайне ограничено. В связи с участвовавшими случаями внелегочных проявлений туберкулеза среди контингента больных с иммуносупрессивными состояниями необходимо изучить патогенез изолированного и сочетанного поражения органов при абдоминальном туберкулезе, разработать возможные варианты консервативного и хирургического лечения. Для этого вновь необходимо вернуться к моделированию специфического процесса и к поиску оптимального модельного животного.

Материалы и методы. В качестве оптимальной модели нами были рассмотрены мыши и кролики. Первое экспериментальное заражение было проведено на 5 мышках-самцах линии C57/Black6 и 10 кроликах-самцах породы советская шиншилла, которых заражали путем введения внутрибрюшинно суспензии микобактерий туберкулеза.

Результаты. Признаков туберкулезного воспаления брюшины и кишечника не выявлено ни в одном случае ни у одного из видов животных. У всех мышей выявлен генерализованный туберкулез без формирования гранулематозного процесса. При заражении кроликов у четырех животных отмечено полное отсутствие признаков туберкулеза, а у других шести – монорганное поражение легочной ткани, причем морфологически легочный туберкулез во многом был похож на человеческий.

Заключение. Результаты проведенного нами эксперимента говорят о целесообразности использования кроликов для моделирования абдоминального туберкулеза, сходного по хроническому течению и морфологическим особенностям с человеческим.

Ключевые слова: животные модели, абдоминальный туберкулез, кролики, мыши, легочный туберкулез

Animal modeling of tuberculosis is necessary to study the pathogenesis of the disease and the immune response. Attempts to simulate various models of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis made on laboratory animals that are considered the most susceptible to tuberculosis infection. The simulation of extrapulmonary forms of tuberculosis has serious difficulties and the number of patented models is extremely limited. Due to the frequent cases of tuberculosis extrapulmonary manifestations among the cohort of patients with immunosuppressive state, it is necessary to study the pathogenesis and combined organ-lesions in abdominal tuberculosis, to develop possible options for conservative and surgical treatment. To do this, it is necessary to return to the modeling of a specific process and to the search for the optimal model animal.

Materials and methods. We considered mice and rabbits as the optimal model. The first experimental infection was carried out on 5 male mice of the C57/Black6 line and 10 male rabbits of the Soviet Chinchilla breed, which were infected by intraperitoneal injection of a suspension of *Mycobacterium tuberculosis*.

Results. No signs of tuberculous inflammation of the peritoneum and intestines found in any of the animal species. Generalized tuberculosis detected in all mice without the formation of a granulomatous process. In a case of the rabbits, four animals showed the complete absence of signs of tuberculosis, and the other six had a lesion of the lung tissue only, at that morphologically pulmonary tuberculosis was similar to human tuberculosis in many respects.

Conclusion. The results of our experiment indicate the practicability of using rabbits for modeling abdominal tuberculosis, similar in its chronic course and morphological features to human tuberculosis.

Keywords: animal models, abdominal tuberculosis, rabbits, mice, pulmonary tuberculosis

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

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

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Моделирование инфекционного заболевания на животных необходимо для изучения патогенеза и исследования иммунного ответа. Микобактериальная туберкулезная инфекция чрезвычайно вариабельна в своем доклиническом и клиническом проявлении и зависит от вирулентности и количества возбудителя, длительности контакта и места проникновения возбудителя в организм, а также от уровня иммунитета хозяина, поэтому ни одна из моделей на животных не может в точности повторить развитие заболевания, сходного с человеческим. Попытки воспроизведения различных моделей легочного и внелегочного туберкулеза были предприняты на лабораторных животных, которых считают наиболее восприимчивыми к туберкулезной инфекции: рыбки данио¹, мыши, хлопковые крысы, гвинейские (морские) свинки, кролики и нечеловекообразные приматы; к мало восприимчивым относятся собаки и кошки [1–4]. Однако многие из таких экспериментов закончились неудачно и не достигли поставленной цели.

История открытия возбудителя чахотки началась в XIX веке с заражения гвинейских свинок мокротой больного человека (J.A. Villemin, 1865), и только через 17 лет R. Koch идентифицировал возбудителя бактериоскопически и культурально [5, 6]. С тех пор исследования туберкулезной инфекции на лабораторных животных не прекращались и стали незаменимы для изучения тонких механизмов патогенеза и испытания новых лекарственных средств и вакцин.

Для создания модели туберкулеза легких применяют многочисленные варианты с аэрогенным и внутривенным путем заражения животных. Воспроизводство внелегочных форм туберкулеза представляет серьезные трудности, и количество запатентованных моделей крайне ограничено [3]. В литературе встречаются описания моделирования туберкулезного менингита на рыбках данио, кроликах и мышах, туберкулеза гениталий у самок мышей, туберкулезного воспаления почек и мочевыводящих путей у кроликов и крыс, туберкулезного остита у кроликов и собак, а также генерализованного туберкулеза у гвинейских свинок и макак *Cynomolgus* [7–16]. При этом способы моделирования абдоминального туберкулеза и его отдельных форм нами в поисковых системах не найдены, за исключением ранних работ, относящихся к концу XIX – середине XX века. Известно, что туберкулез органов брюшной полости развивается при алиментарном или гематогенном пути заражения, что облегчает моделирование только специфического энтероколита. При этом воспроизведение гематогенной и лимфогенной диссеминации в лимфатические узлы, стенку кишечника, паренхиматозные органы и брюшину представляет достаточно сложную задачу.

L. Rabinowitsch и M. Koch (1908) при кормлении экспериментальных животных пищей с примесью казеозных масс

выявляли на слизистой оболочке кишечника характерную картину инфильтративно-язвенного туберкулеза. Авторы описали значительное увеличение количества зараженных животных при изменении методики моделирования: добавления мелких острых предметов к пище, которые создавали дополнительное повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что являлось входными воротами для инфекции и ускоряло развитие специфического процесса [17]. В экспериментах В. Штефко (1941) вводил крысам и кроликам внутрибрюшинно адреналин, после чего внутривенно заражал их эмульсией микобактерий туберкулеза (МБТ). Такая комбинация в 70–80% наблюдений позволяла смоделировать язвенный туберкулез кишечника [18, 19]. M. Loeper, E. Esmonet (1935) воспроизвели туберкулез кишечника в эксперименте, инъецируя подопытным животным культуру МБТ в верхнюю брыжеечную артерию [20]. В опытах М. Альперина (1950) был успешно получен туберкулез мезентериальных лимфатических узлов путем интранодулярного введения взвеси МБТ после предварительной сенсibilизации модельных животных туберкулином [21]. Следует отметить, что М. Альперин высказывал определенные сомнения в достоверности полученных результатов при описанных В. Штефко попытках моделирования туберкулезного энтероколита и связывал макроскопические изменения с возникновением неспецифического язвенного поражения слизистой оболочки различных отделов кишечника [21].

Другим способом воспроизведения туберкулеза кишечника служит эксперимент М. McConkey (1933), который инфицировал культурой МБТ гвинейских свинок через питьевую воду на фоне искусственного дефицита витамина С [22]. Современными китайскими исследователями проведена попытка создания модели туберкулеза кишечника у гвинейских свинок. Экспериментаторы заражали животных суспензией МБТ, которую добавляли в питьевую воду в течение 10 дней. На 30-е сутки после заражения при аутопсии были обнаружены язвенный туберкулезный энтерит в сочетании с генерализованным туберкулезом с милиарным поражением легких, паренхиматозных органов брюшной полости, лимфатического аппарата у 90% свинок [23].

Опыты с воспроизведением туберкулеза серозных оболочек, в том числе и брюшины, описаны в экспериментальных работах F. Nannotti (1893) и Д. Кишенского (1894). Следует отметить, что при моделировании на кроликах туберкулезный перитонит удавалось воспроизвести менее чем у половины животных. При внутрибрюшном введении инфекта чаще развивался генерализованный туберкулез с поражением легких, лимфатических узлов, почек и печени и лишь у двоих животных – казеозный оментит. При инфицировании собак

¹ Род мелких лучеперых рыб из семейства карповых (прим. ред.).

аналогичным способом авторы не наблюдали развитие туберкулезного перитонита или он протекал абортивно с полным рассасыванием туберкулезных бугорков к третьей неделе заболевания [24, 25]. Другая неудачная попытка моделирования туберкулеза брюшины относится к 1953 году, когда К. Omachi при внутрибрюшной инокуляции взвеси МБТ мышам и крысам получил генерализованный туберкулез без поражения серозных покровов брюшной полости [26].

Моделирование абдоминального туберкулеза в связи с методической сложностью и неудачными попытками в прошлом практически не применяется для научных и научно-практических целей вот уже более 65 лет. В связи с участвовавшими случаями внелегочных проявлений туберкулеза среди контингента больных с иммуносупрессивными состояниями необходимо изучить патогенез изолированного и сочетанного поражения органов и тканей при абдоминальном туберкулезе, способы его диагностики, разработать возможные варианты консервативного и хирургического лечения. Для этого вновь необходимо вернуться к моделированию специфического процесса и к поиску оптимального модельного животного.

Материалы и методы исследования

В качестве оптимальной модели нами были рассмотрены мыши и кролики. Первое экспериментальное заражение было проведено на 5 мышах-самцах линии C57/Black6 и 10 кроликах-самцах породы советская шиншилла. Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский институт» и филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России.

Для выполнения работы использовали животных без внешних признаков заболевания, прошедших двухнедельный карантинный режим в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Кроликов и мышей содержали в одинаковых условиях, на стандартном водном и пищевом режиме. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, декларированными в «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также руководствуясь ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [27], согласно протоколу, одобренному комитетом по этике ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол заседания № 73 от 23.12.2020).

В качестве инфекционного агента использовали культуру *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (TBC # 1/47, источник – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага, 1976 г.) – лекарственно-чувствительный стандартный штамм МБТ H₃₇Rv, полученный 07.08.2013 года из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств

медицинского применения» Минздрава России. Объем вводимой культуры составил 106 КОЕ (колониеобразующих единиц): для мышей – 0,1 мг/0,2 мл, для кроликов – 0,1 мг/0,5 мл. Введение культуры МБТ осуществляли внутрибрюшинно на физиологическом растворе. В ходе наблюдения за животными осуществляли мониторинг поведения и массы тела.

Эвтаназию проводили на 44–45-е сутки от момента заражения путем передозировки средств для наркоза: тиопентал натрия 250 мг и пипекурония бромида 1 мг внутривенно. При аутопсии для морфологического и бактериоскопического исследования забирали образцы брюшины, большого сальника, фрагменты тонкой и толстой кишки, мезентериальные лимфатические узлы, сердце, печень, селезенку, почки и легкие. Для молекулярно-генетического исследования использовали участки париетальной брюшины и сальника, а также экссудат.

Весь морфологический материал маркировался и фиксировался в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе NikonCi-5 с видеоцифровой обработкой изображений для архивации материала и дальнейшей его обработки. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону, Перлсу и Цилю-Нельсену. Видовую идентификацию возбудителя осуществляли молекулярно-генетическими методами: полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с использованием набора реагентов «Амплиту6-РВ» ООО «Синтол» (Россия).

Результаты исследования

При наблюдении за модельными животными изменений в поведении и клинических явлений интоксикации у мышей и кроликов отмечено не было, зафиксирован неодинаковый прирост массы тела.

При аутопсии мышей: у всех модельных животных в грудной полости определялся серозный выпот в незначительном количестве. В легких у всех мышей отмечены явления отека и множественные желтоватые просовидные высыпания до 1 мм в диаметре, внутригрудные лимфатические узлы увеличены, частично некротически изменены. Внешних признаков туберкулезного поражения со стороны сердца, печени, селезенки, кишечника, мезентериальных лимфатических узлов и почек не выявлено. Серозные листки брюшины не изменены, гладкие и блестящие, без экссудативного компонента.

При гистологическом исследовании в легких у всех мышей выявлено венозное полнокровие, свежие микрокровоизлияния, дистелектазы, а также воспалительные инфильтраты из лимфоидных клеток, макрофагов, с единичными фибробластоподобными клетками (вероятно, аналоги эпителиоидных клеток) и небольшим количеством лейкоцитов, без формирования туберкулезных гранулем. В просвете альвеол зафиксированы макрофаги с мелковакуолизированной цитоплазмой («пенистые» макрофаги), мелкие скопления лейкоцитов

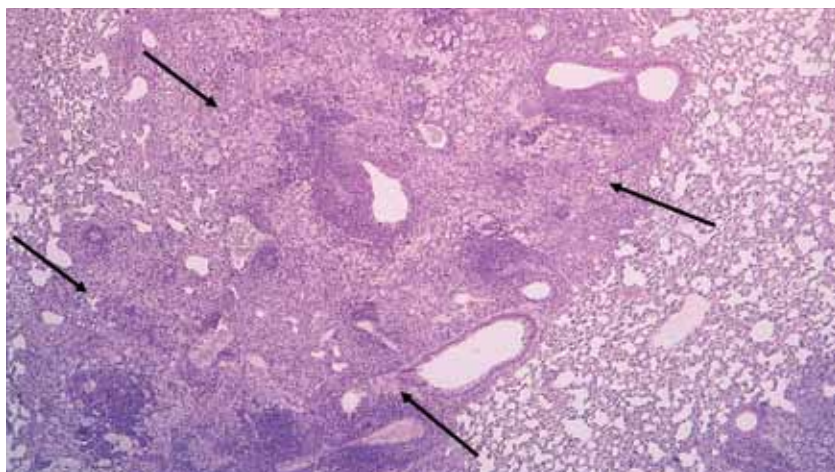


Рис. 1. Микропрепарат. Фокус туберкулезного воспаления в легком мыши. Инфильтрат с преобладанием макрофагов и очаговыми скоплениями лимфоцитов, без формирования гранулематозного воспаления (инфильтрат указан стрелками). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

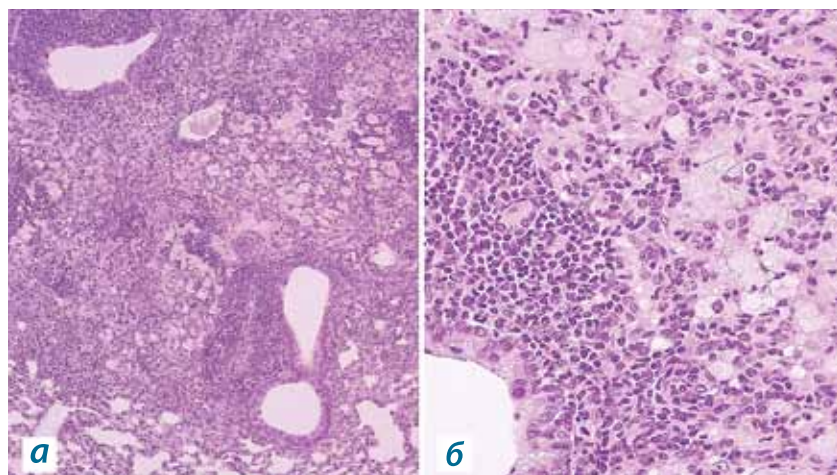


Рис. 2. Микропрепарат. Фокус туберкулезного воспаления в легком мыши (фрагменты рис. 1). Инфильтрат с преобладанием макрофагов и очаговыми скоплениями лимфоцитов, без формирования гранулематозного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином; а – $\times 100$; б – $\times 400$

(рис. 1, 2). Отмечена слабо выраженная мелкоочаговая экссудативная реакция – в единичных альвеолах серозная жидкость. В ткани легких определялись единичные сосуды с признаками повышения проницаемости (плазматическое пропитывание сосудистой стенки) и периваскулярной лимфоидно-макрофагальной муфтообразной инфильтрацией. Со стороны висцеральной плевры отмечены реактивные изменения мезотелия. В лимфатических узлах средостения у всех животных отмечены стертость фолликулярной структуры, умеренно выраженная макрофагальная реакция синусов и единичные мелкие скопления из макрофагов. При исследовании биоптатов печени у трех животных в отдельных портальных трактах и печеночных дольках встречались редкие мелкие скопления из макрофагов, лимфоидных и эпителиоидных клеток, а также разноразличная дистрофия гепатоцитов. Со стороны селезенки у всех мышей визуализирована реакция красной пульпы в виде неравномерного кровена-

полнения со скоплениями многоядерных гигантских клеток без формирования четких гранул. Мезентериальные лимфатические узлы во всех наблюдениях со стертой фолликулярной структурой и единичными мелкими инфильтратами из макрофагов. Со стороны кишечника, почек, миокарда, поджелудочной железы отмечены реактивные дистрофические изменения. Париетальная и висцеральная брюшина без структурных микроскопических изменений.

При окраске по Цилю-Нельсену выявлены кислотоустойчивые бактерии (КУМ) в цитоплазме макрофагов в локусах специфического воспаления в легком, печени и лимфатических узлах. При окраске по Ван Гизону признаков организации в участках воспаления не найдено. Детекция ДНК МБТ в исследуемых тканях легких и лимфатических узлов дала положительный результат.

При аутопсии 10 кроликов: у 6 особей в плевральной полости определялся серозный выпот в незначительном количестве. Легкие шести животных отечны, с множественными желтоватыми просовидными высыпаниями, внутригрудные лимфатические узлы значительно увеличены. Внешних изменений со стороны сердца, печени, селезенки, кишечника, мезентериальных лимфатических узлов и почек у кроликов не выявлено. Брюшина животных не изменена, гладкая и блестящая, без экссудативного компонента.

При гистологическом исследовании аутопсийных тканей кроликов у 6 из них (с выявленным плевритом) в легких определялись венозное полнокровие, дистелектазы, слабо выраженная лимфоидная инфильтрация и отек отдельных межалвеолярных перегородок с пролиферацией альвеолярных макрофагов. В ткани легкого выявлены поля воспалительных инфильтратов из лимфоидных клеток, макрофагов, лейкоцитов, без формирования гранул. Также выявлены очаги казеозного некроза со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, перифокальной макрофагальной реакцией с единичными гигантскими многоядерными клетками и лимфоидным валом. Макрофаги местами формировали четкие гранулемоподобные структуры (рис. 3). В лимфатических узлах средостения и забрюшинного пространства наблюдались неспецифические реактивные изменения, а в паренхиматозных органах брюшной полости и миокарде – признаки умеренно выраженной дистрофии. Структурных изменений со стороны кишечника и брюшины у всех животных выявлено не было.

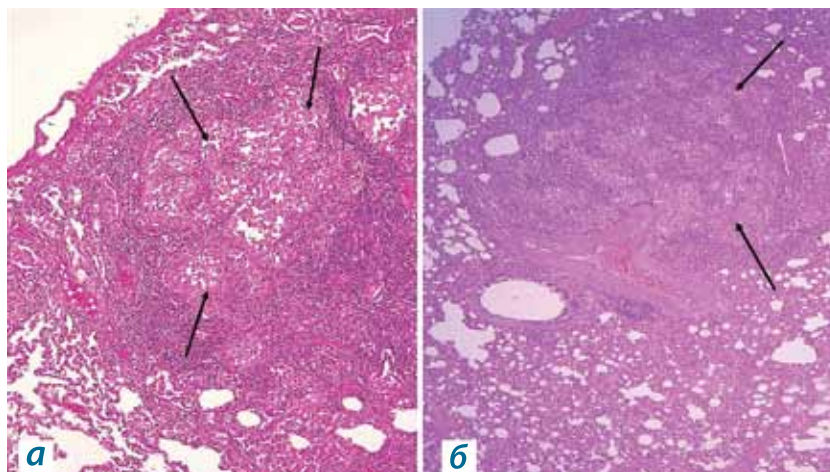


Рис. 3. Микропрепарат. Очаги туберкулезного гранулематозного воспаления в легком кролика (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином; а – $\times 100$; б – $\times 40$.

При окраске по Цилю-Нельсену у 5 кроликов выявлены КУМ в цитоплазме макрофагов среди участков специфического туберкулезного воспаления легочной ткани. При окраске по Ван Гизону признаков организации в данных участках не найдено. Детекция ДНК МБТ в исследуемых тканях легких и лимфатических узлов 6 животных дала положительный результат.

У 4 кроликов какие-либо признаки изучаемой инфекции полностью отсутствовали.

Обсуждение

Выбор модельного животного во многом зависит от цели исследования и бюджетных возможностей экспериментаторов. Идеальной является та модель, которая создает устойчивость к инфекту, сходную с человеческой, а жизнеспособные МБТ могут быть выделены из биологических жидкостей и тканей. Модель должна повторять клинические проявления туберкулеза выбранной локализации, характерные патоморфологические поражения, иммунологические показатели и рентгенологические изменения [3,28].

Известно, что примерно в 90% случаев инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*, протекает клинически латентно, а иммунный ответ хозяина направлен на ограничение роста МБТ, что приводит к сохранению их в многоклеточных структурах – эпителиоидно-клеточных гранулемах, отграничивающих микобактерию от здоровых тканей. Иммунная система иммунокомпетентных людей может предотвратить развитие активного туберкулеза на долгие годы или десятилетия, а у лиц с латентной инфекцией риск развития реактивированного туберкулеза (далее – ТБ) в течение жизни составляет всего 5–10% [29]. Для прогноза заболевания и его осложнений важно определить подострое или скрытое хроническое течение форм абдоминального туберкулеза, чтобы предотвратить его хирургические осложнения.

Учитывая, что у подавляющего большинства пациентов абдоминальный туберкулез возникает на почве иммуносупрессии, идеальным модельным объектом могут служить макаки *Сynomolgus*, коинфицированные TB/SIV (туберкулез и вирус иммунодефицита обезьян) [30]. Возможность моделирования латентной туберкулезной инфекции, сходство в анатомических и иммунологических деталях, диагностика без эвтаназии являются несомненными плюсами такой модели. Но сложности в содержании, а также этические и экономические аспекты не позволяют применять макак для моделирования абдоминальных форм туберкулеза.

Вопрос об использовании собак и рыбок данио нами не рассматривался, так как первые чрезвычайно устойчивы к туберкулезной

инфекции и болезнь либо не развивается, либо протекает abortивно, а вторые являются слишком мелкими объектами и имеют отличные анатомические структуры брюшной полости. Что касается гвинейских свинок, то они в прошлом были весьма популярны для воспроизведения различных форм туберкулеза, имеют достаточно большие размеры и удобны в содержании. Хотя свинки восприимчивы к туберкулезу, внешне признаки инфекции проявляются только на последних стадиях заболевания. Потеря веса является чувствительным индикатором прогрессирующего заболевания, и обычно это наиболее важный компонент клинических систем оценки, которые используются для мониторинга благополучия животных. Туберкулезная инфекция неизменно приводит к гибели гвинейских свинок, но время, необходимое для этого, варьируется в зависимости от начальной дозы и вирулентности штамма *M. tuberculosis*. При внутривенном, внутрибрюшинном и аэрозольном способах заражения неизбежно наступает генерализация процесса с поражением легких, лимфатических узлов, селезенки и печени [31, 32]. Высокая чувствительность гвинейских свинок к МБТ, ранняя генерализация инфекции и острый характер течения заболевания препятствуют использованию их для моделирования абдоминального туберкулеза.

Используя мышей, мы исходили из того, что человек и мышь характеризуются сходными показателями основных параметров врожденного и адаптивного иммунного ответа на микобактериальную инвазию (включая протективную роль Т-лимфоцитов CD4⁺, IFN- γ и TNF- α). К тому же, правильный подбор линий мышей и их гибридов позволяет получить разнообразные картины туберкулеза, сходные с многообразием клинических форм болезни у людей [1].

С другой стороны, кролики, исторически считающиеся резистентными к туберкулезной инфекции, развивают хроническое прогрессирующее гранулематозное воспаление или

латентную форму инфекции в зависимости от вирулентности штаммов МБТ, чем напоминают человека. К тому же кролики имеют достаточную массу тела и возможность контрольных тестирований сыворотки крови в течение всего эксперимента [33].

Сравнивая две модели, полученные нами в результате внутрибрюшного экспериментального заражения животных, были выявлены следующие особенности:

1. Признаков туберкулезного воспаления брюшины и кишечника не выявлено ни в одном случае, ни у одного из видов животных. У всех моделей имелось стертое инфильтративное воспаление мезентериальных лимфатических узлов на фоне реактивных изменений с преобладанием макрофагальной реакции синусов.

2. У мышей при туберкулезном воспалении не было выявлено формирования гранул с казеозным некрозом. Воспаление протекало в виде инфильтративного процесса, что полностью отличается от морфологических признаков туберкулеза у человека.

3. У всех мышей выявлен туберкулез легких (в том числе стертое воспаление во внутригрудных лимфатических узлах) в фазе прогрессирования. При окраске по Цилю-Нельсену в участках туберкулезного воспаления найдены КУМ. При окраске на соединительную ткань (по Ван Гизону) признаков организации в участках туберкулезного воспаления не найдено. Также у всех мышей обнаружено специфическое негранулематозное поражение селезенки, а у трех особей – поражение печени с формированием гранулемоподобных структур, что свидетельствует о генерализованной туберкулезной инфекции.

4. При заражении кроликов у четырех животных отмечено полное отсутствие признаков туберкулеза, а у других шести – монорганное поражение легочной ткани (туберкулез легких в фазе прогрессирования) с формированием казеозных очагов без признаков инкапсуляции, лейкоцитарной инфильтрацией

некротических масс и перифокальной воспалительной реакцией. В то же время в легочной ткани заболевших кроликов, помимо очагов казеозного некроза, выявлены признаки продуктивного воспаления в виде гранулемоподобных структур, сходных с эпителиоидноклеточными гранулами у человека.

Основываясь на собственных наблюдениях и принимая во внимание результаты экспериментальных работ [2, 12, 26], был сделан вывод о том, что использование мышей для моделирования туберкулезного перитонита нецелесообразно из-за ранней генерализации туберкулезного процесса, отсутствия способности к формированию гранул и казеозного некроза, а также высокой восприимчивости к МБТ, что не соответствует поставленным целям моделирования.

В то же время кролики обладают достаточно высокой устойчивостью к заражению МБТ человеческого типа, чаще в эксперименте показывают монорганное поражение (в основном органов дыхания) и редкую генерализацию туберкулезного процесса, что и подтверждено в собственном экспериментальном исследовании и не противоречит литературным данным [16, 33, 34]. По сведениям зарубежных исследователей, после экспериментального аэрозольного заражения *M. tuberculosis* у кроликов развиваются легочные гранулемы, а иногда и полости распада, гистологически похожие на те, что обнаруживаются у людей [33, 34, 35]. Результаты проведенного нами эксперимента подтверждают этот факт и говорят о целесообразности использования кроликов для моделирования абдоминального туберкулеза, сходного по хроническому течению и морфологическим особенностям с человеческим. Разработка новых способов моделирования различных локализаций абдоминального туберкулеза требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Ант А.С. Исследование молекулярных механизмов патогенеза туберкулеза на экспериментальных моделях // *Туберкулез и болезни легких*. – 2012. – Т. 89, № 7. – С. 3-11.
2. Найманов А.Х., Калмыков В.М., Калмыкова М.С. Воспроизведение туберкулеза на лабораторных животных (биологическая проба) // *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*. – 2018. – № 5. – С. 24-30.
3. Fonseca KL, Rodrigues PNS, Olsson IAS, Saraiva M. Experimental study of tuberculosis: From animal models to complex cell systems and organoids // *PLoS Pathog*. – 2017. – Vol.13. – № 8. – P. e1006421.
4. Bucsan AN, Mehra S, Khader SA, Kaushal D. The current state of animal models and genomic approaches towards identifying and validating molecular determinants of *Mycobacterium tuberculosis* infection and tuberculosis disease // *Pathog Dis*. – 2019. – Vol.77. – N. 4. – P. ftz037.
5. Villemin J.A. Études sur la tuberculose. – Paris: Baillière, 1868. – 241 p.
6. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose // *Berl Klin Wochenschr*. – 1882. – N. 19. – P. 221-230.
7. Gupta UD, Abbas A, Kashyap RP, Gupta P. Murine model of TB meningitis // *Int. J. Mycobacteriol*. – 2016. – Suppl. 1. – S178.
8. van Leeuwen L.M., van der Kuip M., Youssef S.A., de Bruin A., Bitter W., van Furth A.M. et al. Modeling tuberculous meningitis in zebrafish using *Mycobacterium marinum* // *Dis Model Mech*. – 2014. – Vol.7. – N. 9. – P. 1111-1122.
9. Tucker E.W., Guglieri-Lopez B., Ordonez A.A., Ritchie B., Klunk M.H., Sharma R. et al. Noninvasive ¹¹C-rifampin positron emission tomography reveals drug biodistribution in tuberculous meningitis // *Sci. Transl. Med*. – 2018. – Vol. 10. – N. 470. – P. eaau0965.

10. Каюкова С.И., Стержанова Н.В., Никоненко Б.В. Нарушения в репродуктивной системе при экспериментальном моделировании туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 2. – С. 52-56.
11. Осовская А.М., Суркова Л.К. Модель экспериментального генитального туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 1973. – Т. 51. – № 9. – С. 75-78.
12. Sánchez F., Radaeva T.V., Nikonenko B.V., Persson A.S., Sengul S., Schalling M. et al. Multigenic control of disease severity after virulent *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71. – N. 1. – P. 126-131.
13. Патент на изобретение РФ 2600926. Способ моделирования туберкулеза женских половых органов / Ф.М. Гусейнова, Д.А. Нуаури, Т.И. Виноградова, П.К. Яблонский, А.А. Муртузалиева, Н.В. Заболотных, М.Л. Витовская, А.М. Гзгзян, Л.Х. Джемлиханова // Заявка № 201511197914/ 018646, решение о выдаче патента от 08.08.2016. Оpubл. 27.10.2016. Бюл. № 301.
14. Capuano S.V. 3rd, Croix D.A., Pawar S., Zinovic A., Myers A., Lin P.L. et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection // Infect Immun. – 2003. – Vol. 71. – N. 10. – P. 5831-5844.
15. Витовская М.Л., Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Ариэль Б.М и др. Влияние ронколейкина на репаративные процессы костной ткани при экспериментальном туберкулезном остите // Травматология и ортопедия России. – 2013. – №3. – С. 80-87.
16. Cardona P.J., Williams A. Experimental animal modelling for TB vaccine development // Int. J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 56. – P. 268-273.
17. Rabinowitsch L., Koch M. Tuberculosis of birds and its relation to mammalian tuberculosis // The British Medical Journal. – 1908. – Vol. 2. – N. 2498. – P. 1499.
18. Штефко В.Г. Вопросы патологической анатомии и клиники лимфогенных фаз туберкулезного процесса. – М.-Л.: Биомедгиз, 1937. – 318 с.
19. Штефко В.Г. Экспериментальный туберкулез кишечника и методика его получения // Проблемы туберкулеза. – 1941. – № 5. – С. 15-20.
20. Thomas R.M., Duran-Reynals F. The degree of dispersion of the bacillus as a factor in infection and resistance in experimental tuberculosis // J. Exp. Med. – 1935. – Vol. 62. – N. 1. – P. 39-64.
21. Альперин М.М. Туберкулез пищеварительного тракта. – Киев: Госмедиздат УССР, 1950. – 188 с.
22. McConkey M., Smith D.T. The relation of vitamin C deficiency to intestinal tuberculosis in the guinea pig // J. Exp. Med. – 1933. – Vol. 58. – N. 4. – P. 503-512.
23. Jianfeng Gao, Ming Guo, Li Teng, Rong Bao, Qiaoyang Xian, Xin Wang et al. Guinea pig infected with *Mycobacterium tuberculosis* via oral consumption // Journal of Applied Animal Research. – 2018. – Vol. 46. – N. 1. – P. 1323-1328.
24. Nannotti F., Baciocchi A. Обзор экспериментальной работы (La Riforma Medica) // Врач. – 1893. – № 37. – С. 14-15.
25. Кишенский Д.Н. Влияние чревосечения на туберкулез брюшины. Экспериментальное исследование. Диссертация на степень доктора медицины. – М.: Товарищество типографии А.И. Мамонтова, 1894. – 82 с.
26. Omachi K. Experimental tuberculous infection in mice // Tohoku J. Exp. Med. – 1953. – Vol. 57. – N. 4. – P. 317-326.
27. ГОСТ 33216-2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2016.
28. Zhan L., Tang J., Sun M., Qin C. Animal models for tuberculosis in translational and precision medicine // Front. Microbiol. – 2017. – N. 8. – P. 717.
29. Ulrichs T., Kosmiadi G.A., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Mishenko V. et al. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192. – N. 1. – P. 89-97.
30. Diedrich C.R., Mattila J.T., Klein E., Janssen C., Phuah J., Sturgeon T.J. et al. Reactivation of latent tuberculosis in cynomolgus macaques infected with SIV is associated with early peripheral T cell depletion and not virus load // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – N. 3. – P. e9611.
31. Kashino S.S., Napolitano D.R., Skobe Z., Campos-Neto A. Guinea pig model of *Mycobacterium tuberculosis* latent/dormant infection // Microbes. Infect. – 2008. – Vol. 10. – N. 14-15. – P. 1469-1476.
32. Мясоедов Ю.М., Пузанова В.В. Изучение развития туберкулезного процесса на модели морских свинок, инфицированных мутантными по RD-1 региону микобактериями // БИОМЕДИЦИНА. – 2014. – Т. 1. – № 4. – С. 40-46.
33. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 4. – С. 102-106.
34. Lurie M.B. The fate of human and bovine tubercle bacilli in various organs of the rabbit // J. Exp. Med. – 1928. – Vol. 48. – N. 2. – P. 155-182.
35. Dorman S.E., Hatem C.L., Tyagi S., Aird K., Lopez-Molina J., Pitt M.L. et al. Susceptibility to tuberculosis: clues from studies with inbred and outbred New Zealand White rabbits // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72. – N. 3. – P. 1700-1705.

Сведения об авторах

Плоткин Дмитрий Владимирович – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

Тел.: + 8 (499) 268-22-80

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

Решетников Михаил Николаевич – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел.: +8 (499)268-22-80

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

Виноградова Татьяна Ивановна – главный научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, заведующая лабораторией экспериментального туберкулеза, доктор медицинских наук, профессор

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

Тел.: +7 (812) 775-75-55

e-mail: vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Зюзя Юлия Рашидовна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии, врач-патологоанатом ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел.: +8 (499) 268-22-80

e-mail: zuzaju@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

Гафаров Умеджон Олимджонович – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел.: +8 (499) 268-220-80

e-mail: umed_78@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0445-4053>

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

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

Тел.: +78127757555

e-mail: vy.juravlev@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6906-6225>

Синицын Михаил Валерьевич – заместитель директора ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

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

Тел.: + 8 (499) 268-22-80

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

Родоман Григорий Владимирович – заведующий кафедрой общей хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный врач ГБУЗ ГКБ № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 10.

Тел.: + 8 (495) 434-05-43

e-mail: gkb24@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6692-1425>

Богородская Елена Михайловна – директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

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

Тел.: + 7 (499) 268-00-05

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

ВОЗМОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ В БИОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ

Ю.Р. Зюзя

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

ABILITY OF MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF HIV-ASSOCIATED INFECTIOUS LESIONS IN BIOPSY MATERIAL

Yu.R. Zyuzya

Комплексно-морфологически исследован биопсийный материал с признаками инфекционного поражения или с деструктивными изменениями, полученный от 130 больных; I группа – 72 больных ВИЧ-инфекцией 4 Б-В стадии, II группа (контрольная) – 58 больных без ВИЧ-инфекции. В I группе выявлен более широкий спектр инфекций, подавляющее большинство из которых являются ВИЧ-ассоциированными оппортунистическими заболеваниями (туберкулез, НТМБ МАС, ЦМВИ, микозы, сочетанные поражения) – 80,9%, со значительным преобладанием туберкулеза (50%). В 11,1% установлено сочетанное инфекционное поражение, вызванное различными видами возбудителей, с преобладанием сочетания туберкулез и ЦМВИ. Биопсийный эндоскопический материал от больных ВИЧ-инфекцией, несмотря на его малые размеры и малое количество, может быть очень информативен при комплексном морфологическом исследовании. Следует учитывать возможность нетипичной морфологической картины инфекционного заболевания, протекающего в условиях глубокой иммуносупрессии, нехарактерную локализацию изменений. Для выявления инфекционного агента в биоптате необходимо проведение гистобактериоскопического, иммуногистохимического, молекулярно-биологического методов исследования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированные заболевания, туберкулез, патологическая анатомия, биопсийный материал

Введение

По данным международной статистики, в 2020 году число новых случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) сократилось на 47% по сравнению с 1998 годом, когда этот показатель достиг пикового значения. Однако, несмотря на эти показатели, общемировое число людей, живущих с ВИЧ, составляло в 2020 году 37,6 млн человек, причем число новых случаев инфицирования ВИЧ насчитывало 1,5 млн, а количество умерших от ВИЧ-инфекции – 690 000 чел. С начала эпидемии ВИЧ-инфекции в мире 34,7 млн человек умерли от заболеваний, связанных с ВИЧ. В Российской Федерации по состоянию на 31.12.2020 среди граждан Россий-

The biopsy material with signs of an infectious lesion or with destructive changes obtained from 130 patients was comprehensively morphologically examined; Group I – 72 patients with HIV infection of stage 4 B-C, group II (control) – 58 patients without HIV infection. A wider range of infections was detected in group I, the vast majority of which are HIV-associated opportunistic diseases (tuberculosis, NTMB MAS, CMVI, mycoses, combined lesions) – 80.9%, with a significant predominance of tuberculosis (50%). In 11.1%, a combined infectious lesion caused by various types of pathogens was found, with a predominance of a combination of tuberculosis and CMVI. Biopsy endoscopic material from patients with HIV infection, despite its small size and small amount, can be very informative in a complex morphological study. It is necessary to take into account the possibility of an atypical morphological picture of an infectious disease occurring in conditions of deep immunosuppression, uncharacteristic localization of changes. To detect an infectious agent in a biopsy, it is necessary to conduct histobacterioscopic, immunohistochemical, molecular biological methods of research.

Key words: HIV infection, HIV-associated diseases, tuberculosis, pathological anatomy, biopsy material

ской Федерации было зарегистрировано 1 492 998 человек с ВИЧ-инфекцией, из них 388 230 умерших. В течение 2020 года в России было сообщено о 72 023 новых случаях выявления ВИЧ-инфекции, умерло 32 208 инфицированных ВИЧ, причем ведущей причиной летальных исходов среди инфицированных ВИЧ остается туберкулез (как в Российской Федерации, так и за рубежом).

В настоящее время ВИЧ-инфекция является одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения, но по современным представлениям, благодаря эффективным средствам профилактики, диагностики, лечения ВИЧ-инфекции и оппортунистических процессов, заболевание

перешло в категорию поддающихся терапии хронических заболеваний. Это значительно увеличило продолжительность и качество жизни больных ВИЧ-инфекцией [1, 10, 11, 15].

Помимо улучшения доступности к антиретровирусной терапии и увеличения её эффективности, повышения приверженности больного к лечению, большое значение играет своевременная и правильная диагностика ВИЧ-ассоциированных заболеваний, что дает возможность коррекции этих патологических состояний.

В отечественной и зарубежной научной литературе опубликованы работы, посвященные морфологической диагностике оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции, выполненные в большинстве случаев на аутопсийном материале [2, 3, 8, 9, 14, 16]. Реже встречаются сведения по прижизненной диагностике операционного материала, когда имеются довольно большой объем объектов для исследования, достаточное количество времени для изучения, а также возможность взять дополнительные фрагменты тканей и органов из формалинового архива. Прижизненному морфологическому исследованию эндоскопического материала посвящены отдельные статьи, большей частью посвященные микобактериальным поражениям как наиболее часто встречающейся оппортунистической патологии при ВИЧ-инфекции [4, 5, 6, 7, 12, 13]. Однако в диагностическом плане, особенно у такого сложного и тяжелого контингента больных, как пациенты с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и различными вторичными заболеваниями, очень важное значение для их своевременной верификации играет изучение биопсийного (преимущественно эндоскопического) материала.

Цель исследования

Изучить возможности морфологической верификации ВИЧ-ассоциированных инфекционных поражений в биопсийном материале.

Материалы и методы исследования

Морфологически комплексно исследован и проанализирован биопсийный материал с признаками инфекционного поражения или с деструктивными изменениями, полученный от 130 больных. Для морфологического изучения материал был взят при эндоскопических исследованиях, при выполнении пункций органов и лапароскопических биопсиях органов брюшной полости. Материал был получен при ларинго- и бронхоскопии (прямая биопсия гортани, прямая биопсия бронха, чрезбронхиальная биопсия легкого), при эзофагогастродуоденоскопии (биопсия слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки), при колоноскопии (биопсия толстой, подвздошной кишки), слизистой оболочки мочевого пузыря и чашечно-лоханочной системы при цистоскопии. Также изучены фрагменты тканей, получен-

ные при пункционных биопсиях плевры, легкого, лимфатических узлов, молочной железы; при лапароскопических и пункционных биопсиях печени и брюшины; биопсии миндалин; трепанобиоптаты.

В первую группу исследования были включены 72 больных ВИЧ-инфекцией 4 Б-В стадии, ко второй группе (контрольной) отнесен материал от 58 больных без ВИЧ-инфекции (таблица).

Кусочки тканей фиксировали в 10%-ном растворе забуференного формалина, проводили по стандартной методике, срезы толщиной 3–4 микрона окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии.

Для более детальной характеристики различных патологических процессов использовали гистохимические и гистобактериоскопические методы. Для оценки процессов организации, фиброза применяли окраску по Ван Гизону, при которой коллагеновые волокна окрашиваются в красный цвет. Выявление кислотоустойчивых бактерий, к которым относятся и микобактерии, проводили с помощью гистобактериоскопии по Цилю-Нельсену (*Ziehl-Neelsen*). Кислотоустойчивые бактерии окрашиваются в красный цвет, ядра клеток – темно-синие, фон – голубой. Определение возбудителей микозов проводили с помощью ШИК-реакции (PAS), которая выявляет гликопротеиды, находящиеся в капсуле грибовидных структур, и окрашивает грибы в малиново-красный цвет.

Для иммуногистохимического исследования гистологические срезы обрабатывали по стандартным методикам, инкубацию с первичными антителами проводили в соответствии с инструкцией производителя, затем использовали системы детекции LSAB+ или EnVision+ (*Dako*), выявление пероксидазной активности осуществляли с помощью хромогена DAB+ (*Dako*), ядра докрашивали гематоксилином. В работе использовали следующие антитела в стандартных разведениях: *Myc. tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1*; *Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus, clone CCH2+DDG9, DAKO*. Результаты иммуногистохимического исследования интерпретировали с использованием полуколичественной визуально-аналоговой шкалы, предложенной D.C. Allred.

Микроскопическое исследование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа *Olympus B51*, с увеличением 40, 100, 200, 400 и 1000. Микрофотографирование выполнено микрофотокамерами *Olympus DP41* и *Zeiss AxioCam ERc5s*.

Результаты исследования

В контрольной группе (группа 2 – 58 человек) при гистологическом исследовании биопсийного материала различных органов и тканей выявлены микроскопические изменения, характерные для микобактериального поражения: туберкулез – 33 чел., 56,9%, нетуберкулезный микобактериоз (НТМБ) *M. kansasii* – 4 чел., 6,9%, что для специализированного



Рис. 1. Количественное распределение биопсийного материала по патологии (в %)

учреждения фтизиатрического профиля вполне обоснованно. Кроме того, у 3 больных (5,1%) диагностировано поражение микотической этиологии. Также были установлены изменения воспалительного «неспецифического» характера, в т.ч. эрозивно-язвенные поражения, вызванные различной микробной флорой, что было подтверждено гистобактериоскопически, или неуточненной этиологии (18 чел., 31,1%) – плеврит, бронхит, эрозии и язвы слизистой оболочки пищевода, желудка, толстой кишки (таблица, рис. 1).

В случаях туберкулезного поражения различных органов в биоптатах выявляли типичного вида гранулемы: сливающиеся, эпителиоидно-гигантоклеточные, с лимфоидным валом по периферии, в случае прогрессирования процесса – в центре гранулем отмечалась лейкоцитарная инфильтрация и формирование участка казеозного некроза (рис. 2). При активном туберкулезном воспалении перифокально определяли изменения реактивного характера в виде отека, клеточной инфильтрации – мононуклеарной или с примесью лейкоцитов. Кроме того, в зависимости от локализации туберкулезного

поражения, реактивные изменения в прилежащих участках проявлялись, например, пролиферацией и дистрофическими изменениями альвеолярного эпителия, плоскоклеточной метаплазией респираторного бронхиального эпителия, дистрофией и десквамацией эпителия кишечных крипт, пролиферацией мезотелия плевры или брюшины и т.п.

Достаточно типичная картина гранулематозного воспаления позволяла заподозрить микобактериальную патологию при обзорной микроскопии и проводить дальнейшее морфологическое исследование для подтверждения этиологии процесса с проведением гистобактериоскопии по Цилю-Нельсену, иммуногистохимического исследования с туберкулезными антителами, ПЦР-исследование материала из парафинового блока с обнаружением ДНК *M. tuberculosis* (МБТ).

При выявлении изменений, характерных для воспаления «неспецифического» характера, эрозивно-язвенных поражений в большинстве случаев определялись скопления кокково-бациллярной микрофлоры. В некоторых случаях неокислостойчивая флора определялась при окраске по Цилю-Нельсену с окрашиванием микроорганизмов в темно-синий цвет, в то время как кислотоустойчивые бактерии приобретают при этой окраске красное окрашивание.

В первой исследуемой группе (72 человека с ВИЧ-инфекцией) также превалировало микобактериальное поражение – туберкулез и микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями *M. avium complex* (МАС) (соответственно – 36 человек, 50% и 10 человек, 13,9%). В сравнении с группой контроля количество случаев с туберкулезом было примерно одинаковым (50% в 1 группе и 56,9% во 2 группе), в то время как количество случаев с диагностированным нетуберкулезным микобактериозом было почти вдвое выше в группе с ВИЧ-инфекцией, с выявлением

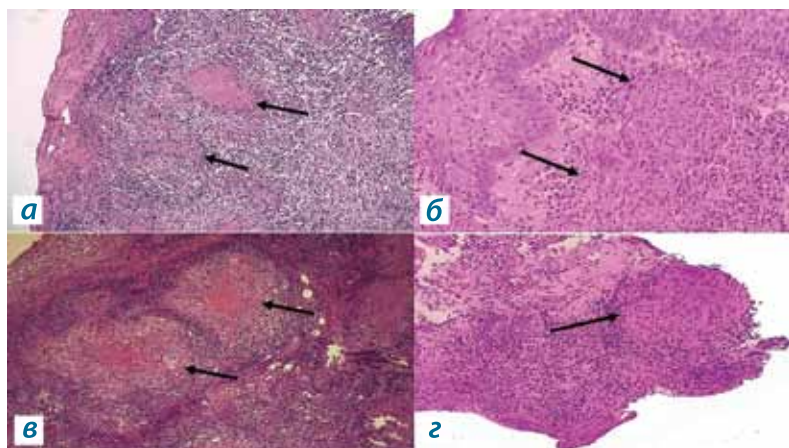


Рис. 2. Группа 2, туберкулез без ВИЧ-инфекции. Типичное туберкулезное воспаление:

а) лимфатический узел; б) плевра; в) миндалина; г) бронх. Окраска гематоксилином и эозином: а, в – $\times 100$; б, г – $\times 200$

Таблица. Количественное распределение биопсийного материала по органам и патологии

Вид биопсийного материала	Количество больных (абс.)	
	1 группа (ВИЧ-инфекция 4 Б-В ст.)	2 группа (без ВИЧ-инфекции)
Гортань	1	1
Туберкулез	1	1
Бронх	10	14
Туберкулез	7	7
Микоз	–	2
Нетуберкулезный микобактериоз МАС	1	–
Выраженный хронический бронхит с обострением	2	5
Легкое	–	2
Туберкулез	–	2
Пищевод	11	5
Туберкулез	3	–
Микоз	3	–
Цитомегаловирусная инфекция	1	–
Эрозивно-язвенный эзофагит	2	5
Сочетанные инфекционные поражения	2	–
Желудок	5	–
Туберкулез	2	–
Цитомегаловирусная инфекция	1	–
Эрозивно-язвенный гастрит	2	–
Двенадцатиперстная кишка	3	–
Туберкулез	2	–
Нетуберкулезный микобактериоз МАС	1	–
Подвздошная кишка	–	2
Туберкулез	–	2
Толстая кишка	21	11
Туберкулез	5	3
Псевдомембранозный колит	2	5
Нетуберкулезный микобактериоз МАС	3	–
Цитомегаловирусная инфекция	2	–
Эрозивно-язвенный колит	3	3
Сочетанные инфекционные поражения	6	–
Плевра	4	3
Туберкулез	4	3
Молочная железа	–	1
Туберкулез	–	1
Лимфатический узел	3	2
Туберкулез	2	1
Нетуберкулезный микобактериоз МАС	1	–
Нетуберкулезный микобактериоз <i>M. kansasii</i>	–	1
Печень	6	5
Туберкулез	4	4
Нетуберкулезный микобактериоз МАС	2	–
Нетуберкулезный микобактериоз <i>M. kansasii</i>	–	1
Брюшина	5	4
Туберкулез	4	4
Нетуберкулезный микобактериоз МАС	1	–
Миндалины	1	2
Туберкулез	1	1
Микоз	–	1
Красный костный мозг	2	2
Туберкулез	1	1
Нетуберкулезный микобактериоз МАС	1	–
Нетуберкулезный микобактериоз <i>M. kansasii</i>	–	1
Почка	–	1
Туберкулез	–	1
Мочевой пузырь	–	3
Туберкулез	–	3
Итого:	72	58

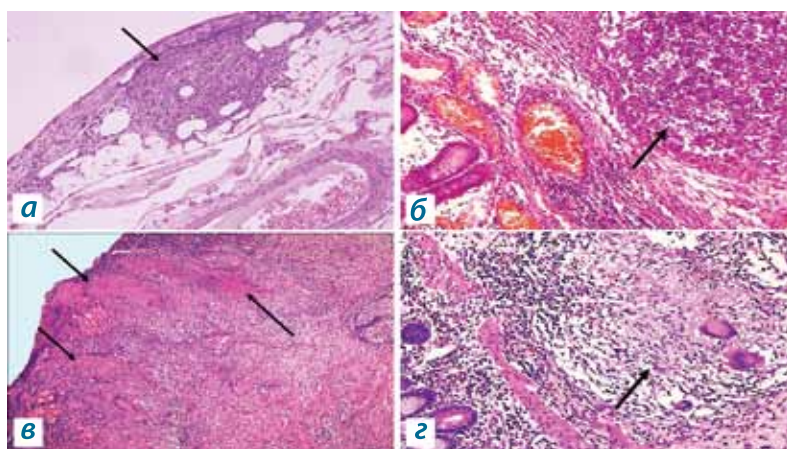


Рис. 3. а) брюшина, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, «стертая» мелкая нечеткая гранулема (указана стрелкой); б) для сравнения – брюшина, туберкулез без ВИЧ-инфекции, типичное туберкулезное воспаление, сливающиеся гранулемы с казеозным некрозом в центре (указаны стрелками); в) кишка; ВИЧ-ассоциированный туберкулез, гнойно-некротический очаг без признаков гранулематозного воспаления (указан стрелкой); г) для сравнения – кишка, туберкулез без ВИЧ-инфекции, сливающаяся гранулема с казеозным некрозом в центре (указана стрелкой).

Окраска гематоксилином и эозином. а, б – $\times 100$; в, г – $\times 200$

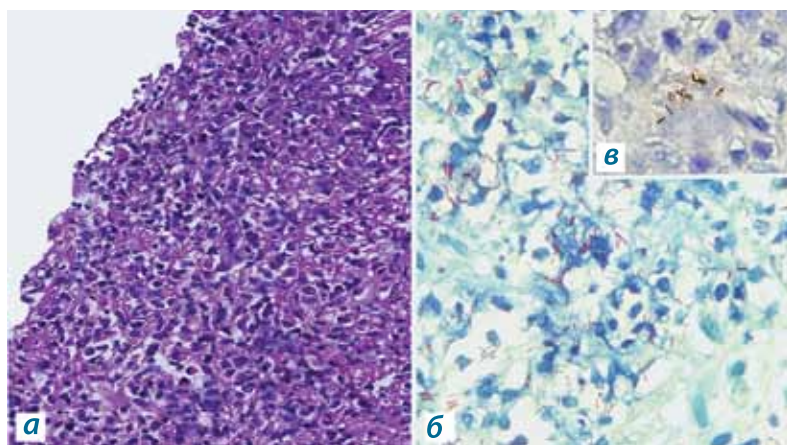
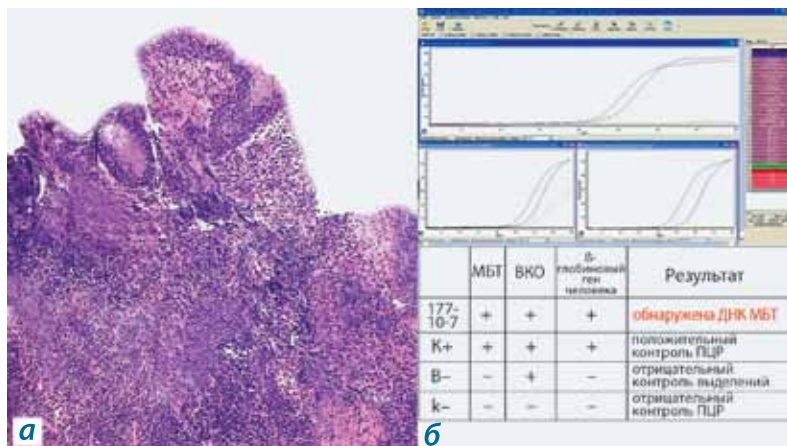


Рис. 4. Группа 1. ВИЧ-ассоциированный туберкулез. Плевра: а) морфологическая картина фибринозно-гнойного плеврита, без признаков гранулематозного воспаления; б) кислотоустойчивые бактерии (окрашены в красный цвет) в плевре; в) микобактерии (окрашены в золотисто-коричневый цвет); а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б – окраска по Цилю-Нельсену, $\times 1000$; в – иммуногистохимическое исследование с туберкулезными антителами, $\times 1000$



НТМБ МАС (4 чел., 6,9% в контрольной группе и 10 чел., 13,9% в группе с ВИЧ). В контрольной группе видовая идентификация нетуберкулезных микобактерий выявила *M. kansasii*). Кроме того, было установлено микотическое поражение у 3 человек, 4,2%), а также изменения воспалительного «неспецифического» характера, в т.ч. эрозивно-язвенные поражения, вызванные различной микробной флорой, что было подтверждено гистобактериоскопически, или неуточненной этиологии (11 чел., 15,2%). В группе с ВИЧ-инфекцией у 4 человек (5,6% случаев) обнаружена цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), случаи с этой патологией в контрольной группе не установлены. Особый интерес в исследуемой группе представляли биопсии с морфологическими признаками сочетанной инфекционной патологии, которые были диагностированы у 8 больных (11,1%). В контрольной группе, у пациентов без ВИЧ-инфекции, сочетанной инфекционной патологии в биопсийном материале не было выявлено (таблица, рис.1).

При анализе случаев, в которых при комплексном морфологическом исследовании был диагностирован туберкулез, установлено, что в подавляющем большинстве случаев при обзорной микроскопии признаков гранулематозного воспаления не обнаруживалось. Гистологическое исследование показало микроскопическую картину воспаления «неспецифического» характера, без формирования гранул. В подавляющем большинстве случаев интенсивность воспаления была умеренной или выраженной, по характеру воспалительного инфильтрата – острое или подострое воспаление (рис. 3, рис. 4, рис. 5). В единичных случаях были найдены крайне стертые элементы гранулематозного воспаления в виде единичных рассеянных многоядерных клеток и нечетких тяжей из эпителиоидных клеток (не формирующих гранулемы) или мелкие некротические участки (рис. 6).

Рис. 5. Группа 1. ВИЧ-ассоциированный туберкулез. Бронх. Морфологическая картина выраженного воспаления «неспецифического» характера: а) окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$; б) при ПЦР-исследовании материала из парафинового блока выявлена ДНК МБТ (результат ПЦР-исследования представлен М.В. Альварес-Фигероа)

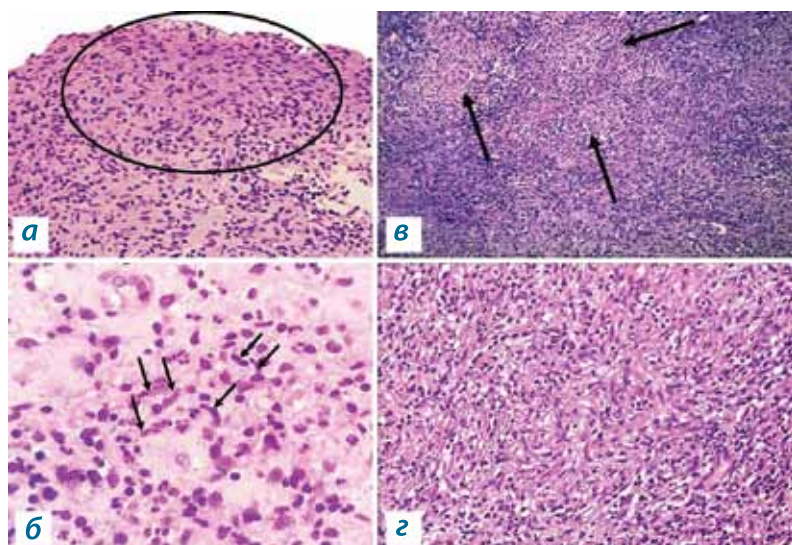


Рис. 6. Группа 1. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: а) бронх, нечеткая гранулемоподобная структура в слизистой оболочке обведена овальной рамкой; б) бронх, в слизистой оболочке нечеткое скопление эпителиоидных клеток (указаны стрелками) без формирования гранулемы; в) лимфатический узел, мелкие нечеткие («стертые») гранулемы; г) лимфатический узел, нечеткие тяжи из эпителиоидных клеток без формирования гранулем. Окраска гематоксилином и эозином. а, г – $\times 200$; б – $\times 400$; в – $\times 100$

Учитывая наличие ВИЧ-инфекции с выраженной иммуносупрессией и высоким риском развития туберкулеза, во всех случаях проводилась гистобактериоскопия по Цилю-Нельсону, при которой практически во всех исследованиях обнаруживали кислотоустойчивые бактерии (рис. 4б). Иммуногистохимическое исследование с туберкулезными антителами подтвердило принадлежность кислотоустойчивых бактерий к роду микобактерий (рис. 4в). Помимо этого, кусочки тканей из парафинового блока биоптатов направляли на ПЦР-исследование для выявления ДНК МБТ (рис. 5б), наличие которой было подтверждено во всех случаях. Таким образом, выявление возбудителя при комплексном морфологическом

исследовании подтверждало туберкулезную этиологию процесса, несмотря на отсутствие признаков гранулематозного воспаления при обзорной микроскопии.

В случаях ВИЧ-ассоциированного туберкулезного поражения была установлена нетипичная локализация процесса, например, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка (рис. 7).

При морфологической диагностике ВИЧ-ассоциированного нетуберкулезного микобактериоза, вызванного МАС (*M. avium complex*) выявление типичных для микобактериального поражения микроскопических признаков бывает затруднительно. Это связано с тем, что при НТМБ МАС типичные для микобактериального процесса гранулематозные и некротические изменения могут не формироваться или бывают крайне стертыми. Для МАС характерна макрофагальная реакция из мноморфных округлых или полигональных клеток со светлой мелковакуолизированной, несколько матовой цитоплазмой. В операционном материале такие изменения обычно занимают большой объем

и выявляются при обзорной микроскопии. Однако в эндоскопическом биопсийном материале скопления диагностически значимых клеток могут быть крайне малы (несколько клеток) и не замечены при микроскопическом исследовании или макрофаги принимаются за клеточный инфильтрат при обычном («неспецифическом») воспалительном процессе за новообразование из клеток гистиоцитарного ряда (рис. 8а, б, в).

Обязательное выполнение гистобактериоскопии по Цилю-Нельсену в любом материале от больных с ВИЧ-инфекцией, даже при отсутствии морфологических признаков микобактериального поражения, дают возможность выявлять и случаи нетуберкулезного микобактериоза МАС. При окраске

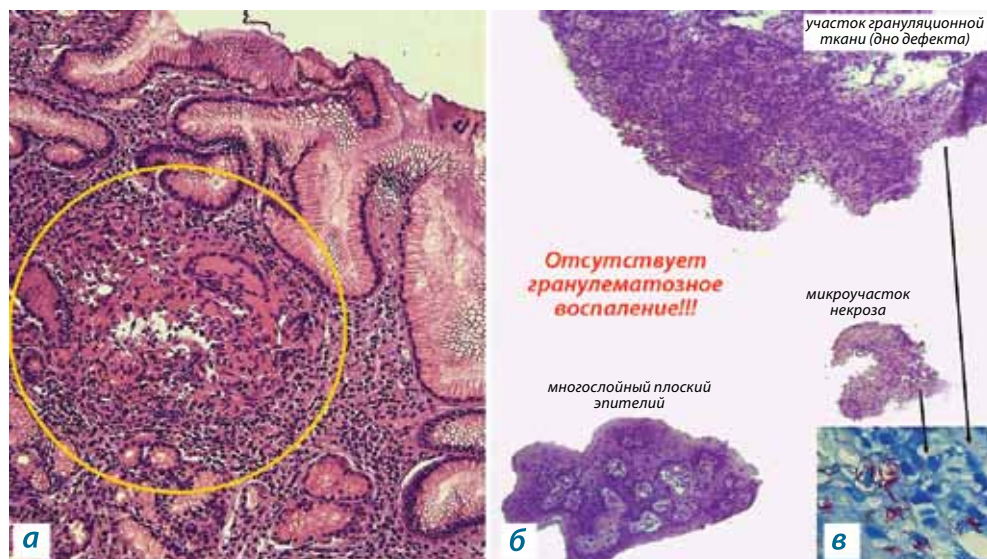


Рис. 7. Группа 1. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: а) туберкулез желудка (гранулема обведена круглой рамкой), при ПЦР-исследовании выявлена ДНК МБТ; б) биоптат слизистой оболочки пищевода из участка язвенного дефекта, признаков гранулематозного воспаления нет, при окраске по Цилю-Нельсену в дне язвы и в детрите выявлены кислотоустойчивые бактерии (рис. «в»). а, б – окраска гематоксилином и эозином; в – окраска по Цилю-Нельсену; а – $\times 400$; б – $\times 100$; в – $\times 1000$

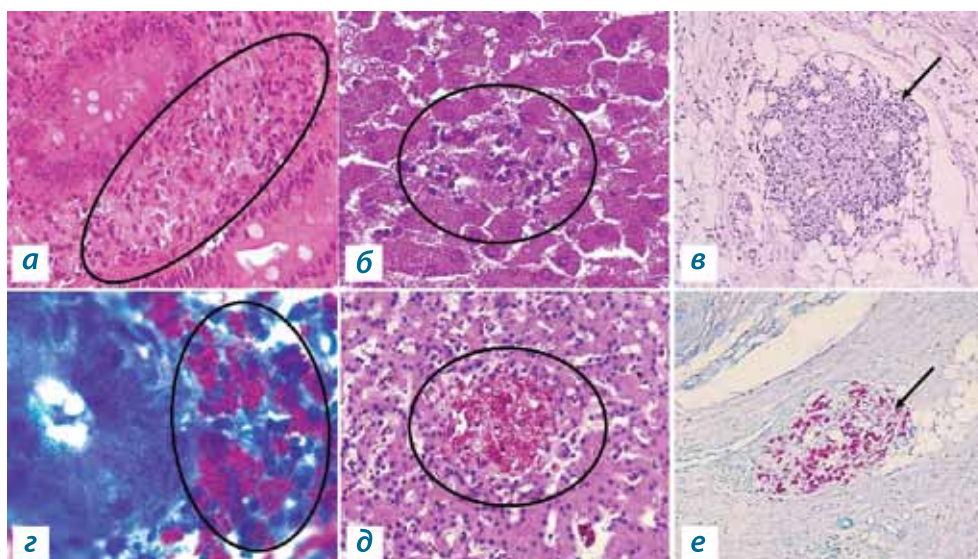


Рис. 8. Группа 1. ВИЧ-ассоциированный нетуберкулезный микобактериоз МАС: а, г – двенадцатиперстная кишка; б, д – печень; в, е – брюшина. а, б, в – окраска гематоксилином и эозином; г, д, е – окраска по Цилю-Нельсену. а, д – $\times 200$, б, г – $\times 1000$; в, е – $\times 100$

по Цилю-Нельсену в цитоплазме макрофагов выявляются кислотоустойчивые бактерии в очень большом количестве, не поддающемся подсчету (рис. 8 г, д, е). Иммуногистохимическое исследование с туберкулезными антителами доказывает принадлежность выявленного возбудителя к роду микобактерий, но не дает возможность дифференцировать *M. tuberculosis* и нетуберкулезные микобактерии. Однако характерная локализация микобактерий в цитоплазме макрофагов позволяет правильно оценить патологический процесс. Видовую идентификацию возбудителя проводили при помощи ПЦР-исследования материала из парафинового блока или нативного материала, а также бактериологического посева.

Цитомегаловирусная инфекция в эндоскопическом материале в группе больных с ВИЧ-инфекцией установлена у 4 больных

(5,6%), в биоптатах желудка, пищевода, толстой кишки. ЦМВИ также была выявлена и при сочетанных инфекционных поражениях, о чем будет сказано ниже. В случаях с цитомегаловирусной инфекцией при обзорной микроскопии находили клетки с цитомегалической трансформацией, что проявлялось резким увеличением размеров клеток и ядер и формированием перинуклеарного просветления (гало), такие клетки имеют очень характерное название – «клетки совиного глаза» (рис. 9). В двух случаях типичных клеток «совиного глаза» не обнаружили, но отмечены увеличение пораженных клеток эпителия в размерах, увеличение ядер с размытостью их контуров и светлым слабо-базофильным матовым окрашиванием и эозинофильная реакция в участках ЦМВ-воспаления (инфильтрация из эозинофильных лейкоцитов встречается при некоторых вирусных

поражениях, в частности, при ЦВМИ). Выявлено поражение клеток эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и эндотелия сосудов. При иммуногистохимическом исследовании с цитомегаловирусными антителами констатирована положительная реакция, причем антитела экспрессировали не только клетки с цитомегаловирусной трансформацией, определяемой при обзорной микроскопии, но и клетки обычных размеров, без видимых изменений в ядрах, не визуализированные при обзорном просмотре микропрепаратов. Выявление цитомегаловируса до формирования видимой цитомегалической трансформации делает иммуногистохимическое исследование крайне ценным методом, особенно при довольно малом количестве ткани (то есть при работе с эндоскопическим материалом).

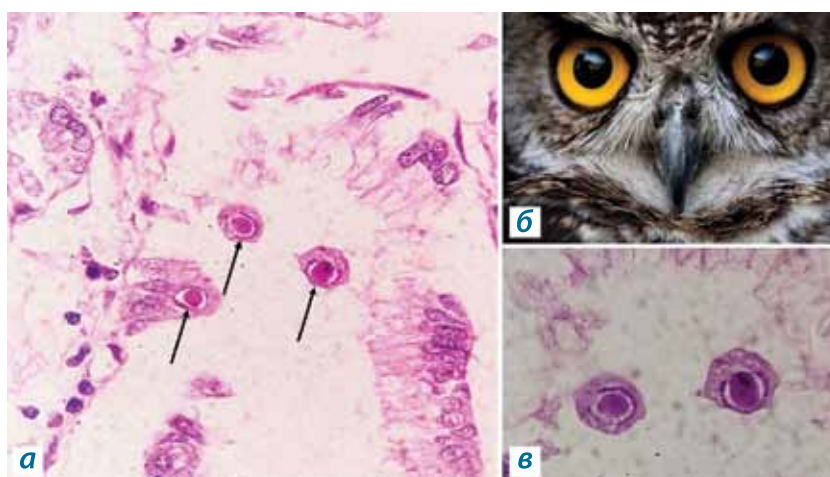


Рис. 9. Группа 1. Цитомегаловирусный колит: а) клетки с цитомегалической трансформацией в эпителии кишечной крипты (т. н. клетки «совиного глаза»), указаны стрелками; б) сова, фото из интернет-ресурса (для сравнения с микроскопической картиной клеток при цитомегаловирусной инфекции). <https://nashzelenymir.ru>, обращение 15.06.2021; в) клетки «совиного глаза», фрагмент рис. «а». а, в – окраска гематоксилином и эозином. а – $\times 400$; в – $\times 1000$

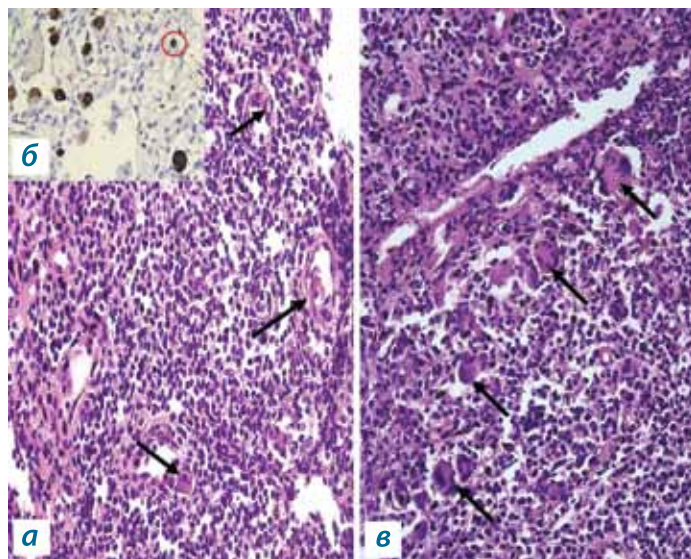


Рис. 10. Группа 1. Сочетанное поражение. Цитомегаловирусная инфекция и туберкулез. Толстая кишка: а, б) клетки с цитомегалической трансформацией (указаны стрелками на рис. а); в) нечеткая гигантоклеточная реакция без формирования гранулемы (гигантские многоядерные клетки указаны стрелками); при последующем ПЦР-исследовании материала из парафинового блока выявлена ДНК МБТ. а, в – окраска гематоксилином и эозином; б – иммуногистохимическое исследование с цитомегаловирусными антителами. $\times 400$

Особый интерес при изучении биопсийного материала представляли случаи сочетанных инфекционных поражений, которые в исследуемой первой группе (ВИЧ) морфологически диагностированы в 11,1% случаев (8 чел.). Сочетанные инфекции выявили в биоптатах толстой кишки у 6 больных, пищевода – у 2 больных. В изученном нами эндоскопическом материале наблюдалось сочетание двух инфекций в самых различных вариантах: туберкулез + цитомегаловирусная инфекция – 4 чел., туберкулез + микоз – 1 чел., микобактериоз МАС + микоз – 1 чел., цитомегаловирусная инфекция + микоз – 1 чел., цитомегаловирусная инфекция + микобактериоз МАС – 1 чел. Обращало на себя внимание разнообразное сочетание инфекционных агентов – бактериально-вирусные поражения, бактериально-микотические и вирусно-микотические. Учитывая нетипичные морфологические проявления ВИЧ-ассоциированных инфекций при глубокой иммуносупрессии, микроскопическая верификация их сочетания часто вызывала трудности и требовала проведения целенаправленного морфологического поиска.

Наиболее часто встреченное в нашем исследовании сочетание – это туберкулез и цитомегаловирусная инфекция. Всего при исследованных различных сочетанных поражениях туберкулез диагностирован в 5 случаях, ЦМВИ – в 6 случаях, и количество больных с этими заболеваниями в целом в 1-й группе соответственно увеличивается с 36 до 41 чел., 56,9% (туберкулез); с 4 до 10 чел., 13,9% (ЦМВИ).

Так, в биоптате слизистой оболочки кишки больной К. были выявлены цитомегаловирусные изменения эпителия,

подтвержденные иммуногистохимическим методом. Помимо этого, в собственной пластинке слизистой оболочки имелось скопление нескольких гигантских многоядерных клеток в собственной пластинке без формирования гранулемы. Гигантоклеточная реакция в слизистой оболочке толстой кишки может быть обусловлена несколькими причинами: микобактериальными инфекциями, микотическим поражением, внедрением инородной частицы твердой пищи (например, рыбная кость, скорлупа ореха и т.п.). При проведении комплексного морфологического гистобактериоскопического исследования структур гриба при PAS-реакции и кислотоустойчивых бактерий при окраске по Цилю-Нельсену не найдено. Учитывая, что наиболее часто встречающимся оппортунистическим заболеванием при поздних стадиях ВИЧ-инфекции является туберкулез, материал из парафинового блока направили на ПЦР-исследование, при котором обнаружили ДНК *M. tuberculosis* (рис. 10). Таким образом, в одном кусочке биопсийного материала морфологически верифицировали ЦМВИ и туберкулез. Впоследствии при клиническом, инструментальном и лабораторном обследовании пациентки установили, что обе эти инфекции имели генерализованный характер.

В другом исследовании эндоскопического материала пищевода больного 3. микроскопическая картина была характерна для подострого эзофагита, с лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки. Поскольку проведение гистобактериоскопии по Цилю-Нельсену в материале от пациентов с ВИЧ-инфекцией является в нашем учреждении обязательным, независимо от наличия или отсутствия признаков микобактериального поражения, это исследование было проведено. В воспалительном инфильтрате установлено наличие кислотоустойчивых бактерий, что свидетельствовало о туберкулезном эзофагите, хотя для туберкулеза данная локализация не очень типична и гранулематозное воспаление отсутствовало. Также при обзорной микроскопии этого биоптата обратила на себя внимание крупная клетка с увеличенным матовым бледно-окрашенным ядром в эпителии кардального отдела пищевода, что могло быть подозрительным на цитомегалическую трансформацию эпителиоцита. Это предположение полностью подтвердилось при иммуногистохимическом исследовании (рис. 11).

В одном из исследований эндоскопического материала слизистой оболочки толстой кишки (больной Н.) были выявлены признаки цитомегаловирусной инфекции в виде характерной цитомегалической трансформации клеток эпителия, с положительной реакцией при иммуногистохимическом исследовании с цитомегаловирусными антителами. В собственной пластинке слизистой оболочки в этом же биоптате обнаружено скопление макрофагов, формирующих мелкую нечеткую

гранулемоподобную структуру. Гистобактериоскопическое исследование по Цилю-Нельсену показало наличие в цитоплазме макрофагов кислотоустойчивых бактерий, количество которых было настолько велико, что нагруженные микробами макрофаги визуализировались при увеличении микроскопа $\times 100$ (гистобактериоскопию обычно проводят при тысячекратном увеличении). Такая морфологическая картина более соответствовала нетуберкулезному микобактериозу, вызванному *M. avium*, что и было подтверждено при ПЦР-исследовании материала из парафинового блока. Таким образом, установлено сочетанное инфекционное поражение толстой кишки двумя ВИЧ-ассоциированными оппортунистическими заболеваниями: микобактериозом МАС и цитомегаловирусной инфекцией (рис. 12).

При исследовании биоптата слизистой оболочки толстой кишки больного Ж. в собственной пластинке выявлен диффузный макрофагальный инфильтрат, что было расценено как проявление хронического колита. При гистобактериоскопии по Цилю-Нельсену в этих макрофагах обнаружили кислотоустойчивые бактерии, количество и расположение которых было характерно для микобактериоза МАС, что было подтверждено результатами молекулярных исследований. Помимо этих изменений имелись поверхностные эрозии слизистой оболочки с микотическим обсеменением и выявлением структур псевдомицелия дрожжевого гриба типа *Candida* с ШИК-положительной реакцией. В данном случае также имело место сочетание двух оппортунистических инфекций: нетуберкулезного микобактериоза кишечника и эрозивного кандидозного колита (рис. 13).

Выводы

1) В контрольной группе биопсий от больных без ВИЧ-инфекции в большинстве случаев выявлен туберкулез (56,9%), что вполне обоснованно для специализированного фтизиатрического патологоанатомического отделения. В различных органах отмечена типичная картина гранулематозного воспаления.

2) Микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями (6,9%), представлены *M. kansasii*. Отмечено поражение легких, внутригрудных лимфатических узлов, печени, красного костного мозга. Общее количество случаев с микобактериальным поражением (туберкулез и НТМБ) составило 63,8%. Микроскопическая картина НТМБ

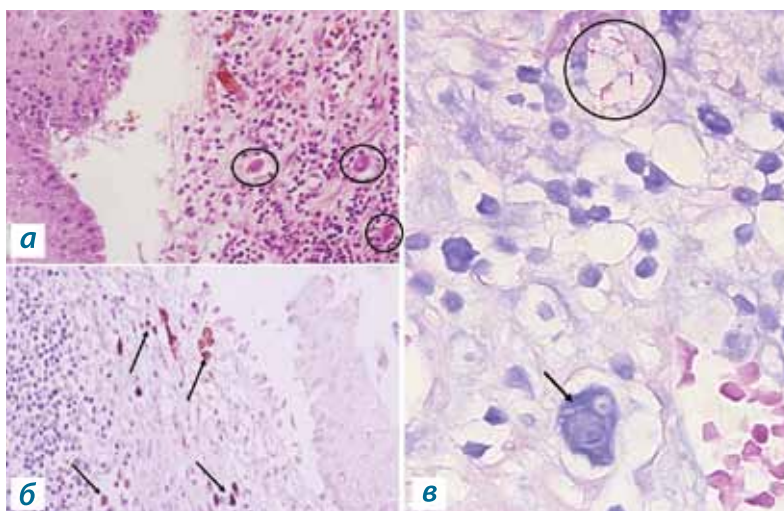


Рис. 11. Группа 1. Сочетанное поражение. Цитомегаловирусная инфекция и туберкулез. Пищевод: а) клетки с цитомегалической трансформацией в слизистой оболочке (обведены круглыми рамками); б) клетки, пораженные цитомегаловирусом, окрашены в коричневый цвет; в) клетка с цитомегалической трансформацией типа «совиного глаза», указана стрелкой; кислотоустойчивые бактерии (обведены круглой рамкой, окрашено в красный цвет). а – окраска гематоксилином и эозином; б – иммуногистохимическая реакция с цитомегаловирусными антителами; в – окраска по Цилю-Нельсену. а, б – $\times 200$; в – $\times 1000$

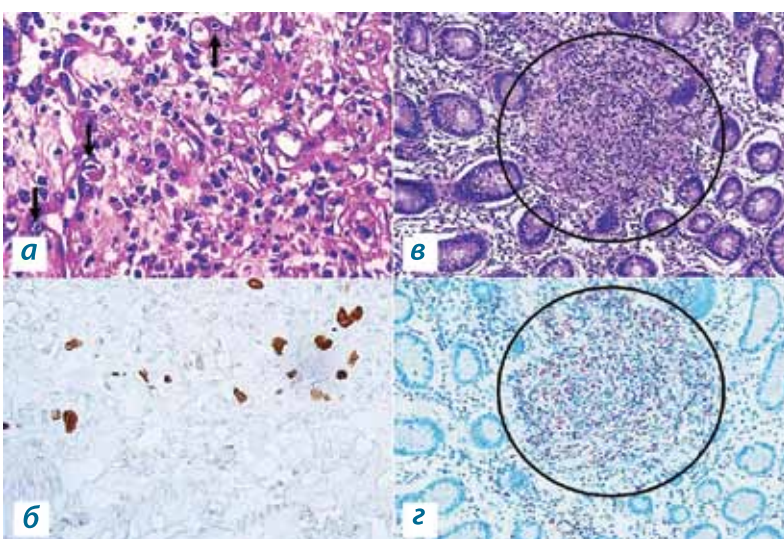


Рис. 12. Группа 1. Сочетанное поражение. Цитомегаловирусная инфекция и нетуберкулезный микобактериоз МАС. Толстая кишка: а) клетки с цитомегалической трансформацией в слизистой оболочке (указаны стрелками); б) клетки, пораженные цитомегаловирусом; окрашены в коричневый цвет; в) гранулемоподобная структура (обведена круглой рамкой); г) кислотоустойчивые бактерии в цитоплазме макрофагов гранулемоподобной структуры, окрашены в красный цвет). а, в – окраска гематоксилином и эозином; б – иммуногистохимическое исследование с цитомегаловирусными антителами; г – окраска по Цилю-Нельсену; а, б – $\times 400$; в, г – $\times 100$

характеризовалась формированием гранулематозного воспаления.

3) В исследуемой группе биопсий от больных ВИЧ-инфекцией в ст. 4 Б-В выявлен более широкий спектр инфекций, подавляющее большинство из которых являются

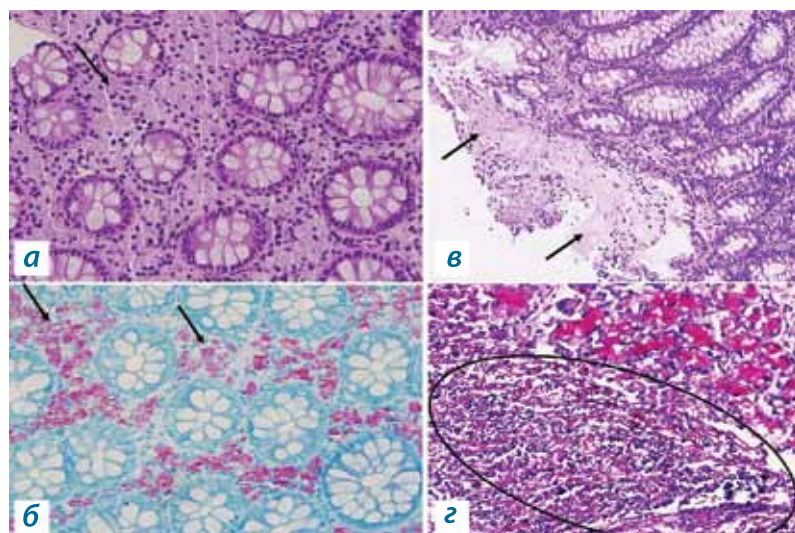


Рис. 13. Группа 1. Сочетанное поражение. Нетуберкулезный микобактериоз МАС и микотическое поражение. Толстая кишка: а) выраженная макрофагальная реакция в собственной пластинке слизистой оболочки при НТМБ МАС (указаны стрелками); б) кислотоустойчивые бактерии в цитоплазме макрофагов (указаны стрелками); в) дефект слизистой оболочки (указан стрелками); г) структуры гриба в области дефекта (обведено овальной рамкой, нитевидные структуры малиново-красного цвета). а, в – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска по Цилю-Нельсену; г – ШИК-реакция. $\times 400$

ВИЧ-ассоциированными оппортунистическими заболеваниями (туберкулез, НТМБ МАС, цитомегаловирусная инфекция, микозы, сочетанные поражения) – 80,9%, со значительным преобладанием туберкулеза (50%).

4) Микроскопические признаки туберкулеза в группе с ВИЧ были крайне «стерты» или отсутствовали. Туберкулезное воспаление при обзорной микроскопии было идентично подострому или гнойному воспалению, с практически полным отсутствием элементов гранулематозного воспаления. Подтверждение этиологии процесса проводилось гистобактериоскопическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим методами. Отмечена нетипичная (редкая) для туберкулеза локализация поражения (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка).

5) Микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями (13,9%), представлены *M. avium complex* (МАС). Отмечено преимущественное поражение органов брюшной полости – брюшины, печени, мезентериальных лимфатических узлов, тонкой и толстой кишки. Общее количество случаев с микобактериальным поражением (туберкулез и НТМБ) составило 63,9%. Микроскопическая картина НТМБ МАС была затруднена вследствие преобладания макрофагального ком-

понента в очагах воспаления, что имело сходство с процессом «неспецифического» характера или гистиоцитарными новообразованиями.

6) В группе биопсий от больных ВИЧ-инфекцией 11,1% морфологически установлено сочетанное инфекционное поражение, вызванное различными видами возбудителей, с преобладанием сочетания туберкулез и цитомегаловирусная инфекция (50% от всех сочетанных поражений). Из инфекций, представляющих спектр сочетанных поражений в целом, также преобладали туберкулез и цитомегаловирусная инфекция.

Заключение

Биопсийный эндоскопический материал, несмотря на его малые размеры и малое количество, крайне информативен при морфологическом исследовании. Спектр инфекционных процессов, выявляемых в биопсийном материале на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, достаточно широк, имеется возможность диагностировать и сочетанные поражения.

Малый размер изучаемого тканевого фрагмента, срочность исследования, невозможность провести повторное эндоскопическое исследование в виду тяжести состояния пациента или отказ больного от манипуляции диктуют необходимость использовать весь арсенал морфологических методов исследования для выявления микроскопических проявлений инфекционного процесса. Без проведения комплексного исследования в большинстве случаев крайне сложно диагностировать ВИЧ-ассоциированные микобактериальные поражения, а также сочетанные инфекционные процессы.

Следует учитывать возможность нетипичной морфологической картины инфекционного заболевания, протекающего в условиях глубокой иммуносупрессии, нехарактерную локализацию изменений и приложить максимум усилий для выявления инфекционного агента. Кроме того, технологические особенности современной обработки эндоскопического материала дают возможность получить патологоанатому необходимую информацию в течение нескольких дней и даже часов, что может быть очень важно при тяжелом состоянии больного и невозможности проведения инструментальных методов исследования.

Литература

1. ВОЗ ВИЧ/СПИД [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/> (Дата обращения 25.06.21).
2. Зими́на В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 299 с.
3. Зими́на В.Н., Васи́льева И.А., Кра́вченко А.В., Зю́зя Ю.Р., Само́йлова А.Г. Диагностика туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 3-10.

4. Зюзя Ю.Р., Зими́на В.Н., Пархоменко Ю.Г., Альварес Фигероа М.В., Долгова Е.А. Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 48-53.
5. Зюзя Ю.Р., Зими́на В.Н., Альварес Фигероа М.В., Пархоменко Ю.Г., Долгова Е.А. Морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов в периферической крови // Архив патологии. – 2014. – № 5. – С. 33-37.
6. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на В.Н., Альварес Фигероа М.В. Морфологическая верификация ВИЧ-ассоциированного микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями *Myc. avium complex* // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015. – № 3. – С. 11-21.
7. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – № 4. – С. 4-14.
8. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции / Ю.Г. Пархоменко, Ю.Р. Зюзя, А.И. Мазус. – М.: Литтерра, 2016. – 168 с.
9. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Патологоанатомическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций. Методические рекомендации. – М.: 4МПРЕСС, 2012. – 80 с.
10. Статистика ВИЧ в мире. [Электронный ресурс]. URL: <https://theworldonly.org/> (Дата обращения 23.06.21).
11. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hivrussia.info/> (Дата обращения 23.06.21).
12. Цинзерлинг В.А., Зюзя Ю.Р., Карев В.Е., Пархоменко Ю.Г. Посмертная и прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезни, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекции). – Практическая медицина, 2021. – 89 с.
13. Цинзерлинг В.А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2009. – № 2. – С. 31-37.
14. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Леонова О.Н. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Архив патологии. – 2010. – № 2. – С. 26-30.
15. ЮНЭЙДС Информационный бюллетень. Глобальная статистика по ВИЧ (Информационный бюллетень 2021 г). Предварительные эпидемиологические оценочные данные ЮНЭЙДС 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.unaids.org/> (Дата обращения 23.06.21).
16. Zinserling V. Infectious pathology of the respiratory tract. – Springer International Publishing, 2021. – 259 p.

Сведения об авторе

Зюзя Юлия Рашидовна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. +7 (916) 550-28-95
 e-mail: zuzaju@mail.ru

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

*Е.Ю. Носова, М.В. Макарова, Ю.Д. Михайлова, М.А. Свириденко, А.А. Хахалина, С.Г. Сафонова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»*

NEW APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND THE DETERMINATION OF THE DRUG SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO ANTIMICROBIAL DRUGS

E.Yu. Nosova, M.V. Makarova, Yu.D. Mikhailova, M.A. Sviridenko, A.A. Khakhalina, S.G. Safonova

Проведено исследование по определению последовательности применения микробиологических и молекулярно-генетических методов в алгоритме ускоренной лабораторной диагностики туберкулеза.

Установлены пороговые значения концентрации ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) в образцах различного диагностического материала для наиболее эффективного использования биочиповой технологии в определении лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Включение в алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза микробиологического теста Sensititre MycoTB, наряду с тест-системой «ТБ-ТЕСТ», позволяет установить количественную характеристику штаммов (уровень чувствительности/устойчивости к широкому спектру АБП) для выбора препаратов и оптимизации проводимого лечения.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, культуральные методы, метод серийных микроразведений, молекулярно-генетические методы, определение лекарственной чувствительности, биочипы, ПЦР в реальном времени

A study was carried out to determine the sequence of application of microbiological and molecular genetic methods in the algorithm for accelerated laboratory diagnosis of tuberculosis. We set threshold values of the concentration of DNA of Mycobacterium tuberculosis (MTB) in various diagnostic samples for the most effective application of microarrays technology in determining the drug susceptibility of MTB to anti-TB drugs.

The inclusion of the Sensititre MycoTB microbiological test in the algorithm for laboratory diagnostics of tuberculosis together with the test-system "TB-TEST" makes it possible to establish the quantitative characterization of strains (the level of susceptibility/resistance to a wide range of antimicrobial agents) for the selection of anti-TB drugs and optimization of the treatment.

Keyword: Mycobacterium tuberculosis, culture methods, serial microdilution method, molecular genetic methods, drug susceptibility testing, microarrays, real-time PCR

Введение

Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости туберкулезом постоянного населения города Москвы в последние годы не только улучшается, но и наметилась тенденция к ее стабилизации [2]. Несмотря на это, эффективная борьба с туберкулезом в значительной мере затруднена с увеличением случаев выявления заболевания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, ШЛУ) к противотуберкулезным препаратам, тенденция роста которого также прослеживается во всем мире, что в свою очередь осложняет течение и исход заболевания. Существенную напряженность в эпидемическую ситуацию в первую очередь вносят мигран-

ты и больные с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез [3]. В связи с этим чрезвычайно важным в современной фтизиатрии является максимально быстрое выявление возбудителя заболевания и определение профиля его лекарственной чувствительности к антибактериальным препаратам.

На сегодняшний день для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ наиболее широко применяются фенотипические методы с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 на жидких питательных средах Middlebrook 7H9 и молекулярно-генетические методы (МГМ).

Молекулярно-генетические технологии во фтизиатрии стали неотъемлемой частью диагностических протоколов

микробиологических лабораторий и играют решающую роль в быстром выявлении ДНК возбудителя туберкулеза и определении его лекарственной чувствительности к химиопрепаратам. Одни тесты используются только для выявления ДНК возбудителя непосредственно в диагностическом материале больного, другие – для одновременного выявления и определения генетических детерминант устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для этих целей главным образом применяют ПЦР в реальном времени (ПЦР-PB), гибридизацию на стрипах или на биочипах. Среди технологий гибридизационного анализа на твердых носителях для практического применения широко используют коммерческие тест-системы на основе гибридизации на ДНК-стрипах, разработанные компанией Hain Lifescience (Германия) и олигонуклеотидные микрочипы (биочипы) (ООО «БИОЧИП – ИМБ», Россия) [4, 13].

Преимуществом отечественных биочипов для определения генетических детерминант устойчивости, по сравнению с тестами гибридизационного анализа на стрипах – GenoType MTBDRplus и GenoTypeMTBDRsl, является то, что с их помощью можно точно определить тип мутаций, как наиболее распространенных, так и редко встречающихся. Это позволяет исключить получение ложноположительных результатов и является важной дополнительной информацией для проведения эпидемиологических исследований в области распространения штаммов с МЛУ и ШЛУ.

Однако чувствительность тестов гибридизационного анализа в значительной степени зависит от количества ДНК в исследуемом диагностическом материале, что ограничивает возможность прежде всего в определении лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ к ПТП. Технология ПЦР-PB значительно упростила решение этой задачи, так как в процессе проведения ПЦР постоянно осуществляется регистрация накапливаемой ДНК возбудителя в исследуемом образце, что позволяет за 1,5–2 часа с высокой чувствительностью и специфичностью определить ее количество в диагностическом материале, необходимое для последующего определения генетических детерминант устойчивости.

Несмотря на быстроту получаемых результатов, их надежность не всегда соответствует приемлемому уровню. Так, получаемые данные лекарственной устойчивости возбудителя с помощью различных молекулярных технологий нередко расходятся как с микробиологическими результатами, так и между собой вследствие разницы в количестве анализируемых генов и мутаций в них, что подрывает к ним доверие клиницистов [5]. С другой стороны, результаты определения ЛЧ МБТ к некоторым ПТП с помощью установленной «критической концентрации» (КК), получаемой различными микробиологическими методами, также могут расходиться [8, 12]. Это связано с тем, во-первых, что процесс развития устойчивости МБТ

опосредован последовательным появлением и накоплением мутаций при селективном воздействии препаратами, который приводит со временем к изменению состава микобактериальной популяции. Следовательно, возникает необходимость периодически корректировать значения КК лекарственных препаратов [1]. Так, КК некоторых препаратов в результате многоцентровых исследований неоднократно корректировались для левофлоксацина, моксифлоксацина, цикloserина, как для плотных, так и для жидких сред (BACTEC™ MGIT™ 960), и рекомендовались экспертами ВОЗ для определения ЛЧ в руководствах [17, 18, 19]. Во-вторых, КК некоторых препаратов может быть близкой к МИК для чувствительных штаммов, что осложняет их разделения от устойчивых [9]. Например, значения МИК этамбутола в некоторых штаммах с мутациями в 306-м кодоне гена *embB* очень близки к КК препарата как на плотных средах, так в Bactec™ MGIT™ 960, что является причиной низкой воспроизводимости результатов тестирования ЛЧ МБТ даже среди референс-лабораторий [15,7,20]. Другой пример связан с рифампицином: изоляты с редкими специфическими мутациями в кодонах 511, 516, 526 и 533 гена *rpoB* могут демонстрировать низкий уровень устойчивости к препарату или даже интерпретироваться как чувствительные в BACTEC™ MGIT™ 960 [14]. Таким образом, определение ЛЧ МБТ к ПТП с помощью одной установленной КК к каждому препарату является качественной характеристикой, разделяющей штаммы МБТ на «чувствительные» и «устойчивые», и, следовательно, не позволяет в полной мере оценить уровень устойчивости МБТ к препаратам, который может варьировать в широких пределах. Напротив, метод серийных микроразведений, в отличие от использования системы BACTEC™ MGIT™ 960, позволяет установить более точное определение ЛЧ по значению МИК в жидкой питательной среде для каждого ПТП, используемого для лечения туберкулеза [6, 10].

Все это определяет необходимость проведения анализа результатов определения лекарственной чувствительности МБТ к ПТП между различными микробиологическими методами и молекулярно-генетическим определением генетических детерминант устойчивости для получения более достоверного результата о степени устойчивости возбудителя, что в свою очередь поможет фтизиатрам в выборе оптимального режима лечения для каждого больного.

Цель исследования

Определение последовательности применения микробиологических и молекулярно-генетических методов в алгоритме ускоренной лабораторной диагностики туберкулеза для более эффективного выявления возбудителя из различного диагностического материала и определения лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Материал и методы исследования

Были изучены 248 образцов респираторного материала (мокрота, бронхиальный секрет), полученного от 180 пациентов, а также 353 штамма МБТ, выделенные от больных, находящихся на лечении в клиниках и филиалах Центра. Предметом исследования являлось внедрение новых методов в алгоритм ускоренной лабораторной диагностики туберкулеза.

Краткое описание методик выделения и определения лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

Деконтаминацию респираторных образцов (мокрота, бронхиальный лаваж, бронхиальный смыв) проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11]. Для люминесцентной микроскопии использовали 30 мкл полученного осадка. В индикаторные пробирки MGIT с жидкой питательной средой *M7H9*, обогащенной ростовыми добавками засеивали по 0,5 мл осадка и культивировали в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton, Dickinson and Company, USA).

Для постановки тестов на ЛЧ использовали субкультуры МБТ, полученные с помощью системы BACTEC™ MGIT™ 960 («возраст» культуры не более 3 дней от момента индикации роста прибором).

В качестве контрольного штамма МБТ использовали стандартный лабораторный штамм *M.tuberculosis* *H₃₇Rv* – ATCC® 25618 (American Type Culture Collection, Bethesda, Md).

Лекарственную чувствительность МБТ к рифампицину (R), изониазиду (H) и этамбутолу (Emb) определяли в жидкой среде *Middlebrook 7H9* с использованием системы Bactec 960 в критических концентрациях 1,0; 0,1 и 4,0 мкг/мл соответственно [16]. Лекарственную чувствительность МБТ к офлоксацину (Ofx), канамицину (Km), амикацину (Am) и капреомицину (Cap) в системе BACTEC™ MGIT™ 960 определяли в критических концентрациях 2,0; 2,5; 1,0 и 2,5 мкг/мл соответственно, к левофлоксацину (Lfx) и моксифлоксацину (Mfx) при критических концентрациях 2,0 и 0,25 мкг/мл [17] и 1,5 и 0,5 мкг/мл соответственно [18].

Определение МИК АБП методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде проводили с использованием тест-системы Sensititre MucotB согласно методике фирмы-производителя [10]. Для оценки значений МИК препаратов, устойчивых в отношении штаммов МБТ, использовали пограничные значения МИК.

Для проведения исследований молекулярно-генетическими методами (МГМ) пробоподготовку осадка деконтаминированного образца материала в объеме 0,5–1,0 мл и культуры МБТ, выделенных в системе BACTEC™ MGIT™ 960, проводили с использованием «Инактивирующего реагента «А» (НПК «СИНТОЛ», Россия).

Для выделения ДНК из осадка диагностического материала и культур МБТ применяли роботизированную станцию

Freedom EVO (TECAN, Швейцария) с использованием набора реагентов «М-Сорб-Туб-автомат-48» (НПК «СИНТОЛ», Россия).

Количественное определение ДНК МБТ в диагностическом материале с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) проводили с использованием набора реагентов «АмплиТуб-РВ» (НПК «СИНТОЛ», Россия) на амплификаторе CFX 96 (BioRad, США).

Проведение ПЦР, гибридизации на биологических микрочипах и регистрацию результатов проводили согласно прилагаемому руководству с использованием набора реагентов к тест-системам «ТБ-БИОЧИП-1», «ТБ-БИОЧИП-2» и «ТБ-ТЕСТ» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия).

Результаты гибридизации на биологических микрочипах регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса для анализа изображений биологических микрочипов «Чипдетектор-01». Интерпретацию результатов осуществляли с помощью программы Imageware («БИОЧИП-ИМБ», Россия).

Статистическая обработка данных

Сбор и обработка информации о диагностическом материале пациента, культурах, результатах микробиологических и молекулярно-генетических исследований осуществлялись с помощью лабораторной информационной системы «АЛИСА» (ЗАО «Фирма Гален»). При расчете характеристик методов и доли совпадений результатов вычислялся 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Для более эффективного использования тест-систем «ТБ-БИОЧИП-1», «ТБ-БИОЧИП-2» и «ТБ-ТЕСТ» в рамках централизованной бактериологической лаборатории необходимо было определить последовательность их применения в алгоритме ускоренной лабораторной диагностики туберкулеза в комплексе с микробиологическими методами. Для этого необходимо было установить пороговые значения концентрации ДНК МБТ в образцах диагностического материала пациентов.

Исследовано 248 образцов респираторного материала (мокрота, бронхиальный секрет), полученных от 180 пациентов. Бактериологические (люминесцентная микроскопия и посев в жидкой среде *Middlebrook 7H9*) и молекулярно-генетические исследования («АмплиТуб-РВ» «ТБ-БИОЧИП-1», «ТБ-БИОЧИП-2», «ТБ-ТЕСТ») выполнялись из одной порции осадка обработанного диагностического материала. Для молекулярно-генетических исследований использовали последнюю порцию осадка.

Из 248 образцов с помощью люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) были обнаружены в 207 (83,5% ДИ 78,3%–87,6%), с помощью ПЦР в реальном времени ДНК МБТ выявлена в 246 (99,2% ДИ 97,1–99,8%) образцах диагностического осадка. Во всех исследуемых образцах был получен рост МБТ в BACTEC™ MGIT™ 960. С помощью «ТБ-

БИОЧИП» и «ТБ-БИОЧИП-2» ДНК МБТ была обнаружена в 242 (97,6% ДИ 94,8–98,9%) образцах, тогда как определить лекарственную чувствительность (генотип) удалось только в 206 (83,1% ДИ 80,1–89,1%) образцах. С помощью «ТБ-ТЕСТ» ДНК МБТ была обнаружена в 209 (84,3% ДИ 79,2–88,3%) образцах, а генотип определен в 188 (75,8% ДИ 70,1–80,7%). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Из 246 образцов с положительным результатом в 45 образцах (18,3%) концентрация ДНК МБТ варьировала от 20 до 100 копий на мл осадка, из которых только в 6 образцах была определена ЛЧ с помощью «ТБ-БИОЧИП» и «ТБ-БИОЧИП-2», тогда как с использованием «ТБ-ТЕСТ» результат ЛЧ получить не удалось из-за малого количества ДНК копий.

В 35 (14,2%) образцах концентрация ДНК МБТ варьировала от 200 до 600 копий на мл осадка, из них в 34 (97,1% ДИ 85,5–99,5%) образцах определена ЛЧ [18] с помощью «ТБ-БИОЧИП» и «ТБ-БИОЧИП-2» и 22 (62,9%) с «ТБ-ТЕСТ».

В 36 (14,7%) образцах ДНК МБТ обнаружена в концентрации от 700 до 1000 копий/мл осадка и в 130 (52,8%) образцах – свыше 1000 копий/мл. Во всех образцах был определен генотип МБТ с помощью «ТБ-БИОЧИП», «ТБ-БИОЧИП-2» и «ТБ-ТЕСТ».

Таким образом, для наиболее эффективного использования биочиповой технологии в определении ЛЧ МБТ к химио-

препаратам было установлено пороговое значение концентрации ДНК МБТ в образце диагностического материала с помощью ПЦР-РВ, которое составило для «ТБ-БИОЧИП» и «ТБ-БИОЧИП-2» от 200 до 400 копий/мл и от 400 копий и выше для «ТБ-ТЕСТ».

В случае обнаружения ДНК МБТ в количестве до 200 копий/мл в образце диагностического материала определение ЛЧ целесообразно проводить в выделенной культуре МБТ с помощью «ТБ-ТЕСТ». Включение в алгоритм этапа количественного определения ДНК МБТ с помощью ПЦР-РВ позволило не только установить наличие возбудителя в диагностическом материале пациента, но и определить последовательность эффективного использования тест-систем гибридизационного анализа на биочипах.

Следующим этапом исследования явилось изучение определения лекарственной чувствительности 353 клинических штаммов МБТ к химиопрепаратам микробиологическими методами с использованием ВАСТЕС™ MGIT™ 960 и Sensititre МусоТВ (МусоТВ) и молекулярно-генетическим методом с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ».

По данным, полученным в системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960, число культур МБТ, которые имели устойчивость к изониазиду и/или рифампицину (МЛУ), составило 316 штаммов (89,0%).

Таблица 1. Определение пороговых значений концентрации ДНК МБТ в образце с помощью тест-системы «АмплиТуб-РВ»

Концентрация ДНК (копии/мл)	Всего образцов	Количество образцов					
		Микроскопия		«ТБ-БИОЧИП», «ТБ-БИОЧИП-2»		«ТБ-ТЕСТ»	
		ЛЮМ-	ЛЮМ+	ДНК МБТ+	генотип	ДНК МБТ+	генотип
отр	2	–	2	–	–	–	–
20	4	3	1	1	–	–	–
30	3	3	–	2	–	–	–
40	3	2	1	3	–	–	–
50	7	4	3	7	1	–	–
60	6	2	4	6	–	–	–
70	2	–	2	2	1	–	–
80	10	4	6	10	3	3	–
90	3	1	2	3	1	1	–
100	7	2	5	7	–	4	–
20-100	45	21	26	41	6	8	–
200	9	2	7	9	8	9	2
300	1	1	–	1	1	1	–
400	14	4	10	14	14	14	11
500	8	3	5	8	8	8	6
600	3	–	3	3	3	3	3
200-600	35	10	25	35	34	35	22
700	5	1	4	5	5	5	5
800	14	3	11	14	14	14	14
900	1	–	1	1	1	1	1
1000	16	1	15	16	16	16	16
700-1000	36	5	31	36	36	36	36
> 1000	130	5	125	130	130	130	130
Всего	248	41 (16,5%)	207 (83,5%)	242 (97,6%)	206 (83,1%)	209 (84,3%)	188 (75,8%)

Таблица 2. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) препаратов с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ в отношении клинических штаммов МБТ (n = 353)

Препарат	МИК (мкг/мл)								
S	МИК	0,25	0,5	1	2*	4	8	16	32
	абс.	4	4	9	15	47	19	18	237
	%	1,1	1,1	2,6	4,3	13,3	5,4	5,1	67,1
H	МИК	0,03	0,06	0,125	0,25*	0,5	1	2	4
	абс.	1	3	–	3	–	–	15	331
	%	0,3	0,8	–	0,8	–	–	4,3	93,8
R	МИК	0,125	0,25	0,5	1*	2	4	8	16
	абс.	8	13	9	6	5	6	4	302
	%	2,3	3,7	2,5	1,7	1,4	1,7	1,1	85,6
E	МИК	0,5	1	2	4*	8	16	32	
	абс.	–	10	28	107	155	48	5	
	%	–	2,8	7,9	30,3	44,0	13,6	1,4	
Rfb	МИК	0,125	0,25	0,5*	1	2	4	8	16
	абс.	37	12	19	24	78	128	51	4
	%	10,5	3,4	5,4	6,8	22,1	36,3	14,4	1,1
Ofx	МИК	0,25	0,5	1	2*	4	8	16	32
	абс.	7	137	76	12	31	51	33	6
	%	2,0	38,8	21,5	3,4	8,8	14,5	9,3	1,7
Mfx	МИК	0,06	0,125	0,25	0,5*	1	2	4	8
	абс.	7	132	81	11	32	50	34	6
	%	2,0	37,4	22,9	3,1	9,1	14,2	9,6	1,7
Km	МИК	0,6	1,25	2,5*	5	10	20	40	
	абс.	4	112	60	76	32	11	58	
	%	1,1	31,7	17,1	21,5	9,1	3,1	16,4	
Am	МИК	0,125	0,25	0,5	1*	2	4	8	16
	абс.	–	18	136	122	15	3	2	57
	%	–	5,2	38,5	34,6	4,2	0,8	0,6	16,1
Eth	МИК	0,3	0,6	1,25	2,5	5*	10	20	40
	абс.	1	24	30	92	85	48	39	34
	%	0,3	6,9	8,5	26,1	24,1	13,4	11,1	9,6
PAS	МИК	0,5	1	2*	4	8	16	32	64
	абс.	204	49	32	36	16	7	4	5
	%	57,8	13,9	9,1	10,2	4,5	2,0	1,1	1,4
Cyc	МИК	2	4	8	16	32*	64	128	256
	абс.	–	7	37	220	86	3	–	–
	%	–	2,0	10,5	62,3	24,4	0,8	–	–

Примечание: * – значение критической концентрации.

Результаты определения чувствительности в Sensititre МусоТВ интерпретировали с применением значений критических концентраций препаратов (мкг/мл), разработанных в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»: для стрептомицина – 2,0; изониазида – 0,25; рифампицина – 1,0; этамбутола – 4,0; рифабутину – 0,5; офлоксацина – 2,0; моксифлоксацина – 0,5; канамицина – 2,5; амикацина – 1,0; ПАСК – 2,0; этионамида – 5,0 и циклосерина – 32,0 мкг/мл.

При сопоставлении результатов в выборку были включены данные для каждого конкретного препарата, полученные двумя культуральными методами – Sensititre МусоТВ и ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (для циклосерина – Sensititre МусоТВ и

метод абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна-Йенсена).

Результаты определения значений МИК препаратов с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ приведены в таблице 2.

Так, в ходе интерпретации полученных значений МИК более 50% штаммов МБТ оценены как: *устойчивые* к S (стрептомицину) – 274 (77,6%), к H (изониазиду) – 346 (98,0%), к R (рифампицину) – 312 (88,4%) и Rfb (рифабутину) – 261 (73,9%); *чувствительные* только к PAS (ПАСК) – 204 (57,8%) штамма; *промежуточные* к E (этамбутолу) – 290 (82,2%), Km (канамицину) – 248 (70,3%), Am (амикацину) – 273 (77,3%), Eth (этионамиду) – 225 (63,7%) и Cyc (циклосерину) – 309 (87,5%).

Примерно поровну распределились штаммы между устойчивыми, чувствительными и промежуточными в отношении Ofx (офлоксацина) – 90 (25%), 144 (40,8%) и 119 (33,7%) соответственно, и моксифлоксацина – 90 (25%), 139 (39,4%) и 124 (35,1%) соответственно.

Далее было проведено сравнительное изучение результатов ЛЧ, полученных с помощью тест-системы Sensititre MycoTB и автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960. Для цикloserина ЛЧ была изучена с применением тест-системы Sensititre MycoTB и метода абсолютных концентраций. Чувствительность к рифабутину в системе BACTEC™ MGIT™ 960 не была изучена из-за отсутствия чистой субстанции препарата.

Для удобства сравнения результатов, полученных с помощью Sensititre MycoTB, классифицировали как чувствительные или устойчивые. Группа промежуточных штаммов была объединена с группой чувствительных или устойчивых в зависимости от значений МИК. Если МИК препарата была менее или равна критическим концентрациям, штамм МБТ считался чувствительным; если МИК препарата была более критических концентраций, штамм МБТ считался устойчивым. Результаты представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ результатов определения ЛЧ 353 клинических штаммов МБТ показал высокий процент совпадения в отношении S – 94,3% (ДИ 91,4%–96,3%), H – 99,7% (ДИ 98,4–99,9%), R – 98,0% (ДИ 96,0–99,0%), Ofx – 98,7% (ДИ 96,6–99,5%), Mfx – 94,4% (ДИ 91,2–96,5%), Km – 94,4% (ДИ 91,2–96,5%), Am – 95,4% (ДИ 92,7–97,2%) и Cys – 98,9% (ДИ 97,1–99,6%). Наименьший процент совпадений получен для Pas 87,1% (ДИ 82,8–90,4%), E – 75,4% (ДИ 70,6–79,6%) и крайне низкий для Eth – 56,2% (ДИ 50,9–61,3%).

С помощью «ТБ-ТЕСТ» в исследуемых штаммах определяли генетические детерминанты устойчивости к трем препаратам первого ряда – R, H, E и двум группам препаратов второго ряда – фторхинолонам (Ofx, Mfx) и инъекционным препаратам (Km, Am). Средняя корреляция между Bactec™ 960, Sensititre MycoTB и «ТБ-ТЕСТ» составила около 94% с учетом штаммов, входящих в «промежуточную» область чувствительности/устойчивости («условное совпадение»). Исследование показало, что «условное совпадение» между «ТБ-ТЕСТ» и Sensititre MycoTB, по сравнению с BACTEC™ MGIT™ 960, существенно выше для этambutола – 95,3% и 81,5% соответственно, в меньшей степени для рифампицина – 98,1% и 96,0%, для канамицина – 99,2% и 92,3%, для амикацина – 99,8% и 95,9%, офлоксацина – 99,1% и 97,5%, сопоставимо при КК = 0,25 мкг/мл для моксифлоксацина – 98,3% и 98,9% и изониазида – 99,8%.

Наибольшая доля штаммов с «промежуточной» чувствительностью/устойчивостью, детерминированная мутациями в генах мишенях действия препарата, составила для устойчивых или чувствительных штаммов МБТ в системе BACTEC™ MGIT™ 960

Таблица 3. Сравнительный анализ результатов определения лекарственной чувствительности МБТ

Препараты / Результаты ЛЧ различными методами				Число штаммов
S		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	318	17	335
	чув.	3	15	18
Всего		321	32	353
H		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	346	1	347
	чув.	0	6	6
Всего		346	7	353
R		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	315	5	320
	чув.	2	31	33
Всего		317	36	353
E		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	165	44	209
	чув.	43	101	144
Всего		208	145	353
Ofx		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	100	1	101
	чув.	3	198	201
Всего		103	199	302
Mfx		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	88	1	89
	чув.	16	197	213
Всего		104	198	302
Km		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	148	12	160
	чув.	5	137	142
Всего		153	149	302
Am		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	72	11	83
	чув.	5	262	267
Всего		77	273	350
Eth		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	108	142	250
	чув.	11	88	99
Всего		119	230	349
PAS		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	53	32	85
	чув.	7	210	217
Всего		60	242	302
Cys		Sensititre MycoTB		Всего
		уст.	чув.	
BACTEC	уст.	1	2	3
	чув.	2	348	350
Всего		3	350	353

к этамбутолу 88,0%, канамицину – 41,6% (за счет мутаций в промоторной области гена *eis*), офлоксацину – 39,7% (за счет замен в генах *gyrB* и *gyrA* – A90V, D94A, G88A, D94V, A74S), рифампицину – 9,4% (за счет мутаций N526N/C, D516Y/G, L533P, L511P). Наименьшая доля устойчивых штаммов МБТ определена в BASTEC™ MGIT™ 960 к амикацину в 6,3% и изониазиду в 3,2%.

Кроме того, в исследовании было установлено, что для качественного определения ЛЧ МБТ к моксифлоксацину снижение критической концентрации препарата в BASTEC™ MGIT™ 960 с 0,5 мкг/мл до 0,25 мкг/мл является обоснованным. Показано уменьшение количества штаммов МБТ с «промежуточной» степенью чувствительности/устойчивости с 45,4% при КК = 0,5 мкг/мл до 31,1% при КК = 0,25 мкг/мл главным образом за счет замен мутаций A90V и D94A, что подтверждено расчетом «условного» совпадения между тремя методами, составившего 97,8%.

Заключение

Лабораторная диагностика туберкулеза, основанная на комплексном применении культуральных и молекулярно-генетических методов, позволяет в сроки от 2,5 часа до трех дней не только обнаружить МБТ в исследуемом материале, но и установить в генах возбудителя наличие мутаций, обуславливающих множественную и широкую лекарственную устойчивость (МЛУ, ШЛУ).

Последовательное применение тест-систем гибридизационного анализа на биочипах («ТБ-БИОЧИП-1», «ТБ-БИОЧИП-2» и «ТБ-ТЕСТ») в алгоритме ускоренной лабораторной диагностики туберкулеза позволяет наиболее эффективно их применять для определения лекарственной чувствительности МБТ к антибактериальным препаратам как в диагностическом материале, так и культурах. Определения ЛЧ МБТ к ПТП только основного ряда с использованием автоматизированной системы BASTEC™ MGIT™ 960 целесообразно проводить для культур, у которых молекулярно-генетическими методами были выявлены чувствительные генотипы к R и H, а одновременное определение ЛЧ МБТ к препаратам основного и резервного ряда – в случае, когда молекулярно-генетическими методами были определены генотипы, резистентные к H и/или R.

При выявлении штаммов МБТ с МЛУ (ШЛУ) необходимо устанавливать степень лекарственной устойчивости как к препаратам основного, так и резервного ряда с помощью молекулярно-генетического и культурального метода микро-разведений. Включение в алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза микробиологического теста Sensititre MycoTB наряду с тест-системой «ТБ-ТЕСТ» позволит установить количественную характеристику штаммов (определить уровень чувствительности/устойчивости к широкому спектру АБП) для выбора препаратов и оптимизации проводимого лечения.

Литература

1. Бастиян И. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (перевод с англ.) // Под ред. Ф. Порталс. – «Медицина и жизнь», 2003. – 368 с.
2. Богородская Е.М. Организация противотуберкулезной работы в городе Москве // Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2019 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2020. – С. 16-25.
3. 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, 2019 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ. – 2020. – Гл. 5. – С. 101-112.
4. Мирзабеков, А.Д. Биочипы в биологии и медицине XXI века // Вестник РАН. – 2003. – Т. 73. – № 5. – С. 412.
5. Носова Е.Ю., Михайлова Ю.Д., Перетоккина И.В., Исакова А.А., Макарова М.В., Сафонова С.Г. Ускоренные методы определения устойчивости *M.tuberculosis* к химиопрепаратам. Надежность получаемых результатов. Материалы XI съезда фтизиатров России, 30 мая – 1 июня 2019, г. Владикавказ // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 6. – С. 64-65.
6. Abuali M., Katariwala R., LaBombardi V. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 31. – N. 5. – P. 835-839.
7. Angra P.K. Performance of tuberculosis drug susceptibility testing in U.S. laboratories from 1994 to 2008 / P.K. Angra, T.H. Taylor, M.F. Iademarco, B. Metchock, J.R. Astles, J.C. Ridderhof // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – P. 1233-1239.
8. Banu S., Rahman M. M., Khan M., Ferdous S., Ahmed S., Gratz J., Stroup S., Pholwat S., Heysell S.K., Houptb E.R. Discordance across several methods for drug susceptibility testing of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a single laboratory // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – N. 1. – P. 156-163.
9. Gangadharam P.R., Pratt F.P., Perumal V.K., Iseman M.D. The effects of exposure time, drug concentration and temperature on the activity of ethambutol versus *Mycobacterium tuberculosis* // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 141. – P. 1478-1482.
10. Hall L., Jude K.P., Clark S.L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB Plate for Susceptibility Testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against First- and Second-Line Agents // J.Clin.Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – N. 11. – P. 3732-3734.
11. Kent, T.K. Public health mycobacteriology. A guide for the level III laboratory / T.K. Kent, G.P. Kubica // CDC, Atlanta. – 1985. – 150p.
12. Kim S.J. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 564-69.
13. Miotto P., Piana F., Cirillo D.M., Migliori G.B. Genotype MTBDRplus: a Further step toward rapid identification of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46. – P. 393-94.
14. Rigouts, L. Rifampin Resistance Missed in Automated Liquid Culture System for *Mycobacterium tuberculosis* Isolates with Specific *rpoB* Mutations / L. Rigouts, M. Gumusboga, W. Bram de Rijk, E. Nduwamahoro, C. Uwizye, B. de Jong, A. Van Deun // J. Clinical Microbiol. – 2013. – Vol. 51. – N. 8. – P. 2641-2645.

15. Schön, T. Evaluation of wild-type MIC distributions as a tool for determination of clinical breakpoints for *Mycobacterium tuberculosis* / T. Schön, P. Juréen, C.G. Giske, E. Chryssanthou, E. Sturegård, J. Werngren, G. Kahlmeter, S.E. Hoffner, K.A. Angeby // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol. 64. – P. 786-793.
16. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S., Alexander H. et al. MGIT TM Procedure Manual for BACTECTM MGITTM 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT). *Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) culture and drug susceptibility demonstration projects* – 2007. Foundation for Innovative New Diagnostics, 2006. – 89 p.
17. WHO. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. Geneva, Switzerland: WHO, 2008. WHO/HTM/TB/2008.392.
18. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Chapter 3. Laboratory // Geneva: WHO. – 2014. – P. 39-60.
19. WHO. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018.5. – Geneva: WHO, 2018.
[Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2018/concentrations-drug-susceptibility-testing-TB/en/> (Дата обращения 09.12.2019).
20. Zhang, Z. Ethambutol Resistance as Determined by Broth Dilution Method Correlates Better than Sequencing Results with *embB* Mutations in Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates / Z. Zhang, Y. Wang, Y. Pang, K.M. Kam // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – N. 2. – P. 638-641.

Сведения об авторах

Носова Елена Юрьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский 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, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: Rna68@rambler.ru

Михайлова Юлия Дмитриевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат 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: Juliaisaeva81@rambler.ru

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

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

Тел.: 8 (499) 268-08-76, тел./факс 8 (499) 785-20-82

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

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

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

Тел. 8 (916) 688-98-25, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: makarova75@yandex.ru

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

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

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

e-mail: Dna77@mail.ru

Хахалина Анастасия Александровна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат 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: nastec@bk.ru

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

А.П. Рахвалов^{1,2}, Л.Д. Стецюк^{1,2}, М.В. Синицын¹, Е.М. Богородская^{1,3}

FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19 PNEUMONIA IN PATIENTS WITH HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTION

A.P. Rakhvalov, L.D. Stetsyuk, M.V. Sinitsyn, E.M. Bogorodskaya

В статье представлены рентгенологические и клинико-лабораторные данные 85 больных COVID-19 пневмонией и коинфекцией ВИЧ/туберкулез, находившихся на лечении в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы» в 2020 году.

Проведен сравнительный анализ рентгенологических изменений поражения легких при COVID-19 пневмонии у данных больных в зависимости от результатов ПЦР-диагностики, иммунного статуса, уровня IgM и IgG.

Положительный тест методом ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2 установлен в 81,2%. Определяются слабо выраженные рентгенологические признаки COVID-19 пневмонии у больных с сочетанной ВИЧ/туберкулезной инфекцией. Выявляемость COVID-19 пневмонии, по данным МСКТ, составила 48,2%, с преобладанием КТ-1 и КТ-2 – 30,59% и 12,94%, и отсутствием признаков КТ-4. Существенных различий от уровня CD4⁺ лимфоцитов (M = 78 кл/мм3) от выраженности рентгенологических проявлений не выявлено, что не позволяет однозначно делать выводы о роли уровня иммунного статуса и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: COVID-19, ВИЧ, туберкулез

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2, с начала 2020 года вызвала значительные медицинские, социальные, экономические и политические проблемы во всем мире. Для борьбы с этой опасной инфекцией потребовалось не только ввести ограничительные меры, но и быстро разработать наиболее точные методы выявления, диагностики и способы лечения. Заболевание протекает наиболее тяжело у лиц пожилого возраста, а также при наличии сопутствующих заболеваний.

Люди, живущие с ВИЧ-инфекцией и имеющие иммуносупрессию, имеют достаточно высокий риск осложненного течения любых инфекционных заболеваний, в том числе и COVID-19. По оценкам ВОЗ, по состоянию на конец 2019 года в

The article presents X-ray and clinical and laboratory data of 85 patients with COVID-19 pneumonia and combined HIV / tuberculosis infection who were treated at Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Government Health Department are described in 2020.

A comparative analysis of radiological changes in lung lesions in COVID-19 pneumonia in these patients was carried out, depending on the results of PCR diagnostics, immune status, IgM and IgG levels.

A positive PCR test for the detection of SARS-CoV-2 RNA established in 81.2%. Weakly expressed radiological signs of COVID-19 pneumonia are determined in patients with combined HIV / tuberculosis infection. The detection rate of COVID-19 pneumonia according to MSCT was 48.2%, with a predominance of CT-1 and CT-2 – 30.59% and 12.94%, and absence of CT-4. There were no significant differences between the level of CD4⁺ lymphocytes (M = 78 cl/mm3) and the severity of radiological manifestations, which does not allow us to draw unambiguous conclusions about the role of the level of immune status and requires further study.

Key words: COVID-19, HIV, tuberculosis

мире насчитывалось 38 миллионов человек, живущих с ВИЧ-инфекцией. Почти миллион ВИЧ-инфицированных по всему миру ежегодно заболевают туберкулезом, это заболевание является основной причиной смерти людей, живущих с ВИЧ [22]. В России к концу 2020 года число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составило около 1,5 млн, включая более 1 млн проживающих в настоящее время. Показатель заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированного населения крайне высок и составляет 1227,6 на 100 тыс. чел. [6].

По данным исследования по распространенности коронавирусной инфекции среди ВИЧ-инфицированных, 87,5% людей, живущих с ВИЧ, сообщали о наличии у них туберкулеза или иной сопутствующей патологии, которая могла осложнить и затруднить диагностику заболевания COVID-19 [3].

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

² ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва.

Как и при туберкулезе, при новой коронавирусной инфекции главным органом-мишенью являются легкие. Туберкулез распространен в густонаселенных городах и районах, что повышает риск заражения новой коронавирусной инфекцией больных туберкулезом, особенно в мегаполисах, к которым относится Москва [5]. Туберкулез и в большей степени коинфекция ВИЧ/туберкулез увеличивают риск тяжелого течения COVID-19, летального исхода, удлиняют сроки выздоровления [2], в связи с этим представляется очень важной ранняя диагностика сочетанной инфекции.

Основными методами диагностики новой коронавирусной инфекции является полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени на РНК вируса в мазках из носо- и ротоглотки, лучевые методы диагностики (КТ и рентгенологическая визуализация). КТ имеет высокую чувствительность в выявлении и оценке динамики изменений в легких, характерных для COVID-19. Применение КТ целесообразно для первичной оценки состояния ОГК у пациентов с тяжелыми прогрессирующими формами заболевания, а также для дифференциальной диагностики выявленных изменений и оценки динамики процесса. КТ позволяет выявить характерные изменения в легких у пациентов с COVID-19 еще до появления положительных лабораторных тестов на инфекцию [4]. В настоящее время работ, посвященных лучевой визуализации легочной патологии, вызываемой новой коронавирусной инфекцией у больных туберкулезом и коинфекцией ВИЧ/туберкулез, немного, и они не отображают все аспекты частоты и характера рентгенологической семиотики у данных пациентов [12].

Неизвестны особенности клинико-рентгенологической картины, закономерности прогрессирования и/или инволюции КТ-семиотики коронавирусной инфекции у этих пациентов в зависимости от уровня иммуносупрессии, которые позволили бы быстро и эффективно устанавливать диагноз, оценивать течение и прогноз заболевания.

Все перечисленное обуславливает необходимость системного анализа и оценки значимости КТ-признаков в диагностике новой коронавирусной инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов, больных туберкулезом.

Цель исследования

Провести анализ клинико-лабораторных и лучевых данных COVID-19 у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ.

Материалы и методы исследования

С марта 2020 года в Москве был перепрофилирован ряд медицинских учреждений для борьбы с COVID-19. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» стало одним из первых оказывать медицинскую помощь пациентам с коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Для этого были развернуты специализированные

койки на базе фтизиатрического, хирургического отделений и отделения анестезиологии и реанимации.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации и МСКТ-исследований 85 пациентов, направленных в Клинику № 2 «ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19 в сочетании с коинфекцией ВИЧ/ТБ» за период с апреля 2020 по январь 2021 года.

По гендерному признаку преобладали мужчины – 67% ($n = 57$). Медиана по возрасту составила 40 лет, по сроку пребывания – 21 койко-день, $CD4^+$ – 78 кл/мм³.

Все пациенты были разделены на 3 группы больных в зависимости от уровня $CD4^+$ -лимфоцитов, согласно клинико-иммунологической классификации ВИЧ-инфекции, с расширенным перечнем критериев диагностики СПИДа у взрослых и подростков (CDC, 1993 г.). В первую (А) группу вошли пациенты с иммунным статусом $CD4^+$ менее 200 клеток/мм³ – 69 человек, во вторую (Б) – от 200 до 499 клеток/мм³ – 11 человек, в третью (В) – 500 и более клеток/мм³ – 5 пациентов.

Все пациенты обследованы в соответствии с общепринятой практикой, включая МСКТ ОГК и анализ мазка из носоглотки и ротоглотки методом ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2.

Собраны демографические данные, основные клинические симптомы, наиболее значимые лабораторные (уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, СОЭ, СРБ) и иные показатели (температура тела, сатурация кислорода, кровь на nCov IgM, nCov IgG, эпидемиологический анамнез (возможный контакт с больными новой коронавирусной инфекцией)).

Исследования органов грудной клетки выполняли на компьютерном томографе Toshiba Aquilion Prime, расположенном в «красной зоне», в нативном режиме, в положении лежа на спине, по рекомендованным параметрам сканирования для пациентов со средними антропометрическими показателями (рост 170 см, вес 70 кг): вольтаж 120 кВ, автоматическая настройка силы тока, область сканирования 350 мм, толщина среза $\leq 1,5$ мм. Также оценивали в системе ЕРИС результаты обследования вновь поступивших пациентов с давностью КТ-обследования не более 3 суток.

Оценивали основные и дополнительные КТ симптомы COVID-19 пневмонии – распространенность, локализация, тип поражения, заинтересованность внутригрудных лимфоузлов и висцеральной плевры, признаки ТЭЛА и пневмоторакс.

Все КТ-исследования интерпретированы пятью врачами-рентгенологами со стажем работы более 5 лет, прошедшими специальный курс обучения по КТ грудной клетки при COVID-19 и оценивались в соответствии с международными рекомендациями по формированию стандартизированных заключений КТ легких в условиях COVID-19.

Для оценки результатов КТ-исследований использовали полуколичественную шкалу КТ 0–4 [4, 18].

Результаты исследования

При сборе эпидемиологического анамнеза контакт с больными COVID-19 установлен у 19 пациентов (22,3%). Жалобы предъявляли 82,3% ($n = 70$), среди которых преобладали слабость и недомогание – 94,2% ($n = 66$). Субфебрильная и фебрильная лихорадка отмечена в 21,1% и 28,2% соответственно. Давность установления диагноза ВИЧ-инфекции была от 6 месяцев до 21 года ($M = 5$ лет), регулярно наблюдались в СПИД-центре и получали АРТ 49,4% и 37,6% пациентов соответственно (табл. 1).

Подтвержденная туберкулезная инфекция была у 83 (97,6%), в 2 (2,4%) случаях было подозрение на туберкулез органов дыхания (табл. 2).

Таблица 1. Эпидемиологические и клинические данные пациентов

	$n = 85$		
	абс.	%	медиана
Возможный контакт с COVID-19	19	22,3	
Тяжесть состояния:			
удовлетворительное	17	20,0	
средней степени тяжести	50	58,8	
тяжелое	18	21,1	
Клинические симптомы	70	82,3	
Кашель	27	38,5	
Одышка	26	37,1	
Слабость	66	94,2	
Субфебрилитет (37-38 °C)	18	21,1	
Лихорадка (>38 °C)	24	28,2	
Давность ВИЧ-инфекции	6,6 ± 6,3		5
Уровень CD4 ⁺ (кл/мм ³)	141,3 ± 191,9		78
ДУ «СПИД-центр»	42	49,4	
Прием АРТ	32	37,6	

Таблица 2. Формы туберкулеза у больных ВИЧ/COVID-19 ($n = 85$)

Формы туберкулеза	Количество больных	
	абс.	%
Генерализованный туберкулез	38	44,7
Туберкулез органов дыхания	81	95,3
Подозрение на туберкулезную инфекцию	2	2,35
Очаговый туберкулез	3	3,7
Инфильтративный туберкулез	24	29,6
Диссеминированный туберкулез легких	46	56,8
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	3	3,7
Цирротический туберкулез	–	–
Туберкулезный плеврит	14	17,2
Туберкулез трахеи и бронхов	–	–
Милиарный туберкулез	2	2,5
Туберкулома	1	1,2
Туберкулез ВГЛУ	28	32,9
Туберкулез органов брюшной полости	25	29,4
Туберкулез мочеполовой системы	3	3,5
МБТ+	45	52,9

При проведении МСКТ органов дыхания паттерн COVID-19 пневмонии выявлен в 48,2% ($n = 41$). Преобладали проявления легкой и средней степени тяжести – 26 (30,59%) и 11 (12,94%), крайне тяжелая степень (КТ-4) не выявлена ни у одного пациента.

Проведенный анализ мазка из носоглотки и ротоглотки методом ПЦР на COVID-19 показал положительный результат в 69 (81,2%) случаях.

При сравнительном анализе основных демографических, клинических и рентгенологических данных в зависимости от результатов ПЦР-диагностики получены следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией в зависимости от результатов ПЦР на SARS-CoV-2

	Количество больных			
	ПЦР+		ПЦР-	
	абс.	%	абс.	%
	69	81,2	16	18,8
Мужчины	41	59,4	16	100,0
Женщины	28	40,6	–	–
Возраст	$M = 40$		$M = 40$	
Контакт с COVID-19	16	23,2	3	18,8
Тяжесть состояния:				
удовлетворительное	12	17,4	5	31,3
средней степени тяжести	40	60,0	10	62,5
тяжелое	17	24,6	1	6,3
Симптомы	56	81,2	14	87,5
Уровень CD4 ⁺ (кл/мм ³)	$M = 78$		$M = 117$	
ДУ СПИД-Центр	33	47,8	9	56,3
Прием АРТ	25	36,2	7	43,8
КТ-0	39	56,5	5	31,3
КТ-1	19	27,5	7	43,8
КТ-2	8	11,6	3	18,8
КТ-3	3	4,4	1	6,3
КТ-4	–	–	–	–

Таблица 4. IgM и IgG при различных степенях поражения легких у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез (средние значения)

	Степень поражения легких			
	КТ-0 ($n = 44$)	КТ-1 ($n = 26$)	КТ-2 ($n = 11$)	КТ-3 ($n = 4$)
IgM	$M = 0,32$	$M = 0,61$	$M = 0,34$	$M = 2,54$
IgG	$M = 3,42$	$M = 3,31$	$M = 2,1$	$M = 88,3$

Таблица 5. Поражения легких при COVID-19 пневмонии по данным КТ при различном иммунном статусе у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез

Степень поражения легких	Группа пациентов					
	А, $n = 69$		Б, $n = 11$		В, $n = 5$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
КТ-0	36	52,2	5	45,5	3	60,0
КТ-1	21	30,4	3	27,3	2	40,0
КТ-2	9	13,0	2	18,2	0	0,0
КТ-3	3	4,4	1	9,1	0	0,0

У лиц с положительным тестом ПЦР на SARS-CoV-2 определяли более низкий уровень CD4⁺ и менее выраженные КТ-симптомы проявления вирусной пневмонии по данным МСКТ обследования. При сопоставлении данных уровня IgM и IgG с выраженностью проявлений паттернов COVID-19 пневмонии отмечено отсутствие высокого титра иммуноглобулинов при стадии КТ-0 – КТ-2 и увеличение при КТ-4 (табл. 4).

При анализе проявлений КТ признаков COVID-19 пневмонии от уровня CD4⁺ лимфоцитов существенных различий не выявлено. Следует отметить отсутствие КТ-2 и КТ-3 проявлений у лиц без выраженной иммуносупрессии (группа «В») (табл. 5).

При оценке рентгенологических изменений (табл. 6) выявлено следующее. Симптом «матового стекла» наблюдали у всех пациентов (100%) с вирусной пневмонией, наиболее часто отмечали поражение периферических отделов легочной паренхимы – в 73,1% наблюдений, двусторонние изменения были у 60,9% пациентов. Участки «матового стекла» имели преимущественно размытые контуры у 80,4%. Патологические изменения, связанные с COVID-19 пневмонией, носили диффузный характер (39%) или располагались в нижних отделах (48,7%). В количественном отношении отмечено преобладание единичных участков по типу «матового стекла»

Таблица 6. Выраженность КТ паттернов COVID-19 пневмонии при различных степенях поражения легких у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез

	КТ-1 (n = 26)		КТ-2 (n = 11)		КТ-3 (n = 4)		Всего (n = 41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основные паттерны								
«Матовое стекло»:	26	100	11	100	4	100	41	100
в т.ч. двустороннее	11	42,3	10	90,9	4	100	25	60,9
диффузное	2	7,6	2	18,1	4	100	8	19,5
центральное	2	7,6	1	9	0		3	7,3
периферическое	22	84,6	8	72,7	0		30	73,1
Контуры «матового стекла»								
Размытые	21	80,7	10	90,9	2	50	33	80,4
Четкие	5	19,2	1	9	2	50	8	19,5
Локализация «матового стекла»								
Диффузное	3	11,5	9	81,8	4	100	16	39
Верхние отделы	5	19,2	0	0,0	0	0,0	5	12,1
Нижние отделы	18	69,2	2	18,1	0	0,0	20	48,7
Количество участков «матового стекла»								
Единичные (1-5)	21	80,7	2	18,	4	100	27	65,8
Множественные (> 5)	5	19,2	9	81,8	0	0,0	14	34,1
Размеры участков «матового стекла»								
0-10 мм	10	38,4	2	18,1	0	0,0	12	29,2
10-30 мм	11	42,3	7	63,6	0	0,0	18	43,9
Более 30 мм	5	19,2	2	18,1	4	100	11	26,8
Характер расположения участков «матового стекла»								
Отдельно расположенные	19	73	3	27,2	4	100	26	63,4
Сливные	7	26,9	8	72,7	0		15	36,5
Консолидация	9	34,6	6	54,5	2	50	17	41,4
Ретикулярные изменения	17	65,3	11	100	4	100	32	78
Дополнительные паттерны								
Выпот плевральный	4	15,3	4	36,3	1	25	9	21,9
Двусторонний	2	50	1	25	1	25	4	9,7
Симптом воздушной бронхографии	13	50	9	81,8	2	50	24	58,5
Вакуоли в участках «матового стекла»	6	23	8	72,7	3	75	17	41,4
Расширение сосудов	12	46,1	9	81,8	1	25	22	53,6
Дилатация бронхов	5	19,2	7	63,6	1	25	13	31,7
Интактная полоска легочной ткани в субплевральных отделах (sparing)	1	3,8	7	63,6	1	25	9	21,9
Внутригрудная лимфаденопатия	9	34,6	6	54,5	–	–	15	36,5
Перикардиальный выпот	–	–	2	18,1	–	–	2	4,8
Пневмоторакс	–	–	–	–	–	–	–	–
ТЭЛА	–	–	–	–	–	–	–	–

в количестве не более 5 участков – 65,8%, размерами от 10 до 30 мм – 43,9% и преимущественно отдельно расположенные – 63,4%. Ретикулярные изменения определяли у 78% пациентов, консолидацию легочной ткани – у 41,4%.

Среди дополнительных рентгенологических симптомов наиболее часто встречались симптом воздушной бронхографии – 58,5% и симптом расширения сосудов – 53,6%. Остальные симптомы наблюдали в менее 45% случаев. Случаи пневмоторакса и ТЭЛА не были визуализированы ни в одном случае.

Также отмечали симптомы, характерные для COVID-19 и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза: лимфаденопатия встре-

чалась у 36% больных, плевральный выпот – у 21,9%, жидкость в перикарде – у 4,8%.

Особенности проявления COVID-19 у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией продемонстрированы в клинических наблюдениях.

Обсуждение результатов

Трудности оценки КТ-признаков коронавирусной пневмонии были связаны с наличием у больных изменений туберкулезного характера и часто нетипичных, обусловленных наличием сочетанной ВИЧ-инфекции. Для окончательной

Клиническое наблюдение 1

Вирусная пневмония, выявленная при МСКТ и не подтвержденная ПЦР.

Пациент С., 63 лет. ВИЧ-инфекция выявлена в 2015 году, на учете в МГЦ «СПИД» состоит, АРТ была прервана, в настоящее время возобновлена.

Туберкулезом легких заболел в 1980 году, лечился с эффектом, в 2020 году рецидив процесса. Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого. МБТ-. Получал противотуберкулезную терапию, АРТ. Иммунный статус на момент поступления: $CD4^+$ 78 кл/мм³.

При проведении планового МСКТ исследования ОГК от 25.12.2020 г. выявлена картина двусторонней вирусной пневмонии, КТ-1, легкая степень, высокая вероятность (рис. 1а). Мазок из ротоглотки и носоглотки на РНК SARS-CoV-2 отрицательный. Для дальнейшего лечения тройной сочетанной инфекцией COVID-19/ВИЧ/ТБ переведен в COVID-отделение Клиники № 2 Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом.

При поступлении предъявлял жалобы на выраженную слабость, частый сухой кашель, отсутствие обоняния и вкуса, ранее отмечал фебрильную лихорадку в течение 1 недели. Состояние средней тяжести за счет интоксикации на фоне

основного заболевания. Сознание ясное. Астенического телосложения, пониженного питания (ИМТ: 19 кг/м²).

Дыхание нормальное, ЧДД 18 /мин, ритм дыхания регулярный, SPO₂: 98%. Характер дыхания жесткий, хрипов нет. АД – 130/80 мм. рт. ст., ЧСС: 90 /мин; Пульс: 90 /мин. Ритм сердца не нарушен, тоны сердца глухие.

Клинический диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны). ВИЧ-инфекция, стадия IVB, фаза прогрессирования на фоне АРТ. Инфильтративный туберкулез обоих легких.

С первых суток развернута комплексная антиковидная терапия в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России и протоколом ведения больных COVID-19, утвержденным ДЗМ [4]. Больной также получал противотуберкулезную терапию и АРТ.

Дважды выполнено ПЦР-исследование на 8-й и 12-й день от момента выявления – результат отрицательный.

По данным рентгенологического обследования от 03.01.2021 г. (рис. 1б), в легких отмечена выраженная положительная динамика в виде значительного рассасывания ранее определявшегося участка «матового стекла».



Рис. 1. Пациент С. КТ ОГК в аксиальной проекции, нативное исследование:

а) от 25.12.2020 г., б) от 03.01.2021 г.

В язычковых сегментах визуализируется субплевральный участок по типу «матового стекла» с прослеживаемым бронхосудистым рисунком, слабовыраженными ретикулярными изменениями и положительным симптомом вакуоли. На фоне этиотропного и патогенетического лечения на 9-й день отмечается выраженный регресс патологических изменений с сохранением ограниченного резидуального уплотнения и небольших ретикулярных изменений

Клиническое наблюдение 2

Вирусная пневмония, выявленная при МСКТ, верифицирована с помощью ПЦР на РНК SARS-CoV-2.

Пациент К., 42 лет. ВИЧ-инфекция с 2018 года. На учете в МГЦ «СПИД-центр» не состоит. АРТ не получает. Иммунный статус на момент поступления: CD4⁺ лимфоцитов – 16 кл/мм³. Ранее туберкулезом не болел, туберкулезный контакт отрицает. Ухудшение общего самочувствия около 2 недель назад в виде кашля, озноба, повышение температуры тела, по скорой помощи доставлен в городскую больницу, где впервые был заподозрен туберкулез органов дыхания, и больной переведен в туберкулезную больницу (рис. 2а). При поступлении получен положительный мазок на РНК SARS-CoV-2, для дальнейшего лечения направлен в COVID-отделение.

Предъявлял жалобы на слабость, сухой кашель. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Астенического телосложения, пониженного питания (ИМТ: 20,7 кг/м²). Дыхание ослабленное, хрипов нет. ЧДД: 17 /мин. SPO2: 97%.



АД 120/80 мм. рт. ст. Установлен клинический диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов). ВИЧ-инфекция, IVБ стадия, прогрессирование вне АРТ. Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ+.

Развернута комплексная специфическая противовирусная и противотуберкулезная терапия в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России и протоколом ведения больных COVID-19, утвержденным ДЗМ [4].

Негативация мазков достигнута на 21-е сутки. По данным рентгенологического обследования, в легких отмечена разнонаправленная динамика в виде значительного рассасывания ранее определявшегося участка «матового стекла» и нарастания инфильтративно-деструктивных изменений туберкулезного поражения легких (рис. 2б). Продолжено лечение в условиях противотуберкулезного стационара.



Рис. 2. Пациент К. КТ ОГК в аксиальной проекции, нативное исследование:

а) от 27.01.2020 г. и б) от 18.02.2021 г.

В С₆ правого легкого определяется зона «матового стекла» с сохранением бронхососудистого рисунка и локального расширения мелких сосудов в структуре уплотнения. В контралатеральном легком визуализируется участок прикорневой консолидации, с перибронховаскулярным распространением и округлое уплотнение с наличием деструкции. На фоне терапии определяется разнонаправленная рентгенологическая динамика в виде репрессирования проявлений вирусной пневмонии в правом легком и прогрессирования туберкулезного поражения в левом легком.

постановки диагноза учитывали весь спектр имеющихся данных, включая клинические, лабораторные и лучевые.

Безусловно, компьютерная томография играет центральную роль в диагностике, оценке тяжести поражения и течения COVID-19 ассоциированных пневмоний [21].

КТ симптомы новой коронавирусной инфекции достаточно вариабельны. Их можно разделить на основные: симптом «матового стекла», симптом консолидации и/или ретикулярных изменений [7, 17, 19, 20], и дополнительные: интактная полоска легочной паренхимы в субплевральных зонах (*sparing*), симптом вакуоли (интактные воздушные округлые очаги до 5 мм на фоне «матового стекла»), локальное расширение мелких сосудов легких за счет гипертрофии сосудистой стенки (*microvascular dilatation sign*) [8, 25].

Нехарактерными проявлениями для SARS-CoV-2 являются: очаговая диссеминация, преобладание консолидаций, кавер-

низация, значительная лимфаденопатия ВГЛУ, а также значительный плевральный выпот и пневмоторакс [1, 24].

КТ-признаки новой коронавирусной пневмонии могут встречаться и при туберкулезном поражении. Симптом консолидации при туберкулезе наблюдается довольно часто, что обусловлено патогенезом заболевания – заполнением альвеол воспалительным экссудатом, казеозным некрозом, и чаще носит односторонний характер поражения. В отличие от туберкулеза консолидация при COVID-19 пневмонии обусловлена диффузным альвеолярным повреждением легких (ДАПЛ), с заполнением альвеол в зоне консолидации клеточным фибромиксоидным экссудатом и проявляется на поздних стадиях и/или прогрессировании вирусной пневмонии, имеет склонность к двустороннему расположению патологических изменений [23].

Симптом «матового стекла» как проявление туберкулезного поражения легких не характерен. В наших наблюдениях

встречался в варианте симптома «гало» – перифокально-вокруг зон воспалительной туберкулезной инфильтрации (консолидации) менее чем в 1/4 случаев. В то время как при вирусной пневмонии данный симптом носил ведущий характер, преимущественно проявлялся единично расположенными перифокальными участками, размерами до 30 мм, с преобладанием в нижних отделах, с тенденцией к двустороннему распространению.

Ни в одном случае КТ-проявлений вирусной пневмонии деструкции легочной ткани не было выявлено.

Очаговые изменения были характерны для туберкулезной инфекции, имели различный генез (бронхо-, лимфо- и гематогенный) и полиморфный характер, что носило ведущий дифференциальный признак в рентгенологической диагностике инфекционно-воспалительного туберкулезного поражения. При вирусной пневмонии очаги встречались редко и носили перибронхиальный характер.

Интерстициальные изменения выявлялись с одинаковой регулярностью при обоих заболеваниях. При вирусной пневмонии чаще отмечали поражение внутридолькового (паренхиматозного) интерстиция. При туберкулезе преобладали изменения междолькового и перибронховаскулярного интерстиция, которые проявлялись не только утолщением, но и деформацией последнего, с нарушением архитектоники окружающей легочной ткани, что обусловлено не только острой воспалительной реакцией, но и длительным хроническим инфекционным воспалением.

Следует отметить, что были выявлены различия в локализации выявленных патологических изменений. При вирусной пневмонии доминировали задне-базальные отделы легких и диффузное распространение, тогда как при туберкулезе легких преимущественно поражались верхние отделы или процесс носил диффузный (диссеминированный) характер.

Лимфаденопатия, перикардальный и плевральный выпоты могут свидетельствовать у пациентов сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией как о наличии COVID-19 пневмонии, так и туберкулеза.

Оценивая клиничко-лабораторные данные больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией, мы не получили убедительных доказательств влияния иммуносупрессии на проявления

новой коронавирусной инфекции. Возможно, это связано с малой выборкой, всего было 85 чел., из них в основном с уровнем CD4⁺ лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ – 69, от 200 до 499 клеток/мм³ – 11, 500 и более клеток/мм³ – 5 пациентов. В опубликованных научных исследованиях также приводятся неоднозначные результаты влияния ВИЧ-инфекции на течение и исходы COVID-пневмонии, не позволяющие однозначно сделать вывод о роли уровня CD4⁺ лимфоцитов или приема АРТ [9, 10, 11, 13, 14, 15, 16].

Необходимо отметить отсутствие высокого титра иммуноглобулинов IgM и IgG при стадии КТ-0 – КТ-2 и увеличение при КТ-4. У лиц с положительным тестом ПЦР на SARS-CoV-2 определяется более высокий уровень CD4⁺ и менее выраженные КТ-симптомы проявления вирусной пневмонии по данным МСКТ, что может говорить о сохранении у этих пациентов защитных реакций организма и формировании более адекватного ответа на вирусную инфекцию. При этом в отдельных случаях, особенно у больных с выраженной иммуносупрессией, мы наблюдали длительное сохранение положительного результата теста ПЦР на SARS-CoV-2, несмотря на адекватное лечение.

Заключение

Течение новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, имеет свои характерные рентгенологические черты, однако при сопутствующих коинфекции ВИЧ/ТБ коморбидном фоне, выраженных патологических рентгенологических туберкулезных изменениях возникают объективные трудности в диагностике, особенно при отсутствии лабораторного подтверждения – в 18,9% по результатам нашего исследования.

Наибольшее внимание при интерпретации МСКТ исследований следует уделять характеру проявления «матового стекла», невыраженным проявлениям симптома консолидации, нехарактерным очаговым проявлениям, отсутствию деструкции, локализации патологических изменений в нижних отделах.

В то же время основные рентгенологические симптомы проявления новой коронавирусной пневмонии неспецифичны и должны расцениваться в комплексе с клиничко-лабораторными и анамнестическими данными.

Литература

1. Винокуров А.С., Бельнская О.И., Золотова Е.А., Мичурина С.В., Винокурова О.О., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Юдин А.Л. Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний – не только COVID-19 // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 2. – С. 78-95. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-78-95> (Дата обращения 23.04.2021).
2. Зубань О.Н., Смирнова О.В., Решетников М.Н. COVID-19 у больных ВИЧ и туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 1. – С. 32-39.
3. Ладная Н.Н., Козырина Н.В., Бабикина К.Л. и др. Изучение распространенности коронавирусной инфекции COVID-19 среди инфицированных ВИЧ пациентов в России и влияния эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19 на оказание медицинской помощи при ВИЧ-инфекции. – 2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/11/Issledovanie-VICH-SOVID-19.pdf> (Дата обращения 23.04.2021).

4. Методические рекомендации Минздрава России от 08.02.2021 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
5. 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.
6. Роспотребнадзор. [Электронный ресурс]. URL: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/vich-v-rossii-2019.html> (Дата обращения 23.04.2021).
7. Христенко Е.А., фон Стакельберг О., Кауцор Х.-У., Лайер Г., Ридэн Т.В. КТ-паттерны при COVID-19 ассоциированных пневмониях. – Стандартизация описаний исследований на основе глоссария общества Флейшнера // REJR – 2019. – Т. 9. – № 4. – С.82-96. doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-4-82-96.
8. Albarello F., Pianura E., Di Stefano F., Cristofaro M., Petrone A., Marchioni L., Palazzolo C., Schinin V., Nicastrì E., Petrosillo N., Campioni P., Eskild P., Zumla A., Ippolito G. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 93. – P. 192–197. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.043> (Дата обращения 23.04.2021).
9. Blanco J.L. et al. COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series // Lancet HIV. – 2020. – Vol. 7:e314e316.
10. Boule A. et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Aug 29:ciaa1198. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198> (Дата обращения 23.04.2021).
11. Childs K et al. Hospitalized Patients With COVID-19 and Human Immunodeficiency Virus: A Case Series // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71. – N. 8. – P. 2021-2022. [Электронный документ]. URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa657> (Дата обращения 23.04.2021).
12. Gadelha Farias L. et al. Case report: coronavirus disease and pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: report of two cases // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2020. Vol. 103. – N. 4. – P. 1593-1596.
13. Geretti A.M. et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Oct 23. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1605> (Дата обращения 23.04.2021).
14. Gervasoni C. et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019 // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71. – P. 2276-2278.
15. Hoffmann C. et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV // HIV Med. – 2020. – Dec 27. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1111/hiv.13037> (Дата обращения 23.04.2021 г.).
16. Inciarte A., Gonzalez-Cordon A. et al (on behalf the COVID-19 in HIV Investigators). Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study // AIDS. – 2020. – Vol. 34. – P. 1775-1780.
17. Lee E.Y.P., Ng M.-Y., Khong P.-L. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? [online] thelancet.com. Published: February 24, 2020. [Электронный ресурс]. URL: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30134-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1) (Дата обращения 23.04.2021).
18. Morozov S.P., Andreychenko A.E., Pavlov N.A. et al. MosMed-Data: chest CT scans with COVID-19 related findings dataset // medRxiv. – 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20100362> (Дата обращения 23.04.2021).
19. Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time course of lung changes on chest ct during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia // Radiology. – 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370> (Дата обращения 23.04.2021).
20. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. – 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> (Дата обращения 23.04.2021).
21. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, Shi H, Zhou M. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. Radiology. 2020 Mar 19:200843.
22. WHO Global Tuberculosis Report 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019>. (Дата обращения 23.04.2021).
23. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 420-422. [Электронный документ]. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) (Дата обращения 23.04.2021).
24. Zhang H.-W., Yu J., Xu H.-J. et al. Corona virus international public health emergencies: Implication for radiology management // Acad. Radiol. – 2020. – Vol. 27. – N. 4. – P. 463–467. [Электронный документ]. URL: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.02.003> (Дата обращения 23.04.2021).
25. Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China // Am. J. Roentgenol. – 2020. – Vol. 215. – P. 1–8. [Электронный документ]. URL: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22975> (Дата обращения 23.04.2021).

Сведения об авторах

Рахвалов Андрей Петрович – заведующий отделением лучевой диагностики Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», врач-рентгенолог отдела экспертизы и качества ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111024, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (977) 802-23-79

e-mail: andrepetrovich@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9348-4742>

Стецюк Лидия Дмитриевна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», врач-рентгенолог отдела экспертизы и качества ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 111024, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (919) 998-54-64

e-mail: gia2211@yandex.ru

Синицын Михаил Валерьевич – заместитель директора по научно-организационной работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

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

Тел. +7 (910) 462-42-54

e-mail: msinitsyn@mail.ru

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

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

Тел. +7 (925) 381-02-18

e-mail: el_bogorodskaya@mail.ru

ДИСТАНЦИОННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ПОМОЩЬЮ ДНЕВНИКА САМОКОНТРОЛЯ

Е.А. Котова¹, Е.М. Богородская^{1, 2}, Н.Н. Истомина¹

REMOTE SUPPORT OF TREATMENT OF A PATIENT WITH TUBERCULOSIS WITH THE HELP OF A SELF-MONITORING DIARY

Е.А. Kotova, Е.М. Bogorodskaya, N.N. Istomina

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 затронула практически все сферы жизни жителей города Москвы и в первую очередь отрасли медицины. Повсеместно введенный режим самоизоляции коснулся также и организации работы с больными туберкулезом. С целью недопущения заноса COVID-19 в стационары ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», где пребывают на длительном лечении больные туберкулезом с распространенными процессами, с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией, было необходимо максимально ограничить контакты больных туберкулезом внутри стационара и установить минимальную наполняемость палат.

На период режима повышенной готовности для больных туберкулезом без бактериовыделения был организован дневной стационар на дому. Пациенты были обеспечены лекарственными препаратами, необходимыми манипуляциями. На дому проводили забор материала для лабораторного анализа. Ежедневно контролировали лечение больных, в том числе с применением дистанционных технологий.

Ключевые слова: туберкулез, дневной стационар на дому, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, дневник самоконтроля пациента, организация здравоохранения

The pandemic of a new coronavirus infection COVID-19 has affected almost all spheres of life in Moscow, and, first of all, the medical sector. The universally introduced self-isolation regime also has affected the organization of work with patients with tuberculosis (TB). In order to prevent penetration of COVID-19 into inpatient departments of The Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, it was necessary to limit as much as possible the contacts of TB patients inside the departments and to set the minimum occupancy rate of hospital chambers, where TB patients with developed processes, combined HIV/TB infection were on long-term treatment.

For the period of high alert, day hospital at home treatment was organized for TB patients without bacteria excretion, including provision of drugs, necessary manipulations and sampling of material for laboratory analysis collection accompanied by daily treatment control using remote technologies.

This situation inspired the medical professionals to pay special attention to each patient receiving treatment at home. It was necessary among other things to help patients organize themselves to maintain daily regime and motivate to treatment.

The self-monitoring diary, developed by The Moscow City Scientific and Practical the Moscow Department of Healthcare was one of the key tools for remote interaction with patients during the period.

Key words: tuberculosis, medical treatment at home, new coronavirus infection, COVID-19, patient's self-control diary, health care organization.

Актуальность исследования

Дистанционный режим лечения больных туберкулезом без бактериовыделения с учетом общего напряженного психоэмоционального состояния, сформировавшегося под действием бремени основного заболевания и тревожного фона в средствах массовой информации в период распространения новой коронавирусной инфекции, потребовал от медицинских работников фтизиатрической службы г. Москвы особого внимания к каждому пациенту. Необходимо было помочь па-

циентам самоорганизоваться, организовать досуг пациентов и с пользой для выздоровления занять свободное время, мотивировать на соблюдение режима лечения и распорядка дня.

Вопросы приверженности пациентов режиму лечения стали особенно острыми в условиях самоизоляции. Дневник самоконтроля, разработанный ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», выступил одним из инструментов дистанционного взаимодействия с пациентами в период режима повышенной готовности по COVID-19.

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

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

Материалы исследования

Был разработан дневник самоконтроля для больных туберкулезом, получающих лечение на дому, с использованием структурированного вопросника с закрытыми и открытыми вопросами, шкалой самооценки пациента и адаптированной цветовой шкалой настроения. Дневник имел два формата – на один день и на один календарный месяц. Проведен анализ месячного формата дневников самоконтроля. Формат одного дня предлагался пациентам как возможность познакомиться с дневником и заполнить в течение дня.

Дневники самоконтроля выдавали пациентам с начала апреля по начало июля 2020 года, заполнение дневников осуществляли с начала апреля по конец июля 2020 года.

В целях сохранения доверительных отношений с лечащим врачом пациенты заполняли дневники самоконтроля по желанию и могли прекратить заполнение в любое время. Пациенты возвращали заполненные дневники самоконтроля для интерпретации и анализа медицинскому работнику на добровольной основе. Медицинский персонал, посещавший пациента на дому, мог ознакомиться с содержанием дневника самоконтроля при согласии пациента. Это являлось обязательным условием исследования, как и сохранение конфиденциальности полученной информации. Поэтому дневники пациентов, не пожелавших указывать возраст или пол, также подлежали анализу на общих основаниях.

Из генеральной совокупности заполненных полностью или частично дневников самоконтроля выборку дневников для анализа осуществляли случайным образом, методом слепого отбора, без учета возраста, пола пациентов или месяца заполнения дневника.

Объем выборки – 100 дневников самоконтроля от 88 взрослых больных туберкулезом (40 женщин и 48 мужчин), получавших в режиме самоизоляции лечение на дому, поступивших из различных филиалов ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Охват исследованием соответствует нормативному объему выборки, который должен составлять не менее 30–35% случаев¹.

Возраст пациентов по медиане составил 40 лет и колебался от 21 до 84 лет, 15 пациентов не пожелали указать возраст (из них 12 дневников самоконтроля – без указания пола и возраста).

Методы исследования

Для анализа дневников самоконтроля для больных туберкулезом, получающих лечение на дому, была специально разработана единая методика оценки. Рассчитаны коэффициенты для определения показателей общей заполняемости дневника,

значимости соблюдения режима приема лекарственных препаратов и санитарно-гигиенического режима, уровня физической активности, удовлетворенности пациента дистанционным общением с медицинским работником, уровня общей удовлетворенности по результатам самооценки пациента в рамках трех параметров: «самочувствие», «настроение» и «оценка произошедших событий за день».

1. Оценка уровня общей заполняемости дневника – коэффициент заполняемости дневника самоконтроля ($K_{зд}$), который рассчитывали по формуле:

$$K_{зд} = \frac{\text{количество полных или частично заполненных дней в дневнике}}{\text{общее количество дней в месяце}},$$

при этом высоким уровнем заполняемости считали коэффициент от 0,7 до 1,0, средним уровнем заполняемости – от 0,4 до 0,7 и низким уровнем – ниже 0,4.

2. Оценка значимости соблюдения пациентом режима приема лекарственных препаратов – коэффициент осознания значимости лечения ($K_{л}$), который рассчитывали по формуле:

$$K_{л} = \frac{\text{количество дней, в которых отмечен прием всех необходимых препаратов}}{\text{количество полных или частично заполненных дней в дневнике}},$$

при этом высоким уровнем осознания значимости лечения считали коэффициент от 0,7 до 1,0, средним уровнем – от 0,4 до 0,6 и низким уровнем – менее 0,4.

3. Оценка уровня соблюдения санитарно-гигиенического режима – коэффициент соблюдения санитарно-гигиенического режима ($K_{сгр}$), который рассчитывали по формуле:

$$K_{сгр} = \frac{\text{количество дней, в которых стоит отметка о сделанной утренней гимнастике или/и о принятии гигиенического душа}}{\text{количество полных или частично заполненных дней в дневнике}},$$

при этом высоким уровнем соблюдения санитарно-гигиенического режима считали коэффициент от 0,7 до 1,0, средним уровнем – от 0,4 до 0,6 и низким уровнем – менее 0,4.

4. Оценка уровня физической активности – коэффициент физической активности ($K_{фа}$), который рассчитывали по формуле:

$$K_{фа} = \frac{\text{количество дней, в которых стоит отметка о физической активности}}{\text{количество полных или частично заполненных дней в дневнике}},$$

при этом высоким уровнем физической активности считали коэффициент от 0,7 до 1,0, средним уровнем физической активности – от 0,4 до 0,6 и низким уровнем – менее 0,4.

5. Оценка уровня удовлетворенности пациента дистанционным общением с врачом или медицинской сестрой.

Балльной оценке пациента в дневнике самоконтроля по каждому параметру присваивали вес в зависимости от значимости выбора, где 1 балл – 0,2 минимальный вес, а 5 баллов – 1,0 максимальный вес (1 балл – общение с медицинским работником «не было полезно», 5 баллов – «очень полезно»).

¹ Лаборатория социолога: из опыта полевых исследований. Учебное пособие / под ред. В.А. Ядова — М.: Таус, 2008. — С. 10.

	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Вес полезности	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0

После этого коэффициент удовлетворенности от общения с медицинским работником ($K_{УОМР}$) рассчитывали по формуле:

$$K_{УОМР} = \frac{(N1 \times 0,2) + (N2 \times 0,4) + (N3 \times 0,6) + (N4 \times 0,8) + (N5 \times 1,0)}{\text{количество дней, в которых стоит оценка полезности}},$$

где N1 – количество дней с отметкой «1 балл»;
N2 – количество дней с отметкой «2 балла»;
N3 – количество дней с отметкой «3 балла»;
N4 – количество дней с отметкой «4 балла»;
N5 – количество дней с отметкой «5 баллов».

При этом высоким уровнем удовлетворенности пациента от общения с медицинским работником считали коэффициент от 0,7 до 1,0, средним уровнем удовлетворенности пациента от общения с медицинским работником – от 0,4 до 0,6 и низким уровнем – менее 0,4.

6. Оценка уровня общей удовлетворенности самооощущения по результатам самооценки пациента в рамках трех параметров: «самочувствие», «настроение» и «оценка произошедших событий за день».

Балльной оценке пациента в дневнике самоконтроля по каждому из трех параметров присваивался вес в зависимости от значимости выбора, где 1 балл – 0,2 (минимальный вес), а 5 баллов – 1,0 (максимальный вес) или 1 балл соответствует самооценке «плохо», 5 баллов – «очень хорошо».

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Самочувствие	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Настроение	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Оценка произошедших событий за день	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0

Коэффициент удовлетворенности самочувствием ($K_{УС}$) рассчитывали по формуле:

$$K_{УС} = \frac{(S1 \times 0,2) + (S2 \times 0,4) + (S3 \times 0,6) + (S4 \times 0,8) + (S5 \times 1,0)}{\text{количество дней, в которых стоит отметка по параметру «Самочувствие»}},$$

где S1 – количество дней с отметкой «1 балл»;
S2 – количество дней с отметкой «2 балла»;
S3 – количество дней с отметкой «3 балла»;
S4 – количество дней с отметкой «4 балла»;
S5 – количество дней с отметкой «5 баллов».

Коэффициент удовлетворенности настроением ($K_{УН}$) рассчитывали по формуле:

$$K_{УН} = \frac{(M1 \times 0,2) + (M2 \times 0,4) + (M3 \times 0,6) + (M4 \times 0,8) + (M5 \times 1,0)}{\text{количество дней, в которых стоит отметка по параметру «Настроение»}},$$

где M1 – количество дней с отметкой «1 балл»;
M2 – количество дней с отметкой «2 балла»;
M3 – количество дней с отметкой «3 балла»;
M4 – количество дней с отметкой «4 балла»;
M5 – количество дней с отметкой «5 баллов».

Коэффициент удовлетворенности произошедшими событиями ($K_{УПС}$) рассчитывали по формуле:

$$K_{УПС} = \frac{(E1 \times 0,2) + (E2 \times 0,4) + (E3 \times 0,6) + (E4 \times 0,8) + (E5 \times 1,0)}{\text{количество дней, в которых стоит отметка по параметру «Оценка произошедших за день событий»}},$$

где E1 – количество дней с отметкой «1 балл»,
E2 – количество дней с отметкой «2 балла»,
E3 – количество дней с отметкой «3 балла»,
E4 – количество дней с отметкой «4 балла»,
E5 – количество дней с отметкой «5 баллов».

По результатам расчета коэффициентов удовлетворенности самочувствием ($K_{УС}$), удовлетворенности настроением ($K_{УН}$) и удовлетворенности произошедшими событиями ($K_{УПС}$) рассчитывали коэффициент общей удовлетворенности пациента ($K_{ОУ}$) по формуле:

$$K_{ОУ} = \frac{(K_{УС} + K_{УН} + K_{УПС})}{3}$$

При этом высоким уровнем общей удовлетворенности пациента считали коэффициент от 0,7 до 1,0, средним уровнем – от 0,4 до 0,6 и низким уровнем – менее 0,4.

7. Оценка дня по методике «Цветодиагностика эмоциональных состояний» – адаптированной шкале цветового диапазона настроений Макса Люшера.

Используемая методика разработана Е.Ф. Бажиным и А.М. Эткиндоном на основе метода цветовых выборов М. Люшера и адаптирована с учетом дистанционного способа диагностики и временной продолжительности. Цветовой тест Люшера устанавливает зависимости между предпочтением человеком определенных цветов (оттенков) и его текущим психологическим состоянием².

Основным методическим инструментом цветодиагностики являлась цветоматрица, на которой пациенты отмечали цвет текущего настроения за день.

² Цветовой тест Люшера. Полный вариант методики – Электронный ресурс, режим доступа: <https://psycabi.net/testy/553-tsvetovoj-test-lyushera-polnyj-variant-metodiki>

Интерпретацию результатов производили в рамках первичной оценки по представленности: механический подсчёт наиболее встречаемого цвета за период. Если два или более цвета набирают равное количество отметок, то засчитывается комбинация этих цветов.

Цвета и соответствующее им настроение:

- 1) красный цвет – восторженное, возбужденное настроение, возможна некоторая агрессивность;
- 2) оранжевый цвет – «теплое», радостное настроение;
- 3) желтый цвет – приятное, веселое настроение, стремление к общению;
- 4) зеленый цвет – спокойное, уравновешенное настроение, чувство уверенности;
- 5) голубой цвет – грустное настроение;
- 6) синий цвет – спокойствие, удовлетворенность;
- 7) фиолетовый цвет – тревожное, напряженное настроение, конфликт между ожиданиями человека и действительностью в его жизни;
- 8) коричневый цвет – стресс, пассивность, нежелание что-либо предпринимать;
- 9) черный цвет – крайне неудовлетворенное настроение, переживание страха;
- 10) серый цвет – разочарование, огорчение, усталость, желание отгородиться;
- 11) белый или нулевой цвет – приравнивается к ответу «затрудняюсь ответить» – не комбинируется с другими цветами.

Результаты исследования и обсуждение

При создании дневника самоконтроля для больных туберкулезом, получающих лечение на дому, было запланировано достижение следующих целей:

1. Сохранение «пациенто-ориентированного» подхода фтизиатрической службы города Москвы во время режима повышенной готовности;
2. Дополнительная оценка медицинским персоналом соблюдения режима лечения, приема лекарственных препаратов, наличия прямых или косвенных признаков побочных реакций лекарственной терапии (жалобы пациентов на плохое самочувствие, снижение аппетита, наличие бессонницы и т.д.);
3. Дополнительный контроль медицинским персоналом соблюдения пациентом медицинских рекомендаций;
4. Формирование дополнительных обязанностей для пациента в период самоизоляции, мотивирование на соблюдение режима лечения;
5. Дополнительный инструмент в формулировании вопросов пациентами и построения медицинской консультации;
6. Оценка наличия бытовых факторов влияния на приверженность к лечению.

Дневник представляет собой индивидуальный раздаточный материал для пациентов с цветными иллюстрациями,

формат дневника – А4 (стандартный печатный лист), общее оформление в виде брошюры с плотной обложкой.

Каждый месяц в дневнике посвящен определенной тематике: «Мудрые мысли известных личностей о здоровье», «Пословицы и поговорки народов мира о здоровье и счастье», «Советские плакаты: агитационный медицинский и бытовой санпросвет», для каждого дня месяца подобран свой контент (текстовый или иллюстративный) с использованием цветных изображений или фотографий для привлечения внимания пациентов.

Дневник самоконтроля подразделяется по дням в соответствии с календарным месяцем. В начале каждого дня размещены графы для указания дня недели и даты, которые пациент заполняет. Ежедневно пациенту необходимо ответить на 21 вопрос. Вопросы и их структура оставались неизменными на протяжении всего дневника. Для удобства последующей обработки данных отдельные вопросы разделяли на подвопросы и структурировали по блокам.

Первый блок вопросов посвящен режиму пациента, физической активности и гигиеническим процедурам. Второй блок вопросов касается периодичности приема лекарственных препаратов, ощущений и реакций пациента на прием препаратов и общение с медицинским персоналом. Третий блок вопросов посвящен социальной активности пациента в период самоизоляции и оценке своего состояния по окончании дистанционного общения. Четвертый блок вопросов посвящен досугу пациентов, бытовым и хозяйственным делам, хобби и домашним животным. Вопросы данного блока направлены на получение подробных и открытых ответов пациентов, ориентируя их на созидательную бытовую и досуговую деятельность, мотивируя на наблюдение за домашними животными, обширный выбор хобби, которыми можно заниматься в режиме самоизоляции на дому.

Предпоследний блок вопросов касается психоэмоциональной сферы, настроения, беспокойства, опасений пациента, его личных достижений, впечатлений за день (в первую очередь положительных) – в форме открытых вопросов, оценки общего самочувствия и событий за день в виде матрицы.

Далее авторы дневника добавили проиллюстрированные афоризмы известных личностей о здоровье, народные пословицы или поговорки.

Основные результаты исследования, полученные в ходе анализа дневников самоконтроля: общий уровень заполняемости дневников высокий – в среднем составил 0,79 для взрослых пациентов ($n = 100$), при этом из них 60,0% (60 чел.) заполнили дневники на 0,9 и более. Общий уровень оценки осознания значимости лечения пациентами высокий – для взрослых пациентов $K_d = 0,89$, при этом 89,0% (89 чел.) сделали отметку о приеме всех необходимых препаратов в диапазоне от 0,7 до 1,0. Низкая оценка осознания значимости лечения $K_d < 0,4$ выявлена у 10% пациентов.

Общий уровень соблюдения санитарно-гигиенического режима пациентами высокий: $K_{\text{сгр}} = 0,85$. При этом 86,0% (86 чел.) сделали отметку о принятии гигиенического душа и/или утренней гимнастике в среднем по частоте диапазона от 0,7 до 1,0. Низкий уровень соблюдения санитарно-гигиенического режима $K_{\text{сгр}} < 0,4$ выявлен у 10% (10 чел.), при этом 6 человек не сделали ни одной пометки в данном блоке вопросов.

Общий уровень физической активности пациентов – для взрослых $K_{\text{фа}} = 0,39$, при этом у 56,0% (56 пациентов) коэффициент физической активности находится в диапазоне от 0,0 до 0,39 (из них 41 человек не сделали вообще никаких отметок о физической активности в течение месяца).

Высокий уровень физической активности выявлен у 32,0% (32 пациентов) – больше 0,7, из них 15 человек делали упражнения каждый день (отжимания, комплексные упражнения, йога, гимнастика, ходьба или бег на месте).

Общий уровень удовлетворенности пациента общением с медицинским работником – для взрослых $K_{\text{уомр}} = 0,96$ ($n = 60$), при этом 40,0% (40 пациентов) не выставляли никаких отметок по результатам взаимодействия с медицинским работником в течение месяца, хотя само общение и обсуждаемые вопросы были зафиксированы в дневниках самоконтроля (обсуждение порядка и сроков выдачи лекарственных препаратов, схемы приема и побочных действий от них, самочувствия пациента, обсуждение сроков лечения, выдачи лекарств).

Единственный пациент, оценивший полезность дистанционного общения в 1 балл, сделал это по причине того, что не смог дозвониться своему врачу, дальнейших попыток оценки полезности общения им предпринято не было, хотя взаимодействие с медицинским работником было, и это отражено в дневнике, но уже без выставления баллов.

Усредненный общий уровень общей удовлетворенности пациентов для взрослых $K_{\text{оу}} = 0,8$, при этом всего у 3,0% (3 пациента) коэффициент общей удовлетворенности находится в диапазоне от 0,0 до 0,39 (все 3 пациента не сделали никаких отметок об оценке самочувствия, настроения и текущих событий за день в течение месяца). Высокий уровень общей удовлетворенности пациентов продемонстрировали 87,0% (87 пациентов) – от 0,7 до 1,0 включительно, из них 20 человек ставили отметку в 5 баллов по всем трем параметрам ежедневно («самочувствие», «настроение» и «оценка произошедших событий за день»).

Анализ сводной цветовой матрицы позволил выявить наиболее представленный в выборе пациентов цвет – зеленый 35% (35 пациентов) выбирали его в диапазоне от 2 дней до 31 дня, в 7 случаях в равном количестве в комбинации с другими цветами (3 – с желтым, 2 – с оранжевым и по одному с голубым и синим цветами).

Комбинации цветов и их интерпретация:

– зеленый и желтый – небольшое беспокойство, стремление

к признанию, желание произвести впечатление, потребность в надежде на лучшее, мечтах;

– зеленый и оранжевый – позитивное настроение, потребность действовать и добиваться результата, спонтанное удовлетворение от участия в какой-либо деятельности, ориентация на будущий результат;

– зеленый и синий – позитивное настроение, стремление к признанию, к деятельности, обеспечивающей успех;

– зеленый и голубой – спокойное настроение, иногда сменяющееся грустью, нежелание участвовать в конфликтных и стрессовых ситуациях, стремление к спокойной обстановке.

Второй цвет по встречаемости – голубой – 17% (17 пациентов) выбирали его, в диапазоне от 1 дня до 30 дней, только в одном случае в комбинации с фиолетовым цветом и в одном – с зеленым цветом, что было описано ранее.

Комбинация голубого и фиолетового цвета может интерпретироваться как неопределенное настроение, стремление к согласию и гармонии, при этом возможно проявление беспокойства и грусти.

Третий цвет – желтый – 14% (14 пациентов) выбирали его в диапазоне от 2 до 18 дней, только в одном случае в комбинации с оранжевым цветом и в трех – с зеленым цветом, что было описано ранее.

Комбинация желтого и оранжевого цветов может интерпретироваться как несколько повышенное веселое и возбужденное настроение, стремление к широкой сфере активности и общению с людьми.

В целом тенденция выбора цвета пациентами говорит о выборе в пользу позитивного спектра цветов (зеленый, желтый, голубой, оранжевый, синий и красный). Черный цвет как преобладающий не отражен ни в одном из дневников, серый и коричневый цвета выбрали основным на протяжении месяца только по 3 пациента (по 3%), при этом коричневый в двух случаях из трех уравнивается синим цветом с тем же количеством дней выбора.

6 пациентов (6%) выбирали основным белый цвет, не определившись, таким образом, с ответом о цвете дня, при этом из них 1 случай компенсируется желтым цветом и 1 – комбинируется с голубым цветом. Также 1 человек все 29 заполненных дней дневника выбирал только белый цвет, одновременно с этим отмечая самочувствие, настроение и оценку дня на 3 балла каждый день. Подобные случаи требуют проработки с психологами ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и оценки состояния пациентов на основании личных бесед со специалистом и других тестов.

Дневники самоконтроля отличаются различной степенью персональной вовлеченности пациентов в процесс: отдельные пациенты подходили к заполнению дневника формально, отвечая только на те вопросы, которые, по их мнению, относились непосредственно к лечебному процессу: прием лекар-

ственных препаратов, общение с медицинским работником и питание. Другие, напротив, делились действительно личными наблюдениями, давали самим себе советы, боролись с вредными привычками, отмечая динамику, размышляли о будущем, анализировали свою жизнь, описывали глубокие переживания и социально-бытовые проблемы.

Пациент (мужчина, 46 лет) внимательно отнесся к соблюдению режима лечения, описывая не только время и дозировку приема препаратов и ощущения, но и свои вопросы для последующего обсуждения с врачом, а также уделяя время заполнению таблетицы лекарствами на неделю (таблетица выдавалась пациентам на дому вместе с лекарственными препаратами медицинскими сотрудниками Центра). Орфография и пунктуация пациентов здесь и далее сохранены.

12. Чем Вы увлекаетесь, какой вид досуга Вы сегодня выбрали? (чтение книг, просмотр кинофильмов, музыка, живопись, приготовление блюд, вышивание, шитье, вязание, аппликация, уход за комнатными растениями, игра в шахматы, шашки или нарды, разгадывание кроссвордов, настольные или компьютерные игры, сборка моделей, пазлов, лото, домино, монополия, сочинение стихов или рассказов)

Не занимался творчеством. Раскладывал таблетки на неделю

День 7. «Не занимался творчеством. Раскладывал таблетки на неделю»

Так же тщательно пациент описывает свои социально-бытовые условия (невыплаты по больничным листам, взаимодействие с бывшим работодателем), дистанционное общение с родственниками и друзьями (мать, отец, сын, бывшая супруга, сожительница). Поэтапно проводит уборку гаража и починку техники (мотоцикла, затем трактора), покупку новых запасных частей к ним, проводимые ремонтные работы, отмечает свои успехи за день, успехи сына в учебе.

Пациент использует для этого различные блоки дневника самоконтроля, выражая беспокойство о будущем и сожаления о прошлом, записывает практические наблюдения и дает себе полезные советы. Кроме того, сильный эмоциональный отклик пациента получили цитаты и афоризмы известных личностей (писателей, философов, ученых, врачей). Он самостоятельно подбирает и записывает крылатые выражения, ассоциирующиеся у него с текущим днем.

20. Ваши Заметки для себя и других (лучшие рецепты дня, полезные советы)

Поврежденные ёмкости лучше накачивать воздухом. Гипертонический раствор не выводит из организма лишнюю воду. Если море и горы сердце болит. А если астма и аллергия а не выходи гулять под дождем

День 12. «Поврежденные ёмкости лучше накачивать воздухом. /.../ Есть люди которые гордятся силой своих желаний, а не силой власти над желаниями»

16. Укажите, если что-то беспокоило Вас в течение дня (проблемы, тревоги, сожаления, опасения и др.)

Вчера читал без интереса работы. Плохо что раньше не нашел время восстановить трактор. Сейчас это надо сделать.

17. Напишите о Ваших хороших впечатлениях за день. Какие у Вас были успехи? Чего удалось достигнуть? Что вызвало радость, восторг, надежду? Что Вас заинтересовало?

Удалось снять ступицу и заменить подшипник.

День 23. Вопрос 16: «Плохо что раньше не нашел время восстановить трактор»

Вопрос 17: «Удалось снять ступицу и заменить подшипник»

Пациентка (женщина, 72 года), заполняя дневник самоконтроля, делится с врачом информацией о приеме не только назначенных противотуберкулезных препаратов согласно схеме лечения (комбинация изониазида и рифампицина), но и прочими (омез, урсосан и фосфоглив и др.), бытовыми историями из своей жизни, рассказывает не только о нынешнем самочувствии, но и вспоминает пребывание на стационарном лечении, поддерживает активные социальные контакты и дистанционное общение с друзьями, другими пациентами, проходившими лечение в одно время с ней. Выражает благодарность за обеспечение бесплатными лекарственными препаратами, делится надеждами на выздоровление.

5. Прием лекарственных препаратов

Название лекарственного препарата, дозировка	Время приема	Были ли у Вас какие-либо нежелательные ощущения?	Комментарии
Рифампицин 0,15	8:35	да нет	
Изониазид 0,1	9:35	да нет	
Урсосан 0,25	9:45	после еды	
Омез 20 мг	9:55	после еды	
Фосфоглив 0,2	10:05	после еды	
Вит. В6 2 таб.	после еды	после еды	
Маннитол 1 таб.	после еды	после еды	
Изониазид 1 таб.	после еды	после еды	

День 1. «Рифампицин 0,15 3 капсулы /.../ Изониазид 0,1 5 таблеток /.../»

8. Было ли у Вас сегодня дистанционное общение с друзьями и родственниками?

Время и длительность	Способ связи (телефон, скайп, вайбер, ватсап, социальные сети)	Оценка своего состояния после общения (от 1 до 5 баллов)
10'	Общались по телефону с пациенткой тубдиспансера. Я с ней лежала в одной палате в декабре. /.../ Противотуберкулезные лекарства она получает до сих пор	

День 27. «Общались по телефону с пациенткой тубдиспансера. Я с ней лежала в одной палате в декабре. /.../ Противотуберкулезные лекарства она получает до сих пор»

Пациентка (женщина, 35 лет) активно общается со своим лечащим врачом (особенно интересуется сроками лечения). Узнав ориентировочные сроки терапии (до сентября, дневник заполнялся в мае), утвердилась в решении завести собаку, планирует поиск работы и хочет завести ребенка по окончании лечения, обещает себе внимательнее относиться с своему здоровью.

Если у Вас есть домашние животные, напишите какие, опишите их характер. Какое сегодня настроение у Вашего домашнего питомца или питомца друзей?

*Нет, в сентябре я не
одеждаю никого
вот так же как я беру
маленькую собачку*

День 14. «В сентябре после окончания лечения обязательно заведу маленькую собачку»

6. Было ли у Вас сегодня дистанционное общение с врачом или медицинской сестрой?

Время	Обсуждаемые вопросы	Рекомендации медицинского работника	Оценка полезности (от 1 до 5 баллов)
	<i>Про лечение, про то, что пришлось по телефону в течение дня, что - консультация</i>		

День 19. «Врач сказала, что мое лечение продлится до сентября. А потом я еще буду наблюдаться – обследоваться»

20. Ваши Заметки для себя и других (лучшие рецепты дня, полезные советы)

*В августе, про сар
моню про ртуть и
вот так же как я беру
Винс хочу*

День 19. «Я радуюсь, что скоро можно будет работать и возможно родить ребенка. Очень хочу»

20. Ваши Заметки для себя и других (лучшие рецепты дня, полезные советы)

*В сентябре уже думаю
о поиске новой работы
и становится очень хорошо
и спокойно на душе. Буду беречь
свое здоровье»*

День 24. «В сентябре уже думаю о поиске новой работы. И становится очень хорошо и спокойно на душе. Буду беречь свое здоровье»

Из анализа дневниковых записей пациентов можно сделать вывод, что больные, получающие лечение на дому в период самоизоляции, действительно были увлечены процессом ведения записей, не только напрямую касающихся лечения, но и делились различными переживаниями – социальными, бытовыми, финансовыми, сожалениями о том, что было что-то не сделано до карантина.

Если представить основные коэффициенты в виде коробчатого графика (рис. 4), то получается портрет «типичного» пациента, готового делиться своими результатами заполнения дневника (по медианным значениям): это человек с высоким уровнем заполняемости дневника самоконтроля ($K_{зд} > 0,7$), с высоким уровнем осознания значимости лечения, отметивший прием всех необходимых противотуберкулезных препаратов ($K_{л} > 0,7$), следящий за гигиеной на высоком уровне ($K_{сгр} > 0,7$), но с низкой физической активностью ($K_{фа} < 0,4$).

Аналогичным образом в виде коробчатого графика можно представить коэффициенты удовлетворенности пациентов

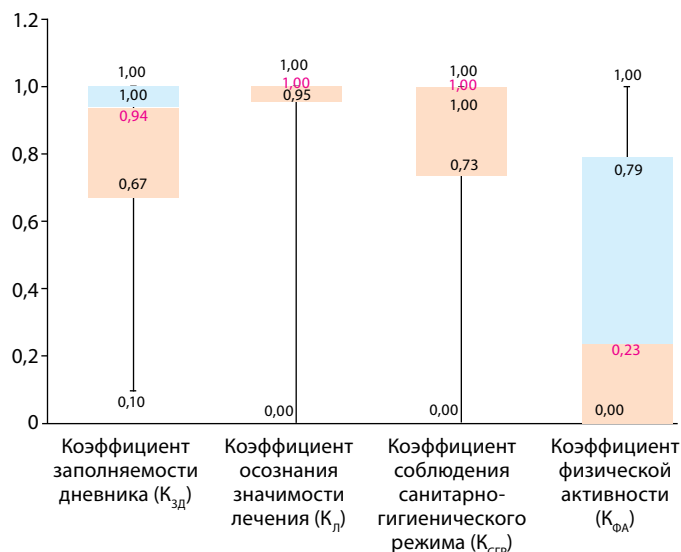


Рис. 4. Основные оценочные коэффициенты дневника самоконтроля больных туберкулезом, получающих лечение на дому

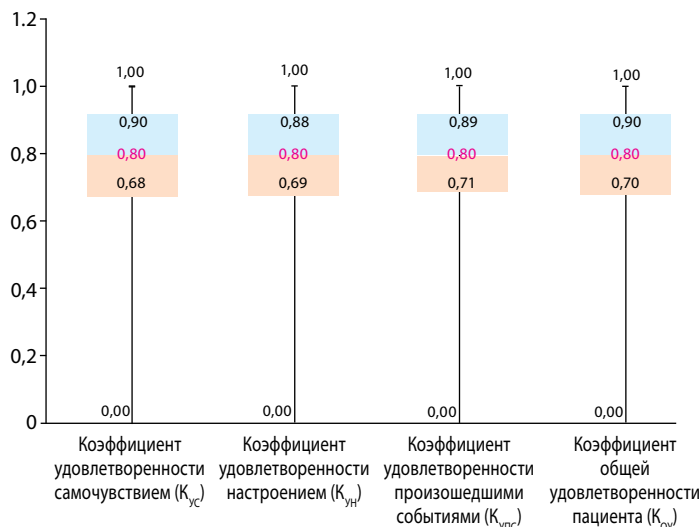


Рис. 5. Коэффициенты удовлетворенности пациентов, заполнивших дневники самоконтроля

и рассчитать средние уровни (по медианным значениям) по данным коэффициентам.

Выводы

Специально разработанный дневник самоконтроля может быть использован как один из инструментов организации дистанционной работы с больными туберкулезом с отрицательным микробиологическим исследованием мокроты, получающими лечение на дому.

На основании данных, внесенных в дневник самоконтроля, лечащий врач-фтизиатр имеет возможность скорректировать рекомендации в индивидуальном порядке и подобрать оптимальный формат взаимодействия с каждым пациентом.

Портрет «типичного» пациента, готового делиться своими результатами выполнения рекомендаций по лечению туберкулеза без бактериовыделения на дому в период режима повышенной готовности по COVID-19: это человек с высоким уровнем заполняемости дневника самоконтроля ($K_{зд} > 0,7$), с высоким уровнем осознания значимости лечения, отметивший прием всех необходимых противотуберкулезных препаратов ($KЛ > 0,7$), следящий за гигиеной на высоком уровне ($K_{гр} > 0,7$), но с низкой физической активностью ($K_{фд} < 0,4$).

Информация о финансировании: дополнительное финансирование не привлекалось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Financing: additional financing was not involved.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Богородская Е.М., Данилова И.Д., Ломакина О.Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2007. – № 3. – С. 46-51.
2. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. – М., 2011. – 216 с.
3. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах / С. Е. Борисов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 5. – С. 17-25.
4. Кадыров Р.В., Асриян О.Б., Ковальчук С.А. Опросник «Уровень комплаентности»: монография. – Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2014. – 74 с. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.medpsy.ru/library/library208.php>. (Дата обращения 15.05.2021).

Сведения об авторах

Богородская Елена Михайловна – директор ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук

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

Тел. 8 (499) 268-00-05

e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru

Котова Евгения Александровна – заместитель директора по развитию 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) 305-29-98

e-mail: KotovaEA2@zdrav.mos.ru

Истомина Надежда Николаевна – аналитик отдела развития ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат экономических наук, магистр общественного здоровья

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

e-mail: IstominaNN@zdrav.mos.ru

ТУБЕРКУЛЕЗ ЗА РЕШЕТКОЙ, ИЛИ БОЛЕЗНЬ НЕ ПРИГОВОР. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРХЛОЗОН® У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В УГОЛОВНО-ИСПОЛНИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ГОРОДА МОСКВЫ

С.С. Шиловский

Туберкулезное легочное отделение № 1 филиала «Больница» ФКУЗ Медико-санитарной части № 77
Федеральной службы исполнения наказаний России

TUBERCULOSIS BEHIND BARS OR THE DISEASE IS NOT A SENTENCE. CLINICAL EXPERIENCE OF USING THE DRUG PERCHLOZON® IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS WITH MULTY- AND EXTENDED DRUG RESISTANCE IN THE MOSCOW PENITENTIARY SYSTEM

S.S. Shilovsky

Настоящая статья содержит основные статистические показатели по туберкулезу среди следственно-арестованных и осужденных, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы г. Москвы и России, за период с 2016 по 2019 год. На территории г. Москвы все лечебные мероприятия среди указанных лиц, больных туберкулезом, оказываются в условиях туберкулезных легочных отделений № 1, 2 филиала «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России. В работе описываются её структура и задачи. Учитывая специфику спецконтингента, в статье делается акцент на больных с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Также освещаются основные приказы ФСИН, регламентирующие лечение больных, находящихся в местах лишения свободы.

В больнице используется индивидуальный подход к каждому пациенту, в том числе к больным туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. В статье рассматриваются два клинических случая, отражены основные моменты клинко-диагностической динамики при лечении больных туберкулезом легких препаратом перхлорон. Из анализа данных клинических примеров следует, что на фоне применения препарата перхлорон в схеме IV режима химиотерапии через 6 месяцев после начала лечения у больного наступает абациллирование и рубцевание полостей распада, что играет немаловажную роль в возвращении больного человека в здоровое трудоспособное общество, а также нормализации его психоэмоционального состояния.

Введение

Распространение туберкулеза в местах лишения свободы оказывает существенное влияние на эпидемиологическую ситуацию в целом по стране. Планомерно проводимая работа

This article contains the main statistical indicators of tuberculosis among arrested and convicted persons, holding in institutions of the penitentiary system of Moscow and Russia over the period from 2016 to 2019. On the territory of Moscow all medical measures among these persons with tuberculosis are provided in conditions of the tuberculosis pulmonary departments № 1, 2 of the Hospital of the Federal state healthcare institution Medical and sanitary part-77 of the Federal Penitentiary Service of Russia. The work describes its structure and tasks. Taking into account the specifics of the group of patients, the article focuses on persons with tuberculosis/HIV co-infection. The main orders of the Federal Penitentiary Service, regulating the treatment of patients in places of deprivation of liberty, are also highlighted.

The hospital uses an individual approach to each patient, including patients with tuberculosis in combination with multiple and broad drug resistance. The article considers two clinical cases, reflects the main points of clinical and diagnostic dynamics in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with the drug Perchlozon®. Because of the analysis of these clinical examples it follows, that on the background of the use of the drug «Perchlozon» in the scheme of the IV chemotherapy regimen, after 6 months from starting of treatment, there is abacillation and scarring of the decay cavities at the patients. It plays an important role in returning a sick person to a healthy employable society, as well as in normalization of his psychoemotional state.

привела к стабилизации ситуации по туберкулезу в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС). Общее число больных туберкулезом среди лиц, содержащихся в местах лишения свободы в России, снизилось в 2018 году, по сравнению

с 2017 годом, на 13,9% (2742 чел.) и на 24,9% (5617 чел.), по сравнению с 2016 годом, и составило 16 979 человек. Показатель заболеваемости контингентов УИС России составил 856,41 на 100 тыс. контингентов, что на 7,4% ниже 2017 года (925,13 на 100 тыс.) и на 17,7% ниже 2016 года (1041,09 на 100 тыс.). Показатель смертности от туберкулеза среди контингентов УИС за два года снизился с 17,3 на 100 тыс. в 2016 году до 7,4 на 100 тыс. в 2018 году.

Во многом на ситуацию по туберкулезу влияет широкая распространенность ВИЧ-инфекции среди населения [8, 9], следствием чего является значительная доля сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез в УИС. В 2018 году, несмотря на сокращение числа таких больных с 6493 чел. в 2016 году до 5478 чел., доля больных указанной категории в УИС составила 32,3%.

Что касается лекарственной устойчивости и бактериовыделения, то в 2018 году из 5928 пациентов (35% от общего количества больных туберкулезом), выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с устойчивостью к лекарственным препаратам, 69% имели множественную и широкую лекарственную устойчивость (4112 чел.). В 2016 году доля пациентов, выделяющих МБТ с устойчивостью к лекарственным препаратам, составляла 33% (7457 чел.), из них 68 % имели множественную и широкую лекарственную устойчивость (5077 чел.).

Противотуберкулезная помощь в филиале «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России

Филиал «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России (далее – филиал «Больница») располагается на базе ФКУ СИЗО-1 УФСИН России по городу Москве. В соответствии с уставом и лицензиями филиал «Больница» осуществляет свою деятельность, в том числе по оказанию медицинской помощи больным туберкулезом легких. Медико-санитарное обеспечение подозреваемых, обвиняемых и осужденных в филиале «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России осуществляется в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Минюста России от 28.12.2017 № 285 «Об утверждении Порядка организации медицинской помощи лицам, заключенным под стражу или отбывающим наказание в виде лишения свободы» и другими нормативными документами [3, 4, 5, 6, 7].

Фтизиатрическая служба филиала «Больница» представлена двумя туберкулезными легочными отделениями (ТЛО). В ТЛО № 1 осуществляется лечение больных с подтвержденным диагнозом туберкулеза, тогда как в ТЛО № 2 проводят дифференциальную диагностику и лечение больных в фазе продолжения. Мощность филиала «Больница» составляет 706 коек, из которых к туберкулезным легочным отделениям относятся 344 койки.

В составе ТЛО, согласно санитарно-эпидемиологическим нормам, выделены койки для больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя и койки для больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Деятельность фтизиатрической службы филиала «Больница» направлена в первую очередь на решение следующих основных задач:

- выявление и направление больных, находящихся в следственных изоляторах УФСИН России по г. Москве, на лечение в туберкулезно-легочное отделение № 1 филиала «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России;
- выявление и направление пациентов, находящихся в следственных изоляторах УФСИН России по г. Москве, на дообследование в туберкулезное легочное отделение № 2 филиала «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России;
- изоляция больных туберкулезом в соответствии с лекарственной устойчивостью возбудителя или вследствие сочетания с ВИЧ-инфекцией;
- лечение больных туберкулезом в соответствии с группами диспансерного учета (ГДУ) и лекарственной устойчивостью возбудителя;
- организация лекарственного обеспечения больных туберкулезом;
- обследование и лечение больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией;
- представление больных туберкулезом к освобождению от отбывания наказания по тяжести состояния здоровья на основании требований постановлений Правительства РФ от 06.02.2004 г. № 54 «О медицинском освидетельствовании осужденных, представляемых к освобождению от отбывания наказания в связи с болезнью» [3] и от 14.01.2011 г. № 3 «О медицинском освидетельствовании подозреваемых или обвиняемых в совершении преступлений» [4];
- предоставление больным туберкулезом мер социальных гарантий в виде переосвидетельствования на группу инвалидности.

Обследование больных, вновь прибывающих в ТЛО № 1 и № 2 филиала «Больница», проводится в соответствии с требованиями приказа Минюста России от 28.12.2017 г. № 285 [6] и включает полное клиническое, рентгенологическое и бактериологическое обследование.

Использование препарата Перхлозон® у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя фтизиатрической службой филиала «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России

Лечение больных туберкулезом осуществляется в соответствии с принципами, изложенными в приказах Минздрава России № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [5],

а также № 951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [7] в рамках стандартных режимов химиотерапии. При реализации режимов химиотерапии сохраняется отечественный принцип индивидуализации лечения в пределах стандартов с учетом особенностей динамики заболевания, лекарственной чувствительности возбудителя, фармакокинетики препаратов и их взаимодействия, переносимости препаратов и наличия фоновых и сопутствующих заболеваний.

Однако при реализации курсов лечения, сформированных на основании директивных документов возникают препятствия, часть из которых характерна для контингента филиала «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России.

Существенное влияние на эффективность лечения больных оказывает низкая приверженность пациентов к лечению, выражающаяся в перерывах в приеме препаратов, преждевременном прекращении лечения. Указанные действия связаны в первую очередь с низким психоэмоциональным фоном в связи с нахождением в местах изоляции, а также с возможностью получения дополнительных благ в виде пребывания в облегченных условиях филиала «Больница» и получения социальных гарантий в виде инвалидности со всеми вытекающими последствиями. Зачастую все действия больного направлены на решение одной проблемы – выйти на свободу. Совокупность перечисленных выше негативных факторов способствует формированию лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам, в том числе множественной и широкой. Только малая доля пациентов, находящихся за решеткой, ответственно подходят к своему лечению.

На фоне снижения заболеваемости туберкулезом в УИС за период 2016–2019 годов число больных туберкулезом легких, поступивших в следственные изоляторы г. Москвы с активными формами туберкулезного процесса, уменьшилось почти вдвое (рис. 1). Однако структура поступающих больных остается сложной: увеличивается доля больных с лекарственной устойчивостью возбудителя и доля больных с деструктивными формами туберкулезного процесса (рис. 2). Это говорит о том, что больные «тюремного образа жизни» не ставят перед собой первоочередную задачу охраны своего здоровья. Среди поступающих в следственные изоляторы г. Москвы больных туберкулезом не только граждане России, но и граждане стран СНГ при наличии у них туберкулеза имеют случаи подделок медицинской документации (медицинских книжек) с целью трудоустройства. Указанные больные поступают зачастую с далеко зашедшим туберкулезным процессом на фоне выраженной туберкулезной интоксикации иногда в состоянии кахексии.

Кроме того, больные в условиях следственного изолятора имеют юридический статус подозреваемых и обвиняемых,

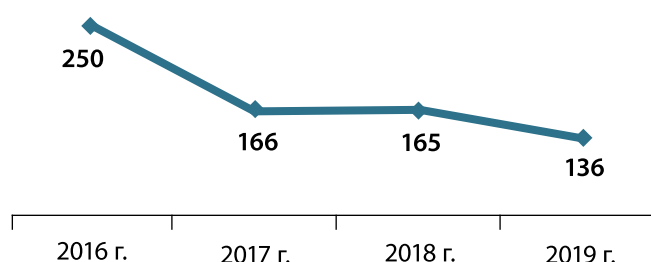


Рис. 1. Число больных с активными формами туберкулеза легких, поступивших в ТЛО № 1 и № 2 филиала «Больница» с 2016 по 2019 г.



Рис. 2. Доли больных туберкулезом легких с распадом легочной ткани, с ЛУ МБТ и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, из числа поступивших в ТЛО № 1 и № 2 филиала «Больница» в 2016–2019 гг.

а после окончания судебно-следственных действий и вступления в силу в отношении них приговора суда они в любой момент могут убыть к месту постоянного отбывания наказания. В связи с этим возникает проблема преемственности назначенного в филиале «Больница» лечения, которое при отсутствии препаратов в местах отбывания наказания может быть прервано.

В то же время для полноценного лечения больных в арсенале ТЛО № 1 и № 2 филиала «Больница» имеется весь спектр противотуберкулезных препаратов I и II ряда. Особое внимание хотелось бы уделить препарату Перхлосон® (тиоуреидо-иминометилпиридиния перхлорат) – противотуберкулезному средству, обладающему избирательным ингибирующим действием на жизнеспособность микобактерий туберкулеза, чувствительных и устойчивых к существующим противотуберкулезным препаратам [2]. Препарат довольно новый. Механизм его действия до конца не изучен. Однако продолжается изучение клинического опыта применения Перхлосона® в комбинации с имеющимися противотуберкулезными препаратами [1].

Препарат был взят на вооружение врачами-фтизиатрами филиала «Больница» с момента его централизованной поставки в учреждение – с октября 2018 года началось применение

препарата Перхлозон® в ТЛО № 1 и № 2 филиала «Больница». Учитывая небольшие объемы поступившего препарата, его назначение происходило избирательно, с учетом приверженности больных к лечению и перспектив их пребывания в филиале «Больница». С октября 2018 года из девяти больных с лекарственной устойчивостью с наличием показаний для назначения Перхлозона® (МЛУ МБТ – 7 чел., ШЛУ – 2 чел.) пяти больным был назначен препарат в составе схемы IV режима химиотерапии. Из них трое в настоящий момент продолжают лечение с использованием препарата Перхлозон®, а двое успешно закончили курс лечения. Эти случаи приведены в качестве клинических демонстраций.

Клинические демонстрации применения Перхлозона® у больных туберкулезом в филиале «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России

Клинический пример №1

Больной Т., 1986 года рождения, история болезни № 401/17, поступил в ТЛО № 1 филиала «Больница» 12.02.2017 г. Из анамнеза: туберкулезом легких болен с 2006 г. Лечение в основном получал в местах лишения свободы. Жалобы при поступлении: кашель со слизисто-гнойной мокротой, общая слабость, кровохарканье, недомогание, снижение массы тела более 10%. При поступлении обследован согласно нормативной документации. На обзорной рентгенографии грудной клетки от 26.02.2017 г. выявлен инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада, фокус в С₆ левого легкого 1,5 см в диаметре. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) обнаружены методом микроскопии мокроты 14.02.2017 г. (исследования № 532, № 533, № 534). Сведений о лекарственной устойчивости МБТ нет. Больной представлен на специализированную туберкулезную врачебную комиссию (СТВК). Установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада и обсеменения. ГДУ II А. МБТ (+).

С учетом длительного срока заболевания и деструктивных изменений легочной ткани больного принято решение о начале интенсивной фазы этиотропной химиотерапии по режиму IIб (изониазид 0,6, рифампицин 0,6, этамбутол 1,2, пипразинамид 1,5, капреомицин 1,0, левофлоксацин 1,0). Также назначена симптоматическая, дезинтоксикационная терапия. На фоне лечения сохранялась интоксикация, в анализе мокроты от 19.04.2017 г. обнаружены МБТ (исследования № 707, № 698). 13.06.2017 г. при исследовании в системе BACTEC™ MGIT™ 960 (№ 1062) определена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу. Больной представлен на СТВК с целью назначения интенсивной фазы IV режима этиотропной химиотерапии (аминосалициловая кислота 12,0 в сутки, циклосерин 0,75, пипразинамид 1,5, капреомицин 1,0, протинамид 0,5, левофлоксацин 0,75).

После получения полного курса интенсивного лечения у больного сохранялась полость распада, продолжалось бактериовыделение (МБТ обнаружены в мокроте 17.08.2018 г., исследования № 1368, № 1369). В октябре 2018 г. больной вновь представлен на СТВК в связи с отсутствием положительной клинико-рентгенологической динамики (рис. 3). Назначено лечение в рамках интенсивной фазы IV режима химиотерапии по схеме: аминсалициловая кислота 12,0 в сутки, циклосерин 0,75, пипразинамид 1,5, капреомицин 1,0, перхлозон 0,8, левофлоксацин 0,75.

В ноябре 2018 г. на рентгенограмме – положительная динамика. Отмечено клиническое улучшение: кашель стал менее продуктивным, явления интоксикации купировались, пациент прибавил в весе около 10 кг. В феврале 2019 г. на рентгенограмме полости с явлениями рубцевания (рис. 4). МБТ (-) от 16.07.2019 г. (исследования № 1541, № 1542). В ноябре 2019 г. (рис. 5) пациент переведен на фазу продолжения IV режима химиотерапии. В декабре 2019 г. в удовлетворительном состоянии этапирован в колонию для дальнейшего отбывания срока наказания.



Рис. 3. Больной Т., 1986 г.р., обзорная рентгенограмма при назначении IV режима химиотерапии с включением перхлозона, 22.11.2018 г.



Рис. 4. Больной Т., 1986 г.р., обзорная рентгенограмма через 3 мес. лечения по IV режиму химиотерапии с включением перхлозона, 03.02.2019 г.



Рис. 5. Больной Т., 1986 г.р., обзорная рентгенограмма через 12 месяцев лечения по IV режиму химиотерапии с включением перхлозона, 07.11.2019 г.

Клинический пример №2

Больной 3., 1985 года рождения, история болезни № 654/18, 27.07.2018 г. переведен из инфекционного отделения филиала «Больница» в ТЛО № 1. Из анамнеза: туберкулезом легких ранее не болел, ВИЧ-инфекция с 2014 года. При поступлении 09.06.2018 г. в инфекционное отделение диагностирована ВИЧ-инфекция, стадия 4Б. Жалобы на кашель со слизисто-гнойной мокротой, увеличение всех групп подчелюстных, подмышечных, шейных лимфатических узлов до 1,5–2 см в диаметре. Иммунограмма от 19.06.2018 г.: $CD4^+$ 189 кл/мм³, вирусная нагрузка РНК ВИЧ –17 336 копий/мл. Назначена антиретровирусная терапия (далее – АРВТ) по схеме: исен-

тресс, тенофовир, амивирен. Рентгенологически от 27.06.2018 г. очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не выявлено. 20.06.2018 г. проведена открытая биопсия шейного лимфатического узла. Гистологическая картина гранулематозного воспаления с множественными эпителиоидноклеточными гранулемами, с очагами казеозного некроза; в части из них наличие гигантских клеток Пирогова-Лангханса. МБТ в мокроте не обнаружены (25.07.2018 г., исследования № 971, № 952).

Больной представлен на СТБК. Переведен в туберкулезное легочное отделение. Выставлен диагноз: Туберкулез периферических (шейных, подчелюстных, подмышечных) лимфатических узлов в фазе инфильтрации. ГДУ IА. МБТ (+). Начато лечение по интенсивной фазе I режима этиотропной химиотерапии. 30.08.2018 г. в системе BACTEC™ MGIT™ 960 получен результат посева пунктата лимфатического узла (исследование № 1161): выделены МБТ, устойчивые к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу. Представлен на СТБК, назначена интенсивная фаза химиотерапии по режиму IV: аминосалициловая кислота 12,0 в сутки, циклосерин 0,75, пиразинамид 1,5, капреомицин 1,0, протионамид 0,5, левофлоксацин 0,75.

На фоне лечения признаки туберкулезной интоксикации нарастали, открылись свищевые ходы подмышечных лимфатических узлов справа и слева, подчелюстных лимфатических узлов. На рентгенограмме от 06.09.2018 г. картина диссеминированного туберкулеза обоих легких в фазе инфильтрации (рис. 6). Представлен на СТБК. Выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, прогрессирование на фоне АРВТ. Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. Туберкулез периферических (подмышечных, подчелюстных, шейных) лимфатических узлов в фазе инфильтрации. Свищевая форма. Туберкулезная инток-



Рис. 6. Больной 3., 1985 г.р., рентгенограмма до назначения IV режима химиотерапии с включением перхлорона, 06.09.2018 г.



Рис. 7. Больной 3., 1985 г.р., рентгенограмма через 12 месяцев лечения по IV режиму химиотерапии с включением перхлорона, 19.09.2019 г.

сикация. Дефицит массы тела более 10%. ГДУ IА. МБТ (+). С учетом лекарственной устойчивости и генерализации процесса назначено лечение по IV режиму химиотерапии, интенсивной фазе по схеме: аминосалициловая кислота 8,0 в сутки, циклосерин 0,75, пиразинамид 0,5, капреомицин 1,0, перхлорон 0,8, левофлоксацин 0,75. Параллельно с противотуберкулезным лечением производили лимфотропную терапию раствором капреомицина и изониазида, вскрытие и дренирование свищевых ходов, их промывание противотуберкулезными препаратами.

На контрольной рентгенограмме от 19.09.2019 г. признаки рассасывания инфильтрации (рис. 7). Иммунограмма от 13.11.2019 г.: $CD4^+$ – 561 кл/мм³, вирусная нагрузка не обнаружена. Свищевые ходы полностью эпителизировались. Больной абацилирован: МБТ (–) от 24.09.2019 г. (исследование № 1561) и от 15.10.2019 г. (исследование № 952). В декабре 2019 г. в удовлетворительном состоянии больной 3. этапирован в колонию для дальнейшего отбывания срока наказания с рекомендацией продолжить лечение по IV режиму химиотерапии, по фазе продолжения.

Заключение

Опыт последних лет показывает, что, несмотря на сокращение числа больных активным туберкулезом, поступающих на лечение в профильные отделения филиала «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России, структура контингента остается достаточно сложной: почти треть больных – с распадом легочной ткани, а четверть больных выделяют МБТ с лекарственной устойчивостью, включая МЛУ и ШЛУ, что создает дополнительные сложности в лечении этих больных.

Применение препарата перхлорон в дозе до 800 мг в сутки в составе комбинации препаратов по IV режиму химиотерапии

сопровождалось хорошей переносимостью лечения и позволило успешно завершить интенсивную фазу химиотерапии стойким прекращением бактериовыделения и выраженной клинико-рентгенологической динамикой, включая закрытие полости распада у больного с деструктивным процессом, а также заметное регрессирование специфического поражения периферических ЛУ у больного с генерализованным процессом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Учитывая первый опыт применения препарата, следует продолжить анализ его использования у больных из контингентов УИС, составляющих особую категорию больных фтизиатрического профиля.

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых: клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2013. – С. 27-36.
2. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата перхлорон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания / П.К. Яблонский [и др.] // Мед. альянс. – 2013. – № 2. – С. 69–81.
3. О медицинском освидетельствовании осужденных, представляемых к освобождению от отбывания наказания в связи с болезнью: постановление Правительства Российской Федерации от 6 февраля 2004 г. № 54. [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12134310/> (Дата обращения 19.07.2021).
4. О медицинском освидетельствовании подозреваемых или обвиняемых в совершении преступлений: постановление Правительства Российской Федерации от 14 января 2011 г. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12182023/> (Дата обращения 19.07.2021).
5. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 (ред. от 29.10.2009). [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/4179360/> (Дата обращения 19.07.2021).
6. Об утверждении Порядка организации оказания медицинской помощи лицам, заключенным под стражу или отбывающим наказание в виде лишения свободы: приказ Минюста России от 28.12.2017 г. № 285. [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/71874866/> (Дата обращения 19.07.2021).
7. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Дата обращения 19.07.2021).
8. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – С. 17-46.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. – М., 2014. – 37 с.

Сведения об авторе

Шиловский Сергей Сергеевич – начальник туберкулезного легочного отделения № 1 – врач филиала «Больница» ФКУЗ МСЧ-77 ФСИН России
 Адрес: 125412, г. Москва, ул. Ангарская, д. 55, кв. 10
 Тел. +7 (926) 184-94-64
 e-mail: shilovskiy1983@list.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДГОТОВКИ ВРАЧА ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ФТИЗИАТРИЯ» В СТРАНАХ СНГ ПРИ ПАНДЕМИИ COVID-19

В.М. Коломиец¹, М.Д. Сафарян², Ф.К. Ташпулатова³, И.В. Буйневич⁴

THE EFFECTIVENESS OF TRAINING A DOCTOR IN THE DISCIPLINE “PHTHISIOLOGY” IN THE CIS COUNTRIES DURING THE COVID19 PANDEMIC

V.M. Kolomiets, M.D. Safaryan, F.K. Tashpulatov, I.V. Buinevich

Цель исследования. Анализ результатов образовательного процесса по дисциплине «фтизиатрия» в странах СНГ при пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы особенности и эффективность использования различных методов образовательного процесса при подготовке врача по дисциплине «фтизиатрия» в странах СНГ при пандемии COVID-19. Рассмотрены основные модели организации обучения, предполагающие традиционные и удаленные форматы с применением дистанционных образовательных технологий.

Результаты. Сделан вывод о том, что в системе базового формального образования всех уровней и направлений подготовки дистанционный метод обучения может рассматриваться как форма, усиливающая социально-педагогический, организационный, психолого-дидактический потенциал традиционного («лицом к лицу») формата получения образования. В работе комплексно использовались методы теоретического (анализ, синтез, систематизация, сравнение и др.) и эмпирического (изучение литературы, беседа, анкетирование, наблюдение) исследования.

Ключевые слова: СНГ, пандемия COVID-19, дистанционное обучение, контактное обучение, преподаватель, цифровые технологии

Purpose of the study. To analyze the results of the educational process in the discipline «phthysiology» in the CIS countries during the COVID19 pandemic.

Materials and methods. The features and effectiveness of the use of various methods of the educational process in the preparation of a doctor in the discipline «phthysiology» in the CIS countries during the COVID-19 pandemic are analyzed. The main models of the organization of training, involving traditional and remote formats with the use of distance educational technologies, are considered.

Results. It is concluded that in the system of basic formal education at all levels and areas of training, the distance learning method can be considered as a form that enhances the socio-pedagogical, organizational, psychological and didactic potential of the traditional («face to face») format of education. The methods of theoretical and empirical research used in the work in a comprehensive manner.

Keywords: CIS, COVID-19 pandemic, distance learning, contact training, teacher, digital technologies

Введение

Продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) во многих странах, в том числе СНГ, обусловила значительные изменения в системе здравоохранения [9]. Совершенно очевидно, что необходимы были и изменения образовательного процесса по подготовке врачебных кадров, включая и дисциплину «фтизиатрия». И они последовали – в административном порядке в образовательном процессе стали использовать преимущественно дистанционный метод обучения.

Вполне объяснимо обострение внимания на качество подготовки медицинских кадров по тем специальностям, при которых проведение противоэпидемических мероприятий сопряжено с таковыми при предупреждении COVID-19 – и прежде всего по специальности «фтизиатрия». Введенный дистанционный метод (ДМО) является лишь составной частью смешанного метода обучения/преподавания (СМП), в отечественной медицинской высшей школе отношение к ним традиционно крайне консервативно (в частности, к компетентностному подходу) и их применение для преподавания

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

² Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, Армения.

³ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан.

⁴ Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь.

клинических дисциплин малопродуктивно, если не бессмысленно [8]. Использование и ДМО, и СМП широко обсуждается, но, к сожалению, их эффективность в медицинской высшей школе пока неизвестна [1, 8].

Цель исследования

Анализ эффективности и особенностей преподавания дисциплины «фтизиатрия» при подготовке врача с использованием различных методов в условиях пандемии.

Материалы и методы исследования

При проведении настоящего исследования использовались следующие методы: логический анализ современных публикаций по проблеме, обобщение и систематизация опубликованной информации, а также сравнительное осмысление первых результатов использования СМП при преподавании клинической дисциплины «фтизиатрия» на кафедрах вузов стран СНГ. Исследование продолжается в рамках межвузовского сотрудничества [5].

Результаты и обсуждение

Проведенные (и продолжающиеся) исследования по эффективности СМП при преподавании именно клинической дисциплины «фтизиатрия» объяснимы по двум причинам. Во-первых, речь идет об использовании методов преподавания для освоения таких врачебных компетенций, которые наиболее востребованы в период пандемии (речь идет, к примеру, о выявлении и лечении коморбидных инфекций, включая туберкулез). Во-вторых, качество таких компетенций у врача любой специальности должно быть достаточно высоким, чтобы избежать возможной если не пандемии, то эпидемии социально значимого заболевания – туберкулеза.

При введении карантинных мероприятий в связи с пандемией в образовательных учреждениях высшей медицинской школы было принято решение использовать ДМО как базовую форму обучения по основным образовательным программам. Однако уже вскоре оказалось, что в подготовке специалиста, особенно врача, наиболее перспективным является СМП, предполагающий чередование онлайн- и очного форматов, соединяющий в себе достоинства традиционного и дистанционного образовательного процесса. Считаем уместным привести здесь мнение академика М.И. Перельмана, который оценивал методы подготовки врача и указывал, что «...методы эффективны только при общении с пациентом и накоплении клинического опыта» [7].

Тем более что при анализе типологии моделей СМП с другими типологиями и отдельными моделями, представленными в зарубежных и отечественных публикациях, преимуществ какого-либо одного не выявлено [2, 13].

Растущая популярность смешанного обучения в разных странах мира вызвана не только надеждами на его высокую педагогическую результативность, но и внешними факторами экономического характера. Как предполагается, смешанное обучение позволит *сократить расходы на аудиторное, кадровое, материально-техническое и инфраструктурное обеспечение образовательного процесса, хотя и в меньшей степени, чем дистанционное обучение* (выделено авторами) [15]. Именно этим обусловлен интерес к нему со стороны государственных властей, корпораций, руководства образовательных организаций.

В системах образования стран СНГ за последние десять лет активно происходят процессы внедрения информационно-коммуникационных технологий в учебный процесс и на законодательном уровне определены основные понятия электронного обучения и дистанционных образовательных технологий [10]. В условиях пандемии коронавируса дистанционные образовательные технологии стали рассматриваться (более того, просто административно внедрены) единственным способом организации учебного процесса. В медицинских вузах, прежде всего России, у немалого числа преподавателей на момент введения в марте 2020 года всероссийского карантина уже были те или иные заготовки для чтения лекций и проведения практических занятий/семинаров в виде компьютерных презентаций (без которых, к слову, ныне не обходится ни одна сколько-нибудь серьезная конференция или симпозиум). Хотя значительная часть профессорско-преподавательского состава, особенно на клинических кафедрах, предпочитала в своей педагогической деятельности использовать контактную (очную) форму образовательного процесса с применением лишь отдельных дистанционных методик. К экстремальному введению преимущественно дистанционного метода, что требовало принципиально иных презентаций лекций/семинаров и оборудования для их реализации, на наш взгляд, многие медицинские вузы СНГ оказались не вполне готовы из-за недостаточной информатизации и прежде всего ограниченности доступа и сбоями в работе Интернета. Сказалось и недостаточное финансирование вузов, и недостаточные навыки в использовании компьютерных технологий у целого ряда преподавательского состава, особенно старшего поколения (но являющихся уникальными специалистами по своим дисциплинам!).

Однако в учредительных организациях медицинских вузов стран СНГ – министерствах и образования, и науки – вынуждены были подчиниться требованиям исполнительной власти и рекомендовать (!?) ввести тотально дистанционное обучение. Тем более что и до этого в министерствах рассматривалась идея: после окончания пандемии следует в основном ориентироваться именно на дистанционное, а не на контактное обучение. Вместе с тем отмечались и проблемы, связанные с внедрением

ДМО. Так, по мнению министра науки и высшего образования РФ В.Н. Фалькова, самое сложное в использовании ДМО состоит в том, чтобы «организовать коллективную работу, держать внимание студентов, зачастую даже не одного десятка, сделать интересным обучение в таком формате, когда у тебя, по существу, эмоциональные и интеллектуальные моменты идут асинхронно» (цитирую по И.Р. Гафурову с соавторами [3]).

В КГМУ (Россия) еще до начала пандемии COVID-19 кафедрами и другими организационными структурами вуза проводилась активная учебно-методическая работа по подготовке методического обеспечения и внедрения ДМО в образовательный процесс [4, 6]. После принятия администрацией субъекта РФ решения о проведении противоэпидемических мероприятий занятия на клинических кафедрах КГМУ продолжали проводиться с использованием очного метода вне клинических баз, в специально выделенных аудиториях, максимально оборудованных средствами и для дистанционного обучения. Лекции проводятся на платформе Zoom, при этом посещаемость лекций и объем послелекционных дискуссий значительно возросли.

В Ереванском ГМУ, как и других вузах Армении, имеются свои особенности, и в связи с ростом распространения пандемии COVID-19 на СМП перешли лишь с начала 2020/2021 учебного года. С учетом требований для защиты от COVID-19 на очных занятиях сокращено количество студентов, online-занятия проводятся по системе Zoom, преподаватели кафедры обеспечивают качественную и непрерывную связь по Интернету, пользуясь планшетами или компьютерами, ДМО составляет 50% объема общей учебной нагрузки, в остальные 50% студенты посещают кафедру, где на клинической базе проводятся осмотры больных, разборы клинических случаев с соблюдением мер ковидной безопасности (термометрия, соблюдается социальная дистанция при рассадке студентов, правильное ношение масок и обработка рук и поверхностей дезинфицирующими средствами и т.д.). Обычным явлением стало применение активных и интерактивных методов проведения занятий – компьютерные симуляции, деловые и ролевые игры, моделирование клинических случаев по данным рентгеновских снимков или КТ-обследований, широко используются групповые дискуссии и стимулируется клиническое мышление студентов.

Процесс внедрения СМП в медицинских вузах Республики Узбекистан во время пандемии COVID-19 был интенсифицирован, и обучение полностью проводится в online формате по системе Zoom и Яндекс телемост. В платформе Moodle вузов размещены раздаточный материал, электронные версии учебников, пособий, тестовые задания и ситуационные задачи, лекции записаны в формате видеолекций, по каждой тематике на русском, узбекском языках, размещены и на сайте youtube.com. Лекции и практические занятия проходят в онлайн-формате, но студенты не проводят курации больных, разбор принципов

инфекционного контроля в отделениях, клинические разборы больных проводятся в дистанционном режиме, что, совершенно очевидно, снижает овладение как профессиональными компетенциями, так и воспитательное значение образовательного процесса. Промежуточный опрос и заключительный экзамен проводятся в виде решения тестов в платформе Moodle.

В Республике Беларусь, в отличие от других стран Европы (исключая Швецию), не были введены жесткие карантинные мероприятия при пандемии инфекции COVID-19, тем не менее в преподавание дисциплины «фтизиопульмонология» в ГГМУ были внесены определенные изменения. В соответствии с требованиями администрации СМП использовался своеобразно – так как курация пациентов не допускалась, то время практических занятий было сокращено и работу с пациентами заменили демонстрацией обучающих фильмов, видеороликов, т.е. использованы элементы СМП. Расширили время занятий в лаборатории практического обучения (манекены, симуляторы, тренажеры). В связи с отсутствием технических возможностей чтения лекций для всех обучающихся в режиме online лекционные занятия переведены в режим самостоятельной управляемой работы студентов, тексты лекций размещены на сайте университета.

Не вызывает сомнений, что вынужденно внедряемые в высшей медицинской школе, продолжающиеся изучаться и совершенствоваться различные модели ДМО имеют свои достоинства и недостатки. Конечно, в такой ситуации анализировать преимущества непродуктивно – ДМО приняты к исполнению в административном порядке, даже если бы недостатки, «минусы» реализации их в обучении преобладали. Анализ же выявленных недостатков необходим с целью их устранения или как минимум минимизации.

Имеется и еще одна причина необходимости такого анализа. Несмотря на то что принципы Болонской системы для подготовки специалиста врача очевидно не продуктивны и ректоры отечественных вузов принимали принципиальное решение не реализовывать их при подготовке врача, тем не менее цифровизация образовательного процесса в вузах будет продолжаться. А основные компоненты ДМО являются не чем иным, как внедрением цифровых технологий в образовательный процесс. Поэтому даже после окончания пандемии необходимо продолжать изучать эффективность различных моделей ДМО с целью не потерять (снизить) уровень отечественного профессионального медицинского образования.

Эффективную систему контроля усвоения учебных программ и, соответственно, адаптации студентов к условиям СМП предстоит разработать, предлагаются различные варианты [1]. Представляется, что наиболее приемлемыми должны быть фактические результаты учебной деятельности (успеваемость и результаты выполнения промежуточных и итоговых работ) и степень удовлетворенности обучающегося результатами своей учебной деятельности с данными самооценки студентов.

Эффективность использованных нами СМП в определенной степени возможно было оценить (выявить) по результатам итоговой и промежуточной аттестаций (экзамены и зачеты), которые проводили методом ДМО. Результаты неоднозначные. Так, в Курском ГМУ (экзамен) при пятибалльной системе, если судить по итогам экзаменационной сессии, эффективность практически не изменилась – при повышении среднего бала различия несущественны ($p > 0,05$) (таблица).

Таблица. Результаты экзамена по фтизиатрии в Курском ГМУ

Оценка	Итоги экзаменационной сессии			
	до пандемии		при пандемии	
	абс.	%	абс.	%
Отлично	226	64,8	315	92,6
Хорошо	109	31,2	22	6,4
Удовлетворительно	14	4,0	–	–
Неудовлетворительно	–	–	3	1,0
Средний бал	4,6		4,9	

При оценке результатов экзаменов в Ереванском ГМУ (10-балльная система) в период до пандемии и во время ее отличные показатели (9–10 баллов) получили 19,7–19,5% соответственно, хорошие – 44–45% соответственно, но неудовлетворительных оценок при использовании СМП были в два раза больше – 15,8% против 8,5% у экзаменуемых.

Совершенно очевидно, что судить об эффективности используемых методов образовательного процесса по результатам экзаменов, проводимых только дистанционным методом (тесты и ситуационные задачи), как минимум преждевременно. Поэтому дополнительно для оценки эффективности СМП проведено анкетирование, опрос проводился анонимно, индивидуально, анкеты заполнялись студентами самостоятельно в системе дистанционного обучения. Разработанная для данного исследования анкета состояла из нескольких вопросов, ответы оценивались по 5-балльной системе от 3 до 5. Очень хорошие результаты считались в пределах от 4,5 до 5, хорошие – от 4 до 4,5 и удовлетворительные – от 3 до 4 баллов.

На вопрос «На сколько в доступной форме перед началом обучения курса фтизиатрии были представлены цели и задачи изучаемого предмета в доковидном и постковидном периодах обучения?» подавляющее большинство (78% опрошенных) ответили в пределах 4,6–4,7 балла. Анализ ответов по вопросу «После окончания курса фтизиатрии насколько приобретенные знания соответствовали ожидаемым результатам?» показал, что в обеих случаях 94% обучающихся владеют этой информацией и оценивают ее высоко. На вопрос «На сколько эффективно использовались клинические разборы больных туберкулезом?» большинство студентов в доковидном периоде (у постели больного) оценили в пределах 4,5 балла, в постковидном периоде (в виртуальном режиме) этот показатель был ниже и составил 4,0 балла. На вопрос:

«Каково ваше мнение по поводу использования online учебников, online плакатов и рентген-снимков?» студенты в доковидном периоде отметили 4,5–5 баллов. При СМП обучении этот показатель был ниже и составил 4,23 балла. Дополнительно в числе недостатков СМП обучения все (!) опрошенные указывали на отсутствие демонстрации преподавателями практических навыков и возможности их отработки, что, безусловно, является важным для будущего врача.

Какие же выводы возможно сформировать, исходя из опыта использования СМП в течение практически одного учебного года? Одним из основных минусов СМП является, с нашей точки зрения, снижение мотивации при изучении дисциплины и низкая концентрация студентов на занятии вследствие своего рода дополнительных «каникул». При этом снижается развитие речевой культуры обучающихся, так необходимой для врача.

Далее, даже подробное изложение материала с использованием новейших инструментов (видеоролики, манекены, «чат») не заменяет живого общения, когда преподаватель может расставить акценты на наиболее значимых или трудно поддающихся изучению моментах. В традициях отечественного образования – обучение по принципу «от мастера к мастеру», поэтому наши студенты не всегда готовы к самостоятельному обучению, творчески изучать материал, самостоятельно искать дополнительную информацию по темам. Иногда задания выполняются ими формально, обучающиеся выдают за ответ выдержки из лекционного материала, предоставленного преподавателем, либо копируют далеко не качественную информацию из Интернета.

В целом по результатам опроса большинство студентов остаются сторонниками традиционной формы обучения, поскольку испытывают явную нехватку личного живого общения с преподавателем (66,1%), считая также, что и форма контроля знаний при традиционной форме обучения более оптимальна (60%) по сравнению с дистанционной (40%). Эволюция процессов обучения носит постоянный характер, так как любые изменения в социальной сфере влекут за собой необходимость внедрения новых форм обучения и передачи информации. Можно утверждать, что дистанционная форма обучения не сможет полностью заменить традиционное образование, а способно его дополнить и упростить на отдельных этапах.

С целью определения степени адаптации и удовлетворенности студентов своими результатами по итогам ДМО проведено анкетирование студентов фокус-групп с высоким рейтингом успеваемости (по данным усвоения других дисциплин). Самооценка студентов проводилась по следующим критериям: 1) готовность к использованию средств ИКТ в учебном процессе; 2) сформированность навыков и умений самостоятельной работы и самоорганизация; 3) самооценка психологического состояния.

Прежде всего, оказалось, что применение технологии только ДМО позволило в некоторой мере редуцировать трудности

самоорганизации и легче решать проблемы технического характера при переходе на СМП, но дополнительно к этим трудностям были указаны: – отсутствие времени на выполнение заданий из-за перегрузок (слишком много заданий по разным предметам) (32,2%); – чувство дискомфорта из-за отсутствия непосредственного общения с преподавателем (39%), в то время как дискомфорт из-за отсутствия возможности общаться со студентами группы испытывали только 22%.

По результатам анкетирования возможно выделить и еще некоторые преимущества ДМО, который, подчеркнем, использовался периодически для отдельных занятий. На первом месте – это возможность использования неоднократно в любое время методических рекомендаций, материалов для самоподготовки, учебных пособий, размещенных на сайте кафедры (более 90% респондентов), что особенно важно для иностранных обучающихся. Так же высоко (89% опрошенных) положительно оценивают студенты возможность использования на практических занятиях, проводимых в ZOOM, различное мультимедийное сопровождение и возможность индивидуального общения с преподавателем без посещения вуза (до 72% опрошенных).

В защиту ДМО приводили и такие довольно убедительные аргументы, как возможность совмещать работу с учебой, индивидуально скачать лекцию/презентацию, самообучаться и заниматься в комфортной обстановке. Интересным стали результаты выяснения перспектив ДМО – более трети опрошенных (до 40%) относились отрицательно к дальнейшему его применению в учебном процессе, 25% поддерживали данную возможность, 26% занимали нейтральную позицию и 9% не определились с ответом. Однако, по мнению студентов, к отрицательным последствиям использования ДМО следует отнести связанное с данной системой обучения ухудшение своего самочувствия, появление чувства хронической усталости, тревожности. Только 18% человек из опрошенных не отмечали у себя аналогичных последствий. Высказывались мнения об избыточности заданий в письменном виде и рефератов.

Однако из критических замечаний студентов об использовании преимущественно СМП возможно выделить главное – отсутствие работы с основной моделью болезни – больным человеком!

Таким образом, анализ полученных данных позволяет с определенной уверенностью говорить о том, что смешанное обучение как компонент очного обучения способствует лучшей адаптации студентов к условиям дистанционного обучения и процессам информатизации образования в целом.

Результативность дистанционного метода широко и постоянно изучается, уже сейчас опубликовано множество работ с описанием конкретных методик ДФОП [1, 14]. Результаты оцениваются неоднозначно, обосновывается и вывод о том, что онлайн-обучение не уступает аудиторному [12]. Однако при дальнейшей разработке различных вариантов использования

дистанционных технологий нельзя не учитывать особенность медицинского образования, включая и по дисциплине «фтизиатрия», – *формирование большинства клинических компетенций будущего врача неразрывно связано с формами обучения, требующими его личного присутствия* (выделено авторами), в первую очередь для освоения коммуникативных навыков и практических манипуляций. Традиционно медицинское сообщество ожесточенно критикует любое применение дистанционных образовательных технологий в обучении врача, но технологический прогресс позволяет постепенно осваивать новые технологии. К тому же следует учитывать в данном случае то, что новое заболевание напрямую повлияло на содержание самого медицинского образования. Прежде всего за счет необходимости освоения новых навыков: оказание экстренной помощи, интубация, искусственная вентиляция легких, новые методы диагностики и лечения пациентов в условиях повышенной опасности, требующей слаженной командной работы и знания новых алгоритмов действий.

Пандемии будут возникать, и навыки контроля образовательного процесса в условиях пандемии станут неотъемлемой частью медицины будущего [11]. В самом начале вынужденного использования ДОМ возникло несколько вопросов, требующих своего разрешения. Как в сложившейся ситуации продолжать эффективно обучать студентов? Как помочь им в освоении новых умений и навыков? Как применять оценку и в какой форме? Возможно ли проводить экзамены в формате объективного структурированного клинического экзамена? Как изменится медицинское образование после снятия режима ограничений? Эти и другие актуальные вопросы продолжают оставаться предметом анализа результатов использования дистанционных технологий в условиях пандемии COVID-19.

Заключение

Технология смешанного обучения как один из способов интеграции технологий в высшее образование обладает значительным потенциалом и позволяет обучающимся легче адаптироваться к современным процессам информатизации образования. Результаты организации образовательного процесса преподавания дисциплины «фтизиатрия» в условиях пандемии COVID-19 (как и возможных пандемий другой этиологии) позволяют рекомендовать использовать преимущественно смешанный метод. Сложившаяся ситуация заставляет пересмотреть взгляды и изменить некоторым правилам, чтобы адаптироваться к ней и продолжать непростой труд подготовки врача в области фтизиатрии. Сейчас как никогда на первый план выходят возможности, которые предоставляют нам современные технологии, и их нельзя игнорировать. Не вызывает сомнений, что все трудности заставят работников высшей медицинской школы научиться чему-то новому и выйти из этого режима ограничений более опытными, критически

мыслящими специалистами. Возможно утверждать, что на основании приобретенного в результате пандемии COVID-19 опыта использования смешанного метода преподавания он должен стать основным при подготовке врача по фтизиатрии и другим клиническим дисциплинам.

Литература

1. Алексеева А.Ю., Балкизов З.З. Медицинское образование в период пандемии COVID-19: проблемы и пути решения // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 8-24. doi: 10.24411/2220-8453-2020-12001.
2. Блинов В.И., Сергеев И.С. Модели смешанного обучения в профессиональном образовании: типология, педагогическая эффективность, условия реализации // Профессиональное образование и рынок труда. – 2021. – № 1. – С. 4-25. doi: <https://doi.org/10.24412/2307-4264-2021-01-04-25>.
3. Гафуров И.Р., Ибрагимов Г.И., Калимуллин А.М., Алишев Т.Б. Трансформация обучения в высшей школе во время пандемии: болевые точки // Высшее образование в России. – 2020. – Т. 29. – № 10. – С. 101-112. <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-10-101-112>.
4. Коломиец В.М., Лебедев Ю.И., Гольев С.С. Педагогическая школа кафедры фтизиопульмонологии Курского государственного медицинского университета: формирование и перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 54-58.
5. Коломиец В.М., Павленко Е. П., Буйневич И. В., Ташпулатова Ф. К. Пандемия COVID-19: проблемы и перспективы дистанционного метода преподавания дисциплины «фтизиопульмонология» в отдельных странах СНГ // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 142-151.
6. Лазаренко В.А., Калущий П.В., Дрёмова Н.Б., Овод А.И. Адаптация высшего медицинского образования к условиям цифровизации здравоохранения // Высшее образование в России. – 2020. – Т. 29. – № 1. – С. 105-115. <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-1-105>.
7. Перельман М.И. Мысли о диагностике // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 3-4.
8. Сенашенко В.С., Макарова А.А. Образовательные гибриды в высшем образовании России // Высшее образование в России. – 2018. – Т. 27. – № 8-9. – С. 24-42. <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2018-27-8-9-24-42>.
9. Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н., Обухова О.В., Базарова И.Н., Ендовицкая Ю.В., Несветайло Н.Я. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении. Аналитический доклад / Под общей ред. академика РАН В.И. Стародубова. Версия 1.0 (по состоянию на 26.04.2020 г.). – М., 2020. <https://yandex.ru/search/?lr=8&clid=2233626&text>.
10. Статья 16. Реализация образовательных программ с применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий. Федеральный закон РФ «Об образовании в Российской Федерации» № 273-ФЗ от 29 декабря 2012 г. (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.07.2020). [Электронный ресурс]. URL: https://legalacts.ru/doc/273_FZ-ob-obrazovanii/ (Дата обращения 01.07.2021).
11. Arandjelovic A., Arandjelovic K., Dwyer K., Shaw C. COVID-19: considerations for medical education during a pandemic // Med. Ed. Publish. – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 87. doi: 10.15694/mep.2020.000087.1.
12. Fawns T., Jones D., Aitken G. Challenging assumptions about “moving online” in response to COVID-19, and some practical advice // Med. Ed. Publish. – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 83. doi: 10.15694/mep.2020.000083.1/
13. Cabral V.K., Valentini D.F. Jr, Rocha M.V.V., de Almeida C.P.B., Cazella S.C., Silva D.R. Distance learning course for healthcare professionals: continuing education in tuberculosis // Telemed. J. E. Health. – 2017. – Vol. 23. – N. 12. – P. 996- 1001. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0033>.
14. Kachra R., Ma I. Practical tips for faculty development workforce training under pressure in the time of COVID-19 pandemic // Med. Ed. Publish. – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 81. doi: 10.15694/mep.2020.000081.1.
15. Reimaging Teaching in a Blended Classroom. Working paper. TNTP: Reimagine Teaching. – 2014. – 18 p. [Электронный ресурс]. URL: http://www.k12accountability.org/resources/Blended-and-Adaptive-Learning/TNTP_Blended_Learning_WorkingPaper_2014-2.pdf (Дата обращения 05.04.2021).

Сведения об авторах

Коломиец Владислав Михайлович – профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 405046, г. Курск, ул. Спортивная, д. 35

Тел. +7 (961) 199-05-85

e-mail: vlacom@mail.ru

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1317-7863>

Сафарян Марина Дмитриевна – заведующая кафедрой фтизиатрии Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераца, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 375033, Армения, г. Ереван, ул. Маршала Баграмяна, д. 51, кв. 13

Тел. +374 91 48-03-21

e-mail: marina-safaryan@rambler.ru

Ташпулатова Фатима Кудратовна – заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Ташкентского педиатрического медицинского института, доктор медицинских наук

Адрес: 100140, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, д. 223

Тел. +998-71-260-36-58

e-mail: fatima2263@mail.ru

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9999-605>

Буйневич Ирина Викторовна – заведующая кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5

Тел. +375 2933 7-29-13

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-4182>

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

М.А. Плеханова¹, С.В. Смердин¹, А.А. Яковлева^{1,2}, Т.И. Воробьева¹

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

M.A. Plehanova, S.V. Smerdin, A.A. Yakovleva, T.I. Vorob'eva

В обзоре представлены сведения о формировании понятия «латентная туберкулезная инфекция», о методах и о клиническом значении результатов диагностики этого состояния при помощи различных иммунологических проб.

The review presents information about the formation of the concept of «latent tuberculosis infection», about the methods and the clinical significance of the results of diagnosing this condition using various immunological tests.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены *M. tuberculosis* при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза [10, 34, 37]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулеза (МБТ) [24]. У подавляющего большинства инфицированных лиц отсутствуют признаки или симптомы туберкулеза, и эти лица не являются опасными в качестве источника инфекции, но у них есть риск развития активной формы туберкулеза, которая уже является заразной. По оценкам экспертов, риск реактивации туберкулеза в течение жизни для лица с зафиксированной ЛТИ составляет 5–10%, причем у большинства туберкулез развивается в течение первых пяти лет с момента первичного инфицирования [19, 40].

Развитие туберкулеза после инфицирования МБТ зависит от нескольких факторов. Считается, что реактивацию туберкулеза можно предотвратить при помощи профилактического лечения. Эффективность имеющихся на настоящий момент схем лечения составляет от 60 до 90% [36]. Учитывая несовершенство анализов, риск серьезных и фатальных побочных эффектов и высокую стоимость соответствующих мероприятий, по мнению экспертов ВОЗ, нецелесообразно проводить массовое обследование на ЛТИ и ее лечение среди широких слоев населения. [10]. По их заключению, базовыми элементами Глобальной стратегии борьбы с туберкулезом после 2015 года являются мероприятия, ориентированные на пациента. В первую очередь это ранняя диагностика туберкулеза, систематический скрининг лиц, находившихся в контакте, и групп повышенного риска, а также профилактическое лече-

ние лиц, подвергающихся повышенному риску и вакцинация против ТБ [34].

В настоящее время руководства ВОЗ по ведению пациентов с ЛТИ разработаны для ВИЧ-инфицированных лиц [28], детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными туберкулезом в домашних условиях [43]. В 2015 и 2018 годах ВОЗ представила программное руководство по ведению пациентов с ЛТИ, в котором уделено надлежащее внимание различным вариантам обследования и лечения [10, 34].

Туберкулез по-прежнему входит в число инфекционных болезней, уносящих наибольшее число жизней [27, 29, 30]. Согласно оценкам, число заболевших туберкулезом в 2019 году составило 10 миллионов человек, включая 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей [1, 27, 30].

Анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в России свидетельствует о наступлении стабилизации. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя снижает результаты лечения и в перспективе может привести к росту смертности от туберкулеза [13]. М.В. Шилова (2014) отмечала несоответствие между уровнями заболеваемости туберкулезом всего населения и детского, что, по мнению автора, свидетельствовало об имеющихся недостатках в диагностике туберкулеза как у детей, так и у взрослых. Увеличение числа детей с остаточными посттуберкулезными изменениями, по мнению М.В. Шиловой, связано с широким использованием пробы с Диаскинтестом® (ДСТ), что не позволяет своевременно выявить период первичной туберкулезной инфекции и провести превентивное лечение [16]. Однако до 2015 года данная проба не была рекомендована для использования в условиях общей лечебной сети, и основным

¹ ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Москва.

² ООО «Клиника современной медицины», г. Москва, Россия.

методом выявления туберкулезной инфекции у детей оставалась проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л [15]. По исследованиям других авторов, причинами поздней диагностики туберкулеза являлись низкая санитарная грамотность населения [9, 14], массовый отказ от обследования (в том числе от пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л) [16], отсутствие настороженности по туберкулезу у врачей общей лечебной сети [2].

Важным профилактическим мероприятием могла бы стать вакцинация против туберкулеза. Единственная существующая вакцина против туберкулеза, бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ), созданная в 1921 году, имеет неустойчивую защитную эффективность. БЦЖ-иммунизация считается эффективной у детей, обеспечивая 80%-ную защиту от тяжелой и прогрессирующей инфекции – таких форм туберкулеза, как милиарный туберкулез и туберкулезный менингит [44, 45]. По результатам одних исследований БЦЖ снижает риск туберкулеза у взрослых в среднем на 50%, тогда как по другим эффективность может составлять от 0 до 80% в разных популяциях [20, 21]. Однако БЦЖ не обеспечивает надежной защиты от легочного туберкулеза, на который приходится основное бремя болезни в мире. Современные стратегии борьбы против туберкулеза в большинстве развивающихся стран по-прежнему в значительной степени зависят от частично эффективной вакцины БЦЖ, а также от ранней диагностики и лечения активной туберкулезной инфекции [26].

С учетом выявленных проблем на основе законодательных документов по профилактике туберкулеза и рекомендаций ВОЗ (2015) были разработаны федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛТИ у детей с целью оптимизации профилактических мероприятий по туберкулезу, в первую очередь среди групп риска [15].

По мнению многих исследователей, к группе высокого риска по заболеванию туберкулезом можно отнести детей в возрасте до 7 лет и подростков, находящихся в условиях семейного и периодического контакта с больными туберкулезом, что обусловлено низким качеством проводимых противоэпидемических мероприятий, а также быстрым снижением напряженности поствакцинального иммунитета [9, 11]. Выделение факторов риска позволяет дополнительно выявлять до 25% детей с подозрением у них наличия туберкулезной инфекции [3]. При этом, по мнению Л.В. Поддубной (2007), наибольший риск формируется при сочетании медико-биологических и социально-эпидемиологических факторов [9].

По запросу ВОЗ было подготовлено три систематических обзора для выявления групп риска [10]. Выявлены фактические данные о повышенной распространенности ЛТИ, риске прогрессирования ЛТИ и развитии активной формы туберкулеза, а также о повышенной заболеваемости активной формой туберкулеза. Было сформировано 15 групп риска: 1) взрослые и дети, контактировавшие с больными туберкуле-

зом; 2) работники системы здравоохранения и студенты-медики; 3) ВИЧ-инфицированные лица; 4) пациенты на диализе; 5) иммигранты из стран с высоким бременем туберкулеза; 6) пациенты, начинающие лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа; 7) лица, употребляющие запрещенные наркотики; 8) заключенные; 9) бездомные; 10) пациенты, готовящиеся к трансплантации органов или переливанию крови; 11) пациенты с силикозом; 12) пациенты с диабетом; 13) лица, злоупотребляющие алкоголем; 14) табакокурильщики; 15) лица с дефицитом массы тела.

Был проведен систематический обзор для исследования тестов и клинических результатов, с помощью которых можно наилучшим образом определять лиц с наибольшим риском прогрессирования заболевания до впервые выявленного туберкулеза. И если систематический обзор не выявил никаких клинических параметров, которые могли бы способствовать прогнозированию прогрессирования до активной формы туберкулеза, то 29 исследований свидетельствовали о прогностической ценности тестов IGRA (пробы на высвобождение интерферона-гамма) и туберкулиновой кожной пробы (ТКП) [42].

ТКП и IGRA-тесты – основные анализы, используемые в настоящее время для диагностики ЛТИ в мировой практике. Человек с ЛТИ имеет отрицательные бактериологические анализы: диагноз основывается на положительном результате либо ТКП, либо IGRA-тесте, указывающих на иммунный ответ у лиц с ЛТИ [12, 42]. Однако эти тесты имеют ограничения, они не могут отличить скрытую инфекцию от активной [33], они также слабо могут предсказывать, кто будет прогрессировать к активной туберкулезной инфекции. Как указано в анализе 17 проспективных исследований, представленных в 2017 году, сравнивающих тестирование IGRA с ТКП для оценки прогрессирования от ЛТИ до туберкулеза, результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за неопределенности, изменения рисков и их гетерогенности [17]. Вакцинация БЦЖ тоже может вызвать трудности в интерпретации ТКП из-за генетического сходства БЦЖ и МБТ. Хотя имеющиеся эпидемиологические данные подтверждают, что на туберкулин реакция, связанная с вакцинацией БЦЖ, может угасать в течение 5–10 лет, и он по-прежнему не дает возможность полностью дифференцировать, кто является зараженным МБТ, а кто – привитым БЦЖ [32, 41].

Термин «латентный туберкулез» был предложен К. Пирке, который разработал кожный тест в 1907 году с использованием туберкулина Коха (неочищенной смеси продуктов дезинтеграции МБТ). Он ввел термин «скрытый туберкулез», чтобы описать детей, у которых нет каких-либо симптомов туберкулеза, но имеется положительная реакция на туберкулин [22].

Взаимодействия между МБТ и человеческим организмом являются многогранными и сложными, и на сегодняшний день еще недостаточно изученными [18, 19, 38].

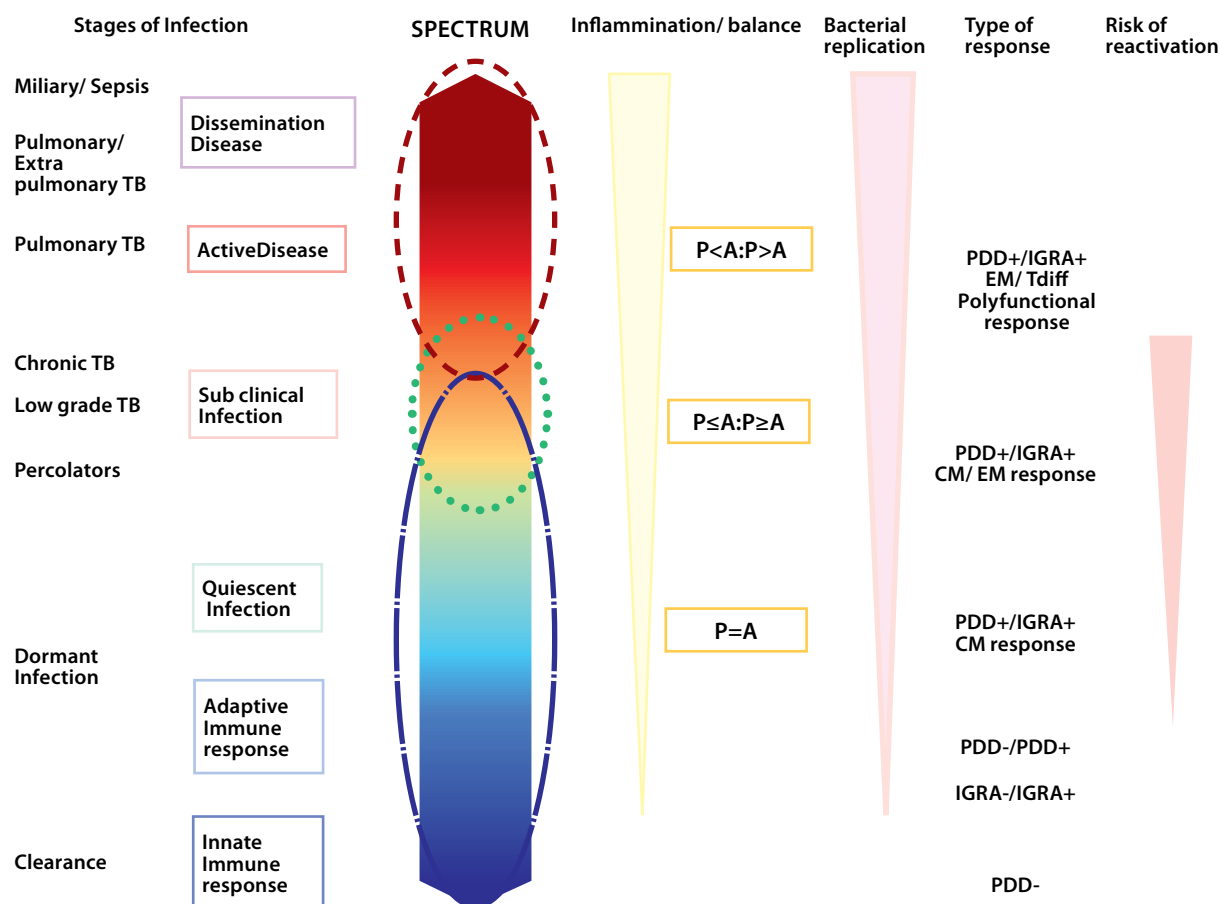


Рисунок. Схема «спектра» туберкулезной инфекции

Примечание.

МБТ-инфекцию можно рассматривать как спектр на «тепловой карте» со стадиями от бактериального клиренса (холодный – синий нижний конец) до диссеминированной инфекции (горячий – красный верхний конец). Классическая, бимодальная классификация, основанная на наличии или отсутствии клинических симптомов, выделяет активную инфекцию (отмечена красными черточками) и латентную инфекцию (обозначена голубыми тире-точками). Кроме того, недавние исследования подтверждают наличие субклинической инфекции (отмечена зелеными точками), которая перекрывается с активной и латентной формой. Провоспалительные (P) и противовоспалительные (A, антивоспалительные) факторы находятся в равновесии на нижнем конце спектра, контролируя репликацию бактерий, в то время как инфекция продвигается вверх по спектру. Этот баланс теряется в результате увеличения бактериальной нагрузки и/или нарастания патологического процесса. Аналогичным образом положение на спектре отражает риск реактивации: выше по спектру – более высокий риск. Реакции на PPD (туберкулин) или результаты IGRA-тестов могут варьировать от отрицательных до положительных в латентном спектре.

Тип T* – клеточного ответа в анализах *in vitro* в диапазоне от сниженных реакций центральной памяти на нижнем конце спектра к эффекторной памяти и терминально дифференцированных фенотипов с увеличением функциональных возможностей T-клеток, при этом, как они идут на высоком уровне спектра, не было доказано [19, 35].

*** T-клетки:**

- Центральные клетки памяти T секретируют IL-2, но не секретируют IFN-γ или IL-4.
- Эффекторные клетки памяти T секретируют цитокины, такие как IFN-γ и IL-4 [39].

В России одним из крупнейших ученых по изучению иммунных механизмов развития туберкулезной инфекции является Виталий Ильич Литвинов (2007) [4, 6]. В работах В.И. Литвинова (1999) было доказано, что именно Т-лимфоциты играют основную роль в протективном иммунитете при «внутриклеточных»

инфекциях [5]. Новые технологии внесли свой вклад в разработку новых концепций по поводу этого взаимодействия. При этом особое значение также имеют для данного обзора недавние исследования о характере иммунного ответа, которые подчеркивают гетерогенность при развитии активной и ЛТИ

[12, 19, 23, 25, 26, 31, 35]. Новые знания позволили разработать современные методы иммунодиагностики и прогноза туберкулеза, в том числе аллерген туберкулезный рекомбинантный – препарат Диаскинтест® [7, 8].

Хотя под ЛТИ традиционно подразумевается, что МБТ находится в какой-то неактивной форме в организме, развивается концепция, по которой под определением скрытой туберкулезной инфекции подразумевают более широкий спектр от ситуации полного очищения от инфекции к ситуации активно реплицирующейся бактерии при отсутствии клинических симптомов [19, 23, 25, 26, 31]. Кроме того, растет количество наблюдений субклинической активной инфекции при проведении обследований по распространенности туберкулеза [26, 31].

Предложено, учитывая, что клиническое разнообразие при наличии туберкулезной инфекции отражает относительное количество, тип и анатомическое распределение поражений, рассматривать туберкулезную инфекцию как непрерывный спектр, простирающийся от стерильного иммунитета, субклинического активного заболевания, до скоротечных активных форм заболевания с традиционными обозначениями латентной инфекции и активной формы болезни, соответственно, с частично перекрывающимися областями биологической неоднородности [19, 26, 31], как показано на рисунке [26].

Основным недостатком в настоящее время является то, что ни один из диагностических анализов не обладает доста-

точной чувствительностью или специфичностью для определения у конкретного человека «места МБТ в спектре». Это тормозит развитие новых препаратов и вакцин-кандидатов, а также осуществление контроля за лицами с высоким риском, до того как они начинают формировать заболевание. Поэтому приоритетной задачей современных исследований является понимание спектра туберкулезной инфекции с имеющимися техническими достижениями для определения комбинации маркеров МБТ. Многочисленные вопросы, которые сегодня необходимо решить, включают в себя: Какие патологические или иммунологические особенности определяют спектр? Можно ли измерить продукты МБТ и соотнести их со спектром туберкулезной инфекции? Какова роль Т или В-клеток в спектре латентного туберкулеза? Что является переломным в реактивации и распространении МБТ? Они могут быть решены с помощью комплексного изучения иммунологических и клеточных маркеров в сочетании с оценкой транскрипционных профилей, использования передовых технологий обработки изображений в режиме реального времени и на уровне тканей и органов, чтобы понять сложность всех этапов латентной туберкулезной инфекции [26].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Литература

1. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2019. – World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_ru.pdf?ua=1. (Дата обращения: 05.02.2021).
2. Келасова Н.В. Туберкулез органов дыхания у подростков. Основные причины формирования распространенных процессов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
3. Ким А.Г. Современные эпидемиологические и организационные проблемы туберкулезной инфекции у детей в условиях мегаполиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 17 с.
4. Литвинов В.И., Апт А.С., Еремеев В.В. и др. Иммунология и иммуногенетика // Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. – М.: 2007.
5. Литвинов В.И., Герзерт В.Я., Мороз А.М., Космиади Г.А. Иммунология туберкулеза: современное состояние и проблемы // Вестник РАМН. – 1999. – № 7. – С. 8-11.
6. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция: свойства возбудителя; реакции макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, Диаскинтест® и другие подходы), лечение. – М.: МНПЦБТ, 2016. – 196 с.
7. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Слогоцкая Л.В. и др. Клинические исследования по применению кожной пробы с препаратом «Диаскинтест®» // Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2010. – С. 89-96.
8. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Эффективность применения кожной пробы «Диаскинтест®» для диагностики туберкулеза, высокой степени риска его развития, дифференциальной диагностики с поствакцинальной аллергией и другими заболеваниями // Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2010. – С. 97-99.
9. Поддубная Л.В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семей с высокой эпидемиологической опасностью по туберкулезу: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 46 с.
10. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – Женева: ВОЗ, 2015.
11. Русских Н.Ю. Факторы риска развития туберкулеза и особенности клинического течения заболевания у детей и подростков и социально дезадаптированных семей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 30 с.

12. Слозюк Л.В., Сеницын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 11. – С. 46–58.
13. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., Сон И.М., Тестов В.В., Попов С.А., Бурыхин В.С., Пономарев С.Б., Русакова Л.И., Мезенцева Н.И., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Дергачев А.В., Саенко С.С. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 92 с.
14. Трифонова Н.Ю. Исследование медико-организационных проблем распространенности туберкулеза в современных условиях крупного мегаполиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 48 с.
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
16. Шилова М.В. Туберкулез в России. – М., 2014. – 239 с.
17. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Court R., McCarthy N., Sutcliffe P., Clarke A. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *BMC Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17. – N. 1. – P. 200.
18. Banerjee S.K., Kumar M., Alokam R., Sharma A.K., Chatterjee A., Kumar R., Sahu S.K., Jana K., Singh R., Yogeeswari P., Sriram D., Basu J., Kundu M. Targeting multiple response regulators of *Mycobacterium tuberculosis* augments the host immune response to infection // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – 25851. doi: 10.1038/srep25851.
19. Barry C.E. 3rd, Boshoff H.I., Dartois V., Dick T., Ehrh S., Flynn J., Schnappinger D., Wilkinson R.J., Young D. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2009. – Vol. 7. – N. 12. – P. 845–855.
20. Brewer T.F. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature // *Clin. Infect Dis.* – 2000. – Vol. 31. – N. 3. – P. 64–67.
21. Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S., Wilson M.E., Burdick E., Fineberg H.V., Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature // *JAMA*. – 1994. – Vol. 271. – N. 9. – P. 698–702.
22. Daniel T.M. The history of tuberculosis // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100. – N. 11. – P. 1862–1870.
23. Dietrich J., Roy S., Rosenkrands I., Lindenstrøm T., Filskov J., Rasmussen E.M., Cassidy J., Andersen P. Differential influence of nutrient-starved *Mycobacterium tuberculosis* on adaptive immunity results in progressive tuberculosis disease and pathology // *Infect. Immun.* – 2015. – Vol. 83. – N. 12. – P. 4731–4739.
24. Dye C., Scheele S., Dolin P., Pathania V., Raviglione M.C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO global surveillance and monitoring project // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282. – P. 677–686.
25. Gengenbacher M., Kaufmann S.H.E. *Mycobacterium tuberculosis*: success through dormancy // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 36. – P. 514–532.
26. Gideon H.P., Flynn J.L. Latent tuberculosis: what the host «sees»? // *Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 50. – N. 2–3. – P. 202–212.
27. Global tuberculosis Report 2017 World Health Organization. – Geneva: WHO, 2017.
[Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf> (Дата обращения: 05.02.2021).
28. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. – Geneva: WHO, 2011.
[Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf?sequence=1 (Дата обращения: 27.10.2017).
29. Gupta N., Kumar R., Agrawal B. New players in immunity to tuberculosis: the host microbiome, lung epithelium, and innate immune cells // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9:709.
30. Floyd K., Glaziou P., Zumla A., Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6. – N. 4. – P. 299–314.
31. Flynn J.L., Gideon H.P., Mattila J.T., Lin P.L. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – N. 1. – P. 60–73.
32. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection // *Br. Med. Bull.* – 2009. – Vol. 93. – P. 69–84.
33. Lalvani A., Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* – 2009. – Vol. 28. – P. 245–252.
34. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. – World Health Organization, 2018.
[Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFE9BF9BFFAFE80ED?sequence=1> (Дата обращения: 18.05.2018).
35. Lin P.L., Flynn J.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185. – N. 1. – P. 15–22.
36. Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15. – P. 603–622.
37. Mack U., Migliori G.B., Sester M., Rieder H.L., Ehlers S., Goletti D., Bossink A., Magdorf K., Hölscher C., Kampmann B., Arend S.M., Detjen A., Bothamley G., Zellweger J.P., Milburn H., Diel R., Ravn P., Cobelens F., Cardona P.J., Kan B., Solovic I., Duarte R., Cirillo D.M., Lange C. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – N. 5. – P. 956–973.
38. McDaniel M.M., Krishna N., Handagama W.G., Eda S., Ganusov V.V. Quantifying limits on replication, death, and quiescence of *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Front. Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 62. doi: 10.3389/fmicb.2016.00862.

39. Okada R., Kondo T., Matsuki F., Takata H., Takiguchi M. Phenotypic classification of human CD4⁺ T cell subsets and their differentiation // *Int. Immunol.* – 2008. – Vol. 20. – N. 9. – P. 1189–1199.
40. Ottenhoff T.H., Kaufmann S.H. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8. – P. e1002607.
41. Pai M., Minion J., Sohn H., Zwerling A., Perkins M.D. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges // *Clin. Chest. Med.* – 2009. – Vol. 30. – N. 4. – P. 701–716.
42. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – N. 3. – P. 177–184.
43. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. – Geneva: WHO, 2012.
[Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf?sequence=1 (Дата обращения: 05.02.2021).
44. Trunz B.B., Fine P., Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – N. 9517. – P. 1173–1180.
45. Walker V., Selby G., Wacogne I. Does neonatal BCG vaccination protect against tuberculous meningitis? // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – Vol. 91. – N. 9. – P. 789–791.

Сведения об авторах

Плеханова Мария Александровна – заместитель главного врача по научно-клинической работе ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел. +7 (499) 978-02-43

e-mail: plekhanovama@mokptd.ru

Смердин Сергей Викторович – главный врач ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава Московской области, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел. +7 (499) 978-02-43

e-mail: guz1980@yandex.ru

Яковлева Анастасия Алексеевна – врач-гинеколог ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел. +7 (499) 978-02-43

e-mail: guz1980@yandex.ru

Воробьева Татьяна Ивановна – заведующая консультативно-диагностическим отделением ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел. +7 (499) 978-02-43

e-mail: guz1980@yandex.ru

КРУГЛЫЙ СТОЛ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ДИСКУССИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ»

26 февраля 2021 года Московским обществом фтизиатров (при поддержке компании «НПО Петровакс Фарм») проведен в режиме онлайн круглый стол «Возможности иммунотропной терапии микобактериальных инфекций: дискуссия продолжается».

Перед началом заседания участники почтили минутой молчания память заведующего кафедрой фтизиатрии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России Владимира Анатольевича Стаханова, одного из инициаторов и организаторов круглого стола, посвятившего многие годы своей профессиональной деятельности исследованиям иммунитета при туберкулезе.

Всех участников и слушателей круглого стола приветствовал профессор **Сергей Евгеньевич Борисов**, заместитель директора по научно-клинической работе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (МНПЦ борьбы с туберкулезом). В кратком вступительном слове он подчеркнул, что лечение туберкулеза не может быть направлено исключительно на подавление *M. tuberculosis* химиотерапевтическими агентами, лекарственная устойчивость к которым является естественным ответом микроорганизмов. Не меньшее значение должно иметь воздействие на организм человека, на его иммунную систему.

Доклад профессора **Бориса Владимировича Пинегина** (заведующий отделом иммунодиагностики и иммунокоррекции Института иммунологии ФМБА России, г. Москва) и кандидата биологических наук **Надежды Федоровны Хомяковой** (руководитель госпитального направления медицинской экспертизы «НПО Петровакс Фарм», г. Москва) «Азоксимера бромид: о механизме действия».

Результат взаимодействия возбудителя инфекции и организма человека зависит не только от свойств возбудителя, но в первую очередь от иммунной системы человека. Организм человека, как правило, использует несколько иммунологических механизмов для контроля инфекции, которые конкурируют с широким спектром стратегий микобактерий туберкулеза (МБТ) по уклонению от иммунитета. Как только МБТ колонизирует хозяина, в большинстве случаев формируется воспалительный клеточный инфильтрат, образуются гранулемы – клеточные агрегаты, содержащие широкий спектр миелоидных и лимфоидных клеток. И от того, какие субпопуляции миелоидных клеток, с какими свойствами и какой активностью будут составлять гранулему, во многом будет зависеть исход инфекции.

Одними из многочисленных миелоидных клеток, которые первыми отвечают на инфекцию, являются нейтрофилы. Помимо основных функций нейтрофилов – дегрануляции или экзоцитоза и фагоцитоза – они способны формировать нейтрофильные внеклеточные сети или ловушки (НВЛ), по-другому этот процесс называют нетоз, открытый только в 2004 году. Нетоз отличается от других форм активности нейтрофила тем, что сопровождается выбросом ядерного содержимого во внеклеточное пространство.

Вначале считали, что роль нетоза исключительно положительная, обеспечивающая киллинг бактерий, грибов, простейших, оболочечных вирусов. Отсюда и название – «сети» или «ловушки», т.е., выбрасывая ДНК, нейтрофил выбрасывает сети или ловушки, в которых задерживается патоген. Но в настоящее время накопилось огромное количество данных, доказывающих обратное. Практически все возбудители умеют противо-



стоять нетозу и, более того, в ряде случаев используют его как основу для создания биопленок. Кроме того, компоненты НВЛ оказывают токсическое действие на окружающие клетки и ткани организма человека, что может приводить к интоксикации, разрушению органов и тканей и развитию аутоиммунных и аутовоспалительных процессов, иммунотромбозу. Таким образом, в настоящее время роль нетоза рассматривается как преимущественно негативная для организма.

Доказано, что внеклеточные ловушки или сети могут образовывать не только нейтрофилы, но и макрофаги, моноциты, эозинофилы, тучные клетки и даже лимфоциты, т.е. все клетки лимфоцитарно-моноцитарного ряда. При этом очевидно, что нейтрофилы, как одни из самых многочисленных в нашем организме клеток и с максимально токсичным потенциалом, находятся в фокусе внимания.

НВЛ – это нити деконденсированного хроматина с нанизанными на них, словно бусины, гистонами, содержащие в большом количестве нейтрофильную эластазу и миелопероксидазу. При нетозе во внеклеточное пространство также попадает большое количество наиболее токсичных из активных форм кислорода – супероксидный и гипохлоридный анионы. Таким образом формирование нетоза в области инфильтрата или гранулемы может в значительной степени влиять на состав и свойства клеток иммунного окружения и прилегающих тканей.

Если НВЛ образуются в эндотелии капилляров и в альвеолах, то это ведет к разрушению альвеолярно-эндотелиального барьера и повреждению легочной ткани. Формирование НВЛ на поверхности слизистой оболочки в просвете дыхательных путей приводит к повышению вязкости слизи и формированию трудно отделяемой мокроты, развитию бронхообструкции. Если НВЛ формируется в сосудистом русле, то это может привести к иммунотромбозу со всеми вытекающими из этого последствиями. Благодаря накопленным многочисленным данным совершенно ясно, что патогенез и тяжесть любого воспалительного процесса напрямую связаны с уровнем НВЛ.

НВЛ обнаруживают при вирусных инфекциях, например, при гриппе, при COVID-19. Чем выше уровень НВЛ, тем выше объем повреждения тканей легкого, тем выше риск тромбообразования в мелких сосудах органов и тканей и тем тяжелее протекает заболевание. Высокий уровень НВЛ может быть ключевым фактором для оценки плохого прогноза у пациентов с вирусной инфекцией.

В плазме больных туберкулезом в острой стадии заболевания также было обнаружено значительное повышение уровня НВЛ. Доказано, что МБТ является триггером формирования НВЛ. Уровень НВЛ в плазме больных активным туберкулезом коррелирует с уровнем микробной нагрузки. Тяжесть заболевания туберкулезом коррелирует с уровнем НВЛ.

Важно отметить, что НВЛ могут препятствовать проникновению антибактериальных препаратов в очаг поражения, способствуя созданию субтерапевтических концентраций антибиотиков, что с высокой долей риска приводит к формированию устойчивых форм бактериального возбудителя, что в свою очередь снижает эффективность проводимой терапии. Снижение остроты заболевания сопровождается снижением уровня маркеров НВЛ в плазме крови и значимо отличается от уровня маркеров пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

НВЛ создают порочный круг воспаления при латентной туберкулезной инфекции. МБТ, поражая легочную ткань, вызывают воспалительную реакцию в результате первичной инфекции или активации латентной туберкулезной инфекции. В очаге инфекции секретируются цитокины, которые индуцируют повышение белков острой фазы (СРБ и альбумин). В ответ на эти стимулы костный мозг мобилизует нейтрофилы и тромбоциты в кровоток. Эти клетки мигрируют в легочную ткань, где они активируются и продуцируют большее количество цитокинов, нейтрофилы высвобождают сети, приводя к повреждению легочной ткани, и формируется порочный замкнутый круг. При этом нейтрофильный ответ не вносит эффективного вклада в клиренс МБТ.

Терапия, направленная на регуляцию нейтрофильного аутовоспалительного ответа организма человека, возможно, сможет контролировать латентную туберкулезную инфекцию без антибактериальной терапии.

Суммируя вышесказанное можно заключить, что новое понимание иммунопатогенеза туберкулеза включает нетоз как один из центральных механизмов развития заболевания. Нетоз – это универсальный патогенетический механизм. Нетоз может способствовать инфицированию туберкулезом и ограничивать способность антибиотиков получать доступ к инфицированному участку. И ингибирование нетоза в сочетании с антибактериальной терапией может быть клинически полезным, поскольку предотвратит длительное течение болезни вследствие поражения легких у больных туберкулезом, особенно в случаях множественной или широкой лекарственной устойчивости, где антимикобактериальные препараты имеют ограниченный эффект.

Поиском терапевтических подходов к воздействию на нетоз стали заниматься сравнительно недавно. Было проверено действие на нетоз ряда существующих препаратов. Было показано, что пирогенал, интерферон и индукторы интерферона, бактериальные лизаты – стимулируют формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек.

ДНКаза способна разрушать уже сформированные сети, но не предотвращает формирование НВЛ, и при этом она достаточно токсична при парентеральном введении, поэтому в настоящее время используется только в качестве ингаляций у пациентов с муковисцидозом.

Антигистоновые антитела инактивируют токсические компоненты НВЛ, но возникает трудность с доступом препарата – сети затрудняют возможность препарата связаться с гистонами. Будет ли клинически появляться эффект – до конца не ясно. Сейчас эти препараты проходят начальную стадию клинических испытаний.

Преднизолон – подавляет ловушки, но подавляет и фагоцитоз, и миграцию макрофагов и нейтрофилов.

Большинство авторов склоняются к тому, что для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний нужно создавать иммуностропные препараты, подавляющие нетоз, но при этом не подавляющие фагоцитарный процесс. Подходы терапии должны включать препараты, обеспечивающие контроль над НВЛ.

Наличие положительного клинического эффекта полиоксидония в комплексной терапии самых разных воспалительных заболеваний, в патогенезе которых в настоящее время доказана роль нетоза, привела к идее оценить роль полиоксидония в формировании НВЛ. Нами показано, что полиоксидоний подавляет формирование ловушек, подавляет нетоз. Аналогичные результаты получены и в эксперименте, проведенном Н.В. Воробьевой в МГУ.

Косвенные свидетельства, подтверждающие подавление нетоза, были получены еще до его открытия. После применения полиоксидония снижалась продукция активных форм кислорода (АФК) вовне, но при этом увеличивалась продукция АФК внутри клетки. На тот момент это не поддавалось объяснению, но сейчас эти данные полностью укладываются в понимание механизма действия полиоксидония. Снижение уровня нетоза сопровождается снижением выброса АФК в окружающее пространство. А активация фагоцитоза сопровождается повышением продукции АФК внутри клетки – в фаголизосомах, что и приводит к повышению эффективности фагоцитоза.

Ключевой механизм действия полиоксидония состоит в предупреждении формирования нетоза и одновременном повышении фагоцитоза, что приводит к разрешению воспаления и повышению эффективности этиотропной терапии. Благодаря этому полиоксидоний помогает справиться с инфекцией любой этиологии, облегчить тяжесть течения заболевания и купировать симптомы в более короткие сроки.

Иммунопатогенез туберкулеза включает в себя еще один важный компонент – при неразрешенном воспалении в гранулемах накапливаются миелоидные супрессорные клетки. Большую часть из них составляют незрелые нейтрофилы с супрессорным потенциалом, которые подавляют активность макрофагов и CD8+, натуральных киллеров. Одна из субпопуляций миелоидных производных супрессорных клеток (MDSCs) формирует нетотические сети, что существенным образом меняет гомеостаз гранулемы и способствует формированию зоны некроза в центре. Путь развития гранулемы, по мнению ряда исследователей, во многом зависит от наличия в них MDSCs с высоким потенциалом к нетозу. Независимыми исследованиями было показано, что полиоксидоний сдерживает накопление MDSCs в очаге воспаления и в результате воспаление разрешается в более ранние сроки.

На этапе обсуждения в настоящее время находится еще ряд терапевтических мишеней полиоксидония: активация хеликазы MDA5 и повышение экспрессии на дендритных клетках ICOSL – молекулы, ответственной за последующее формирование высокоэффективных антител.

В настоящее время механизм действия полиоксидония можно представить следующим образом: центральный основной механизм связан с клетками врожденного иммунитета – подавлением нетоза, активацией фагоцитоза и предотвращением накопления миелоидных супрессорных клеток. Дополнительными механизмами может служить повышение экспрессии внутриклеточных рецепторов врожденного иммунитета MDA5 и костимулирующей молекулы ICOSL. Включение полиоксидония в комплексную терапию туберкулеза – это стратегия терапии с фокусом на иммунопатогенез, с фокусом на организм человека. Подобный подход согласуется с целью, провозглашенной консорциумом «HOST-DIRECTED THERAPIES NETWORK» (создан по инициативе южноафриканского Совета медицинских исследований в апреле 2015 года, включает 64 партнера из разных стран).

Точная настройка реакции организма человека может стать важным шагом для предотвращения длительных последствий туберкулеза и увеличения продолжительности жизни пациентов.

В заключение было указано, что применение иммунопрепаратов (L03 Иммуномодуляторы), к которым относится и полиоксидоний, предусмотрено в Клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» (2020 г., приложение 5) для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний, коррекции адаптационных реакций, усилении вялотекущих воспалительных реакций.



Доклад профессора **Владимира Анатольевича Стаханова** (заведующий кафедрой фтизиатрии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва) «Клиническая доказательная база применения азоксимера бромид: исследования начала века – значимость сегодня» представил участникам круглого стола С.Е. Борисов.

В докладе были даны результаты исследований применения полиоксидония у больных туберкулезом, проведенных в России с 1998 года по настоящее время.

Первое исследование под руководством проф. А.С. Борзенко проведено в 1997–1998 годах. В комплексе с этиотропными препаратами полиоксидоний вводили по 6 мг 1 раз в сутки 2 раза в неделю (10 инъекций на курс) 17 больным инфильтративным туберкулезом с выраженным интоксикационным и бронхолегочным синдромами на фоне выраженного вторичного иммунодефицитного состояния. В сравнении с архивным контролем отмечено более быстрое исчезновение интоксикации, быстрое снижение СОЭ,

нормализация показателей периферической крови, нарастание фагоцитоза (по данным НСТ) у 23%, повышение поглотительной способности у 12,8%, у 35% нормализация ЦИК, нормализация CD16⁺ (натуральные киллеры) – у 100%, повышение CD3⁺ (Т-лимфоциты) в основном за счет CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты) – у 100%. Наблюдали улучшение клинко-рентгенологической картины заболевания – отмечали раннее закрытие полостей распада легочной ткани, рассасывание очагов и фокусов. Полиоксидоний хорошо сочетался с этиотропными средствами, не имел побочных эффектов. Был сделан вывод об эффективности применения полиоксидония в сочетании с химиопрепаратами, что позволяет добиться значительного улучшения в клиническом состоянии больных легочными формами туберкулеза, положительной рентгенологической и иммунологической динамики.

Исследование В.А. Стаханова и Б.В. Пинегина (2000) включало 29 больных туберкулезом, получавших стандартную химиотерапию в сочетании с полиоксидонием (6 мг в/м 2 раза в неделю курсом 10 инъекций), и 16 больных, получавших только химиотерапию. Через месяц после окончания химиотерапии в группе с дополнительным применением полиоксидония у более чем 76% пациентов наблюдалась ликвидация интоксикации (41,7% в контрольной группе), у 74% полностью нормализовалась гемограмма (42% в контрольной группе), рассасывание инфильтрации в легочной ткани отмечено у 96% (в контроле – 68,7%), закрытие полостей распада – у 36% (контроль – 15%, $p < 0,05$), уменьшение полостей – у 50% (контроль – 39%). Прекращение бактериовыделения у получавших полиоксидоний достигнуто в 77% случаев, у не получавших – только в 30% ($p < 0,05$). Особо отмечено, что полиоксидоний снижает чувствительность к туберкулину: у 96,4% больных туберкулезом легких основной группы через один месяц после окончания курса иммунотерапии полиоксидонием чувствительность к туберкулину (по результатам пробы Манту с 2 ТЕ) снизилась. Авторы заключили, что клиническая эффективность комплексной иммунохимиотерапии, включающей полиоксидоний выше, чем использование только стандартной химиотерапии у больных с различными формами туберкулеза легких, как «свежими» (инфильтративная, диссеминированная), так и хроническими (фиброзно-кавернозная).

С.С. Аршинова (под руководством В.А. Стаханова и Б.В. Пинегина, 2001 г.) оценила клиническую и иммунологическую эффективность полиоксидония у 20 пациентов с активным туберкулезом, получавших препарат по 6 мг 2 раза в неделю в сравнении с 26 пациентами, получавшими только химиотерапию. У получавших полиоксидоний интоксикация была ликвидирована в 93,8% случаев (в контрольной группе – 55,0%, $p < 0,05$), значительное рассасывание инфильтрации в легочной ткани – в 55% (в контроле 11,5%, $p < 0,05$), полное закрытие полостей распада – в 47,1% (контроль – 19,0%), прекращение бактериовыделения – в 80% (контроль – 66,6%).

Е.Э. Комогорова, В.А. Стаханов и соавт. (2004) исследовали уровень CD3⁺-лимфоцитов, содержащих интерферон-гамма, у больных туберкулезом легких и его изменение после включения в комплексную терапию полиоксидония. При всех формах туберкулеза легких исходный уровень CD3⁺-лимфоцитов, содержащих интерферон-гамма, был достоверно ниже, чем у здоровых доноров, у которых этот показатель составил $28,0 \pm 7,2\%$. Самое низкое содержание CD3⁺-лимфоцитов, продуцирующих интерферон-гамма, выявлено у больных с наиболее тяжелыми формами туберкулеза, такими как диссеминированный туберкулез легких ($9,7 \pm 2,7\%$) и казеозная пневмония ($7,1 \pm 3,4\%$). Включение в комплексную терапию больных туберкулезом полиоксидония привело к увеличению содержания CD3⁺-лимфоцитов, продуцирующих интерферон-гамма.

В.А. Стаханов, С.С. Аршинова и соавт. (2005) изучили клиническую эффективность ультразвуковых ингаляций полиоксидония в комплексной терапии больных с туберкулезом органов дыхания у 22 пациентов (контрольная группа – 25 пациентов). Через один месяц после завершения курса полиоксидония полное исчезновение симптомов интоксикации

отмечено у 80% пациентов при 36% в контрольной группе; значительное рассасывание инфильтрации в легочной ткани наблюдали у 18,2% пациентов в основной группе, частичное – у 81,8%; в контрольной группе значительное рассасывание – у 8%, частичное – у 76%, отсутствие динамики – у 12% и нарастание инфильтративных изменений – у 4%. Закрывание полостей распада в основной группе – у 11,1%, уменьшение размеров деструкции – у 77,7%, в контрольной группе закрывание деструкции отмечено у 9,5% пациентов, уменьшение размеров деструкции – у 43%, у 47% – без изменений. Прекращение бактериовыделения: у 62,5% больных основной группы и у 46% – в контроле.

А.В. Мордык, Т.Л. Батищева, Л.В. Пузырева (2014) провели проспективное исследование, включившее 130 впервые выявленных взрослых больных инфильтративным туберкулезом легких, завершивших основной курс лечения в стационаре в 2013 году. Проанализированы пациенты с неблагоприятным исходом туберкулеза (80 чел. с наличием полости распада в легочной ткани) и пациенты с благоприятным исходом инфильтративного туберкулеза легких (50 чел.). Полиоксидоний гораздо чаще использовали в группе с благоприятным исходом (20,0% случаев), при неблагоприятном – только 2,5% случаев. При этом применение ронколейкина не повлияло на исход заболевания.

Н.В. Медведева изучила эффективность полиоксидония у пациентов с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (2017). Из 46 пациентов, включенных в исследование, 23 получали только химиотерапию (контрольная группа) и 23 – химиотерапию в сочетании с курсом иммунотерапии (10 инъекций полиоксидония два раза в неделю по 6 мг в течение 5 недель). Эффективность оценивали сразу после курса терапии полиоксидонием и через месяц после завершения курса. Купирование симптомов интоксикации отмечено у 78,6% (в контрольной группе – 65%), конверсия мазка мокроты достигнута у 75% (в контроле – 55%), значительное рассасывание инфильтрации легочной ткани и уменьшение каверны – у 76,6% (в контроле – 45%).

О.Г. Резникова (2017) обследовала 33 больных туберкулезом, получавших наряду с химиотерапией полиоксидоний (10 инъекций по 6 мг два раза в неделю в течение 5 недель), и 20 здоровых доноров. Эффективность лечения оценивали сразу после курса полиоксидония и через месяц после его завершения. Отмечено достоверное увеличение количества Т-РОК от $43,2 \pm 1,4\%$ до $54,2 \pm 1,2\%$ и РБТ-ФГА – с $46,8 \pm 2,0$ до $66,4 \pm 1,4\%$, уменьшение В-РОК с $17,6 \pm 0,6$ до $14,3 \pm 0,5\%$, снижение IgA, IgM, IgA. Улучшения в показателях иммунного статуса сопровождались положительной динамикой клинико-рентгенологических данных: уменьшением симптомов интоксикации и бронхопульмонального синдрома, улучшением показателей гемограммы, ускорением конверсии мазка мокроты.

М.В. Черешнева, Ю.И. Шилов, Л.А. Платова исследовали иммуномодулирующие эффекты полиоксидония у больных с увеитами (2004). В исследование включено 40 пациентов с увеитами туберкулезной (20 чел.) и неясной этиологии (20 чел.) и 20 здоровых лиц (контрольная группа). Полиоксидоний вводили по 6 мг в/м 2 дня подряд, затем через день, на курс 5 инъекций. Отмечено существенное улучшение иммунологических и клинических показателей после применения полиоксидония: полное исчезновение признаков воспаления имело место на 5 глазах из 11, наличие остаточных явлений – на 6 глазах. У больных (12 глаз), получавших только противотуберкулезную терапию, полное исчезновение признаков достигнуто только на 1 глазу, остаточные признаки воспаления – на 8, незначительное улучшение – на 2, отсутствие положительной динамики – на 1 глазу.

Ф.К. Асмолов и Я.В. Беседа (2007) изучили клиническую и иммунологическую эффективность полиоксидония у больных туберкулезом и бронхиальной астмой. 12 пациентов с приступами удушья днем и ночью, с симптомами интоксикации; 7 чел. получали стандартную противотуберкулезную и бронходилатационную терапию в сочетании с полиоксидонием (6 мг в/м 2 раза в неделю, 10 инъекций), 5 чел. получали только стандартную противотуберкулезную и бронходилатационную терапию. У получавших полиоксидоний отмечено улучшение клинических данных (уменьшение частоты приступов удушья), более раннее рассасывание инфильтративных изменений в легких, прекращение бактериовыделения, улучшение иммунологического статуса больных по сравнению с контрольной группой. У пациентов, получавших полиоксидоний, значительное рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани наблюдалось в 28,6% случаев, частичное – в 71,4% против соответственно 0% и 66,7% в контрольной группе. Прекращение бактериовыделения отмечено у 85,7% получавших полиоксидоний и у 66,7% больных контрольной группы.

По мнению В.А. Стаханова и других исследователей, проведенные ими работы доказали необходимость использования полиоксидония для повышения эффективности лечения как впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом, так и с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Был отработан способ его применения при туберкулезе легких в виде лиофилизата и в виде суппозитория. Полиоксидоний у пациентов с впервые выявленными и хроническими формами туберкулеза легких способствует: ускорению ликвидации интоксикации, рассасыванию воспалительных изменений, закрытию деструкции легочной ткани, прекращению бактериовыделения. Включение полиоксидония в состав комплексной терапии позволяет сократить сроки стационарного лечения туберкулезом легких.



Заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор **Евгений Иванович Шмелев** (заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва) сделал доклад «Туберкулез и нетуберкулезный микобактериоз в сочетании с «неспецифическими» болезнями легких. Возможности иммунокорректирующей терапии».

Докладчик указал на частоту развития при туберкулезе органов дыхания **бронхообструктивного синдрома (БОС)** (в целом у 63% больных, при очаговом туберкулезе – у 52,7%, инфильтративном – у 56,6%, фиброзно-кавернозном – у 76,9%, при диссеминированном – у 88,2%; при ограниченных процессах – в 40,1% случаев, при распространенных – в 83,3% случаев). БОС является проявлением специфического процесса в 26,4% случаев, симптомом сопутствующего хронического обструктивного бронхита – в 73,6%. У 54,3% больных БОС возник при отсутствии визуальной патологии слизистой бронхов. При впервые выявленном ТБ легких БОС наблюдается в 57,4%, при продолжи-

тельности заболевания свыше четырех лет – в 80% случаев. У лиц с посттуберкулезными изменениями в легких БОС встречаются с частотой от 59,5 до 83,9%.

Туберкулез при сочетании с БОС отличается более выраженной симптоматикой, большей частотой осложнений и образованием полостей распада с бактериовыделением, более частым (в 3,4 раза) волнообразным течением и побочными реакциями на химиопрепараты (в 1,6 раза). Все инфильтративные процессы, возникающие в сочетании с БОС, имеют фазу распада с бактериовыделением, сроки прекращения которого на 1,5–2 месяца больше, чем у больных без БОС. Коррекция бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких – одно из условий успешного излечения от туберкулеза.

Нетуберкулезные **микобактериозы** обычно являются «второй» болезнью, присоединяясь к предсуществующим патологическим состояниям, входящим в «группу риска». Эта группа включает: больных туберкулезом легких и с остаточными явлениями после излечения, больных ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитами, пациентов после трансплантации внутренних органов, пациентов с термическими травмами, больных пневмокониозами, ХОБЛ, бронхиальной астмой, муковисцидозом, саркоидозом, с наличием бронхоэктазий, легочного фиброза различной этиологии, больных гемобластозами, лиц, длительно получающих кортикостероидную или иную иммуносупрессивную терапию, лиц пожилого возраста.

Общими чертами туберкулеза и микобактериозов являются нарушения иммунной реактивности у заболевшего пациента.

И при туберкулезе, и при микобактериозе обязательно лечение сосуществующей патологии, при микобактериозе контроль за заболеванием, явившимся «базой» для его развития, является одним из условий успешного лечения.

И туберкулез, и микобактериоз требуют длительной терапии, которая зачастую сопровождается нежелательными побочными реакциями. При обоих заболеваниях большой клинической проблемой является лекарственная устойчивость возбудителей. Доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ остается на высоком уровне (2018 г. – 23,6 на 100 000 населения), для нетуберкулезных микобактерий характерна природная устойчивость к большинству антибактериальных препаратов.

Нетуберкулезные болезни легких при туберкулезе – факторы, отягощающие течение основного заболевания. ХОБЛ – наиболее частый представитель «сопутствующей» неспецифической патологии, определяющей бронхиальную обструкцию и др. патологические состояния при туберкулезе и микобактериозах. ХОБЛ – единственное заболевание в мире, смертность от которого нарастает. ХОБЛ – социально значимое заболевание, распространенность в мире – от 7,8% до 19,7%, смертность в 2020 году – 3 млн смертей ежегодно (каждая 5-я смерть в мире, в 1990 г. – каждая 12-я). В России распространенность ХОБЛ составляет 15% среди взрослого населения (А. Chuchalin, 2014). Социальное и экономическое бремя ХОБЛ непрерывно возрастает (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021 – www.goldcopd.org).

При оценке ХОБЛ как многокомпонентного заболевания следует помнить, что легкие – иммунокомпетентный орган. Все иммунные конфликты, независимо от их первичной локализации, отражаются на состоянии респираторной системы (легочные фиброзы при иммунопатологических состояниях). Широко распространены респираторные аллергозы: бронхиальная астма, риниты и др. Практически все иммунодефицитные состояния проявляются рецидивирующей респираторной инфекцией.

Наиболее часто у больных ХОБЛ в нижних отделах дыхательного тракта обнаруживают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, нетуберкулезные микобактерии, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы гриппа.

При этом взаимоотношения инфекционных агентов с больным могут принимать формы колонизации и инфекции.

Колонизация – состояние равновесия популяции микроорганизмов с дефектными системами защиты хозяина (мукоцилиарный клиренс, иммунитет), обеспечивающих сдерживание роста и наращивания патогенного действия этих микроорганизмов.

Инфекция – это колонизация с клиническими признаками инфекции, т.е. нарушение равновесия между микроорганизмом и хозяином, проявляющееся значительной пролиферацией микроорганизмов, что выражается клиническими и лабораторными признаками активного воспаления.

Изменение свойств бронхиального секрета – важный фактор патогенеза ХОБЛ, бронхоэктазий. Снижение содержания неспецифических компонентов местного иммунитета (интерферон, лизоцим, лактоферин) приводит к снижению содержания в секрете IgA, что обуславливает местный иммунодефицит и облегчает колонизацию дыхательных путей микроорганизмами, играющими важную роль в патогенезе ХОБЛ. Персистирующие микроорганизмы у больных ХОБЛ являются важным элементом, поддерживающим хроническое воспаление не столько непосредственно, сколько опосредованно, через активацию основных клеток-эффекторов: нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток.

Колонизации бактерий в респираторном тракте способствуют адгезия бактерий, ослабление мукоцилиарного транспорта, повреждение целостности бронхиального эпителия, нарушения местного и системного иммунитета, факторы инвазивности микроорганизмов, курение, длительное применение ингаляционных кортикостероидов. Следует подчеркнуть, что компонентами экстрацеллюлярного матрикса, служащими адгезивными рецепторами для бактерий, являются ламинин, I и IV типы коллагена, фибронектин, т.е. важные составляющие репаративного процесса. Следовательно, репарация сопровождается колонизацией микрофлоры.

Патофизиологические компоненты ХОБЛ включают воздушные ловушки (гиперинфляция), нарушения газообмена, гиперсекрецию слизи, легочную гипертензию, а также системные проявления (обусловленные действием провоспалительных медиаторов: ФНО-альфа, ИЛ-1 β , ИЛ-6) – кахексию (потеря свободного жира), поражение скелетной мускулатуры (апоптоз, диффузная атрофия), остеопороз, депрессию, нормохромную нормоцитарную анемию, возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (что ассоциировано с повышением С-реактивного белка).

Докладчик поделился собственным опытом лечения обструктивного синдрома у больных туберкулезом легких – 136 больных инфильтративным туберкулезом (ИТ), 170 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) и 162 пациента с посттуберкулезным пневмосклерозом (ПП). Использование современной терапии БОС у больных туберкулезом способствовало уменьшению выраженности респираторной симптоматики у больных инфильтративным туберкулезом в 8 раз, у больных ФКТ – более чем в 3 раза; у пациентов с ПП – в 10 раз. При применении ингаляционной бронхолитической терапии выраженность рентгенологической симптоматики уменьшается на 63,8% при ИТ и на 44,1% – при ФКТ. Ингаляционная бронхолитическая терапия позволяет ускорить абациллирование у больных ИТ на 16,8%, у больных ФКТ – на 14,8%. Качество жизни на фоне ингаляционной терапии у больных ИТ улучшается на 26,9%, у больных ФКТ – на 19,6%, у пациентов с ПП – на 26,1%.

Основной вывод: адекватная терапия БОС у больных туберкулезом легких существенно повышает эффективность лечения основного заболевания.

Обострения ХОБЛ – изменения естественного течения болезни, проявляющиеся усилением одышки, кашля и/или увеличением выделяемой мокроты, что выходит за пределы обычных ежедневных колебаний, характеризуется острым началом и может требовать коррекции терапии. Частота обострений влияет на прогноз летального исхода.

По опыту Центрального НИИ туберкулеза, микобактериоз способен сочетаться с различными формами туберкулеза, муковисцидозом, саркоидозом, ХОБЛ, хроническим бронхитом, бронхоэктатической болезнью, солитарными узлами в легких. Для микобактериоза характерен ряд особенностей. Он возникает чаще как «вторая» болезнь при дефектах защиты респираторной системы и может модифицировать течение основной болезни (снижение эффективности терапии, появление новых признаков, увеличение длительности обострений). Для установления диагноза микобактериоза обязательно необходимо обнаружение нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), но может наблюдаться и бессимптомное их «носительство». Даже при обнаружении НТМБ необходимо решать вопрос о целесообразности их эрадикации. Лечение микобактериоза легких следует начинать, когда доказана вредоносность носительства НТМБ. При лечении больных микобактериозом необходимо учитывать частую устойчивость НТМБ ко многим препаратам, минимальное количество антибактериальных препаратов должно быть не менее трех и лучше с учетом чувствительности флоры. При этом следует помнить о высокой частоте побочных эффектов лекарственной терапии. Продолжительность терапии микобактериоза определяется индивидуально. Следует не забывать также и об адекватной базисной терапии «основного» заболевания. Даже при излечении микобактериоза возможны рецидивы заболевания.

Основой механизма иммуномодулирующего действия азоксимера бромид является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования, синтеза интерферона-альфа и интерферона-

гамма. Азоксимера бромид обладает комплексным иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным, умеренным противовоспалительным действием.

Полиоксидоний в лечении ХОБЛ применяют в виде таблеток 12 мг 2 раза в день *per os*, курс применения составил 10 дней в комплексе со стандартной терапией.

Включение полиоксидония в комплексную терапию больных ХОБЛ приводит к более выраженному уменьшению симптомов по опроснику CAT-тест (COPD Assessment Test) – как при выписке, так и спустя 3 месяца; к менее выраженным симптомам одышки при выписке из стационара у пациентов среднетяжелой ХОБЛ (И.В. Зайкова-Хелимская, Д.Ю. Костенко. Патогенетические аспекты оптимизации терапии обострений хронической обструктивной болезни легких // Терапия. – 2020. – № 2. – С. 48–53).

Профилактический эффект полиоксидония доказан для лиц пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными: предсезонное введение полиоксидония (в виде суппозиториев) привело к увеличению в 2 раза длительности ремиссии хронических очагов инфекции, снижению частоты и длительности обострений примерно в 2 раза, к уменьшению частоты госпитализаций по поводу обострений вирусных заболеваний и к нормализации измененных показателей иммунного статуса (Лусс Л.В., Мартынов-Радужинский А.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности // Медицинский совет. – 2013. – № 11. – С. 78–80).

По мнению докладчика, применение полиоксидония у больных микобактериозом позволит повысить эффективность лечения как микобактериоза, так и сосуществующей болезни (ХОБЛ, хр. бронхит и др.), сократить длительность антибактериальной терапии, снизить риски побочных эффектов антибактериальной терапии. Предложена программа исследований по оценке эффективности полиоксидония при микобактериозе, развившемся у больных ХОБЛ, хроническим бронхитом, бронхоэктазиями.



В докладе кандидата медицинских наук **Дмитрия Юрьевича Рузанова** (директор Республиканского научно-практического центра медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь.) «COVID-19 и ТБ-2020: бесценный урок?!» были представлены актуальные материалы по прогностической эпидемиологии туберкулеза и COVID-19, по клиническим аспектам этой коинфекции, балансу провоспалительных и противовоспалительных звеньев защиты организма человека, по инфекционному контролю (индивидуальные средства защиты, инженерный уровень контроля) и обратной вакцинологии.

По данным ВОЗ, от туберкулеза в 2018 году умерло 1,5 млн человек (включая 251 тыс. случаев коинфекции ВИЧ/туберкулез), а от новой инфекции COVID-19 на январь 2021 года – 1,86 млн. По данным Всемирного отчета по туберкулезу за 2020 год (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>), с 2000 года глобальными усилиями по борьбе с туберкулезом спасено 63 млн жизней, в 2019 году туберкулезом заболело 10 млн человек и умерло 1,4 млн, 465 тыс. человек заболело туберкулезом с лекарственно-устойчивыми МБТ.

По влиянию на туберкулез и легочные инфекции эпидемических и пандемических вирусных инфекций принят консенсус Всемирной ассоциации инфекционных заболеваний и иммунологических расстройств (WAidid), Глобальной группы по туберкулезу (GTN) и членов исследовательской группы Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний по микобактериальным инфекциям (ESGMYC). Прогнозировалось повышение смертности от туберкулеза в 2020 году. Снижение глобального выявления случаев туберкулеза в среднем на 25% в течение 3 месяцев (по сравнению с уровнем выявления до пандемии) приведет к прогнозируемым дополнительным 190 тыс. (56 тыс. – 406 тыс.) случаев смерти от туберкулеза, в результате чего общее число смертей от туберкулеза в 2020 году составит 1,66 (1,3–2,1) млн, что близко к глобальному уровню смертности от туберкулеза 2015 года.

M.J. Saunders и C.A. Evans (2020; Eur. Respir. J., Vol. 56: 2001348) прогнозируют как результат пандемии COVID-19 снижение выявления латентной туберкулезной инфекции, усугубление проблем инфекционного контроля, уменьшение объемов вакцинации и химиопрофилактики туберкулеза, снижение внимания к группам риска по туберкулезу и сокращение скрининговых программ активного выявления туберкулеза. Кроме того, обсуждается вероятность неблагоприятного влияния таких

факторов, как нехватка противотуберкулезных препаратов, стрессовые расстройства, коморбидное отягощение, скученность, плохая вентиляция, рост опасности трансмиссии туберкулеза в домашних очагах в условиях карантина, усугубление бедности, двойная стигма и дискриминация заболевших, стресс и депрессия как фактор иммуносупрессии, усугубление патологических зависимостей.

Аналогичная с пандемией COVID-19 ситуация возникает и при эпидемиях другой вирусной инфекции – гриппа. Установлено, что связь туберкулеза и гриппа двунаправленна: туберкулез повышает восприимчивость к гриппу и увеличивает риск осложнений, а грипп повышает восприимчивость к туберкулезной инфекции (S. Walaza и соавт., 2015, 2019).

R. Crisan-Dabija и соавт. (2020; <https://doi.org/10.1155/2020/1401053>) рассматривают известные и возможные взаимодействия между МБТ и коронавирусами. Несмотря на противоречивые имеющиеся данные, авторы определенно прогнозируют неблагоприятные последствия этого взаимодействия вследствие длительного персистирования вируса и повышения риска эндогенной реактивации туберкулезной инфекции, ее более поздней диагностики и тяжелого течения, а также развития в результате иммуносупрессии низкого IgG-ответа, снижения CD4⁺ и CD8⁺.

Эпидемиологические аспекты туберкулеза и COVID-19 рассматривают многочисленные публикации, в том числе и основанные на международных исследованиях. В статье G.B. Migliori и соавт. (Pulmonology, 2020), посвященной туберкулезу и его будущему в эру COVID-19, приведены сведения о снижении заболеваемости туберкулезом в 2020 году на 8,2% в сравнении с 2019 годом.

Иммуносупрессия, используемая при лечении COVID-19, также повышает вероятность развития туберкулеза. Глюкокортикоиды давно идентифицированы как фактор риска клинической манифестации латентной туберкулезной инфекции. Гидроксихлорохин и антиинтерлейкиновые препараты связаны с более высоким риском туберкулезной и нетуберкулезной микобактериальной инфекции, что, например, подтверждено у пациентов с ревматоидным артритом (S.K. Brode и соавт., 2015). Иммуносупрессию, связанную с COVID-19 и с применяемой терапией этого заболевания, пытаются преодолеть иммуномодулирующими средствами. В частности, полиоксидоний в настоящее время успешно применяют в Словакии у пациентов с COVID-19. Он включен в клинические рекомендации в состав комплексной терапии COVID-19 у пациентов преклонного возраста с сопутствующими заболеваниями.

Полиоксидоний одновременно с хорошей эффективностью демонстрирует высокий профиль безопасности. По результатам ранее проведенного в Словакии исследования (P. Pruzinec и соавт., 2017, <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0116>), полиоксидоний хорошо переносился гетерогенной популяцией пациентов, в основном с хроническими рецидивирующими бактериальными или вирусными инфекциями. В этом наблюдательном исследовании безопасности, которое было проведено с особым вниманием к выявлению потенциальных неблагоприятных нефротоксических эффектов, не сообщалось о побочных эффектах со стороны почек даже у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Полиоксидоний сейчас активно изучается. На сайте ClinicalTrial.gov указано, что и в России инициирован ряд исследований по оценке эффективности и безопасности полиоксидония у пациентов с COVID-19.

Особое внимание привлекли сообщения о том, что вакцинация БЦЖ может защитить от COVID-19 (Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. Geneva, WHO, 2020). Эта точка зрения опирается, в частности, и на исследования предыдущих лет. M.G. Netea и соавт. (2016) высказали мнение, что «неспецифические эффекты» вакцинации БЦЖ объясняются эпигенетическим и метаболическим перепрограммированием клеток врожденного иммунитета, процессом, получившим название «тренированный иммунитет». Согласно R.J. Arts и соавт. (2018) и S. Moorlag и соавт. (2019), вакцинированные БЦЖ здоровые взрослые, повторно зараженные живой вакциной против желтой лихорадки, показали улучшение противовирусного иммунитета и снижение вирусной нагрузки. По данным R. Ganguly и R.H. Waldman (1977), у мышей вакцинация БЦЖ защищает от гриппа А, снижая репликацию вируса и повреждение легких.

Murdoch Children's Research Institute (г. Мельбурн, Австралия) объявил о рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, которое определит, повлияет ли вакцинация медицинских работников БЦЖ на инфекцию SARS-CoV-2 (<https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04327206>).

Вакцинация взрослых БЦЖ может увеличить способность продуцировать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1β и ИЛ-6, что приводит к неспецифической защите от неродственных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus* или *Candida albicans* (C. Covián и соавт., 2019). По мнению некоторых авторов, вакцина БЦЖ является потенциальным кандидатом против респираторных вирусов [J.A. Soto и соавт., 2018].

Особые надежды в настоящее время возлагают на новый подход к созданию вакцин и к направленной иммунокоррекции – «обратную вакцинологию» (reverse vaccinology). Это процесс конструирования вакцин путем обнаружения вирусных антигенов посредством геномного анализа с использованием инструментов биоинформатики (B. Robson, 2020).

По мнению L. Guglielmetti и соавт. (2020), опыт реализации доказательной базы в лечении COVID-19 в практические рекомендации может быть экстраполирован на лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ (с определенными ограничениями). При этом отмечено, что пандемия COVID-19 накладывает ограничения на клинические испытания.

В заключение докладчик привел мнение ВОЗ о том, что политическая приверженность, стратегическое планирование, мобилизация сообщества, инновационные исследования и широкое использование существующих разработок являются ключевыми элементами в борьбе с туберкулезом или COVID-19 (<https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2020-who-global-tb-progress-at-risk>).



Доклад «Роль иммунокоррекции в комплексном превентивном лечении туберкулеза у детей и подростков» **Анастасия Семеновна Позднякова**, д.м.н., профессор (кафедра пульмонологии и фтизиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь), начала с цитаты: «Легочная чахотка взрослых есть лишь конец той песни, которую напевали больному еще в колыбели» (Э. Беринг).

Докладчик отметила, что Беларусь входит в число 18 европейских стран с высоким бременем туберкулеза, что определяется значительным ростом и широким распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза. При общей заболеваемости детей туберкулезом, равной 3,7 на 100 тыс., заболеваемость детей из контакта достигает 259,0, а из контактов с больными туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ – 518 на 100 тыс. Это указывает на недостаточную эффективность

традиционной химиотерапии и химиопрофилактики. С другой стороны, риск развития активного туберкулеза и заражение зависят от нескольких факторов, важнейшим из которых является иммунологический статус пациента.

Цель исследования – разработать метод превентивного лечения туберкулеза с использованием иммуномодулятора полиоксидония на основе определения основных иммунологических предикторов риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков.

Задачами исследования были: определение основных иммунологических предикторов риска развития заболевания туберкулезом у детей и клинко-иммунологический анализ эффективности комплексного превентивного лечения туберкулеза с использованием иммуномодулятора полиоксидония у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

В исследование были включены: I группа ($n = 53$) – дети с туберкулезом органов дыхания, группа контроля ($n = 42$) – здоровые дети, II группа ($n = 31$) – дети с латентной туберкулезной инфекцией из очага туберкулезной инфекции (ЛТИ), получавшие в течение 2 мес. противотуберкулезные препараты (изониазид или изониазид и рифампицин) и полиоксидоний, III группа ($n = 29$), группа сравнения – дети с ЛТИ из очага туберкулезной инфекции, получавшие только противотуберкулезные препараты в течение 3–6 мес.

Установлено, что у инфицированных МБТ детей имеют место нарушения в звеньях иммунопатогенеза, ответственных за противотуберкулезную защиту. В основе иммунопатогенеза туберкулеза у детей лежит высокий синтез индукторов воспаления ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , низкие значения ИЛ-10, ИФН- γ и ИЛ-1 γ при снижении фагоцитарной активности нейтрофилов крови и дисбалансе иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Режимы превентивного лечения: в основной группе – полиоксидоний 6 мг внутримышечно 2 раза в неделю 1 месяц и изониазид 10 мг/кг 1 раз в день 2 месяца; в группе сравнения – традиционная химиопрофилактика: изониазид 10 мг/кг 1 раз в день или изониазид в сочетании с рифампицином 10 мг/кг 1 раз в день 3–6 месяцев.

У пациентов, получавших противотуберкулезные препараты и полиоксидоний, наблюдали снижение в течение 2 мес. специфической сенсibilизации (проба Манту) без признаков ОРЗ и интоксикации, что позволило снизить срок превентивного лечения до 2 мес. Нарастание реакции на туберкулин у 46% детей группы сравнения после 3 мес. химиопрофилактики требовало продления сроков превентивного лечения до 6 месяцев.

Снижение фагоцитарного показателя (ФП) является неблагоприятным проявлением в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции и может способствовать развитию заболевания у инфицированных МБТ лиц. В группе сравнения до химиопрофилактики отмечено снижение ФП с $64,1 \pm 3,1$ (до химиопрофилактики) до $48,9 \pm 3,8$ (после химиопрофилактики; $p < 0,05$). В основной группе до химиопрофилактики ФП составлял $47,9 \pm 2,7\%$, после нее – $68,4 \pm 3,6\%$.

Иммунологический эффект полиоксидония характеризовался также повышением соотношения CD4/CD8, активацией фагоцитарной активности нейтрофилов и бактерицидности.

Полиоксидоний в комплексной превентивной терапии имеет высокий клинко-иммунологический эффект за счет активации факторов противотуберкулезной иммунной защиты, снижения специфической сенсибилизации (что проявляется снижением туберкулиновой чувствительности до низкой нормергической), положительного влияния на состояние здоровья детей и подростков (через 1 мес. исчезли признаки интоксикации и не отмечалось случаев ОРЗ в течение 6 мес.). В результате оказалось возможным сокращение сроков превентивного лечения с 3–6 месяцев до 2 мес.

На основании исследования подготовлена инструкция «Комплексная химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков с дополнительными факторами риска заболевания туберкулезом», утвержденная Минздравом Республики Беларусь 16 апреля 2009 г., регистр. № 148-1108. Получен патент на изобретение № 12859 «Способ профилактики туберкулеза у детей с гиперергической туберкулиновой реакцией» от 17.06.2008 г.



Опыту применения азоксимера бромид у детей с туберкулезом был посвящен доклад кандидата медицинских наук **Ольги Константиновны Киселевич** (доцент кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва) и кандидата медицинских наук **Игоря Васильевича Ширшова** (заведующий детским отделением реанимации и интенсивной терапии МНПЦ борьбы с туберкулезом).

Всего азоксимера бромид получили 38 детей, из них в возрасте до 1 года были 23,7% (9 чел.), 1–2 года – 47,4% (18 чел.), 3–4 года – 26,3% (10 чел.) и старше 4 лет – 2,6% (1 чел.). У 11 детей (28,9%) диагностированы ограниченные формы туберкулеза органов дыхания, у 7 (18,4%) – распространенные, у 12 (31,6%) – осложненные, у 6 (15,8%) – генерализованные, и только у 2 пациентов (5,3%) отсутствовали признаки локального туберкулезного поражения.

Комплексное обследование всех пациентов включало, помимо принятого в отечественной фтизиатрии обязательного диагностического минимума, расширенное иммунологическое обследование (проводили в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России). Определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (CD3, CD4, CD4/CD8, CD8, CD16, CD19, CD20, HLA-DR), фагоцитарный индекс, бактерицидность и хемилюминесценцию нейтрофилов периферической крови, содержание интерферона-гамма, ИЛ-12, экспрессию CD119 (рецептор интерферона-гамма 1), содержание стимулированных CD3+/IFN γ + лимфоцитов. Было выявлено снижение доли интерферон-гамма продуцирующих клеток (у 78,9% – 30 чел.), нарушение сигнального пути рецептора (31,6% – 12 чел.), Нарушение сигнального пути – у 26,3% (10 чел.), снижение экспрессии CD119 на моноцитах – у одного пациента, снижение бактерицидности нейтрофилов – у 10,5% (4 чел.). У 50% (19 чел.) больных имелись симптомы выраженной интоксикации, у 34,2% (13 чел.) – изменения в гемограмме. У 18,4% (7 чел.) имело место прогрессирующее течение туберкулезного процесса. Таким образом, выраженные клинические проявления и/или иммунологические нарушения были основанием для проведения иммунотропной терапии.

Азоксимера бромид назначали в ректальных свечах, внутривенно либо перорально; дозу определяли из расчета 0,1–0,15 на 1 кг массы тела. Пациенты в среднем получили по 20 доз (при распространенных, осложненных процессах до 27–30 и 10–12 доз – при нелокальных, ограниченных формах).

Включение в схему лечения туберкулеза детей раннего возраста азоксимера бромид (Полиоксидония®) позволило быстрее купировать интоксикационный синдром (с 50 до 34,2%) и быстрее нормализовать показатели периферической крови (с 34,2 до 15,7%).

В качестве клинического примера представлено наблюдение ребенка, девочки 1 года 6 месяцев, из асоциальной семьи, госпитализированной в возрасте 11,5 месяца в тяжелом состоянии с выраженной интоксикацией, дефицитом веса (40%), респираторными жалобами. Рентгенологически выявлено уменьшение объема нижней доли правого легкого, интенсивное неоднородное затемнение неправильной формы с четкими контурами с участком просветления в центре; пневматизация левого легкого повышена; тень средостения смещена влево. Для верификации диагноза произведена пункция правого легкого в VI межреберье: картина творожистого некроза, гистиоциты, нейтрофильные лейкоциты, клеточные элементы типа Пирогова-Лангханса.

В течение 2,5 мес. получала противотуберкулезную терапию тремя препаратами, состояние пациентки стабилизировалось, но отсутствовала положительная клинко-рентгенологическая динамика. Пациентка была переведена в МНПЦ борьбы с туберкулезом, где был установлен основной клинический диагноз: Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких; двусторонний туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный бронхолегочным поражением средней и нижней долей правого легкого в фазе распада (по типу казеозной пневмонии); скрофулодерма на переднебоковой поверхности грудной клетки справа; туберкулез бронхов средней и нижней долей правого легкого с компрессией

просвета и эрозивно-язвенным эндобронхитом; МБТ (+). Сопутствующий диагноз: Хронический правосторонний гнойный средний отит. Рахит средней тяжести, подострое течение, фаза разгара. Задержка психомоторного и физического развития. Кахексия. Открытое овальное окно. Дополнительные хорды левого желудочка сердца.

Учитывая прогрессирование процесса и неэффективность лечения на предыдущем этапе продолжена противотуберкулезная терапия пятью препаратами (Н, R, Z, E, Am – в скорректированных по весу дозировках). Азоксимера бромид вводили внутривенно капельно 0,15 мг/кг ежедневно № 3, далее через день общим курсом 10 инъекций.

Через 1,5 мес. лечения: уменьшение симптомов интоксикации, улучшился аппетит, прибавила в весе 900,0 г, самостоятельно сидит; в легких хрипы исчезли, инфильтрат на коже уменьшился в размере и уплотнился. Через 3 мес. лечения – значительная положительная рентгенологическая динамика: очаги диссеминации и полостные образования в средней доле и S_6 правого легкого не выявляются; инфильтративно-ателектатическая тень в нижней и средней долях правого легкого. Через 6 мес. лечения прибавила в весе 3365 г, аускультативно – дыхание проводится по всем полям. Таким образом, использованием в схеме лечения генерализованного туберкулезного процесса у ребенка раннего возраста препарата азоксимера бромида дало возможность получения положительного результата в более короткие сроки.

Авторы подчеркнули необходимость более глубокого исследования влияния азоксимера бромида на динамику туберкулезного процесса у детей и необходимость включения его в основную схему лечения.

По завершении докладов прошло их обсуждение, и докладчики дали ответы на поступившие вопросы.

Один из первых вопросов был: каким пациентам с туберкулезом и при каких состояниях рекомендуется назначать иммуномодулирующую терапию? Ответ дал С.Е. Борисов: «Любой случай заболевания туберкулезом – это случай неадекватного иммунного ответа, поэтому подлежат иммуномодулирующей терапии практически все пациенты, а также лица с латентной инфекцией и лица из контактов. Но здесь встает вопрос, что это требует больших экономических затрат, и, кроме того, сложно осуществить иммуномодулирующую терапию в организационном плане. В первую очередь иммуномодулирующая терапия должна быть направлена на врожденный иммунитет. Ее должны получать впервые выявленные больные туберкулезом с выраженными экссудативными реакциями, где за счет воздействия на неспецифический компонент воспаления можно добиться улучшения их состояния и повысить эффективность химиотерапии в первую очередь за счет снятия неспецифической компоненты воспаления. Хронических пациентов также надо подвергать иммуномодулирующей терапии, однако сроки терапии должны быть существенно увеличены. Конечно, за 10–14-дневный курс терапии можно показать эффект, однако ситуацию это вряд ли изменит, маловероятно, что через год мы увидим существенную разницу. Клеточный состав – макрофаги, нейтрофилы – за период терапии сменится несколько раз, поэтому для достижения существенного улучшения необходимо по крайней мере 2–3 месяца иммуномодулирующей терапии».

В завершении дискуссии С.Е. Борисов поблагодарил всех докладчиков за чрезвычайно интересные доклады. Со стороны Е.И. Шмелева поступило предложение раз в год проводить подобные мероприятия, где можно было бы в рамках коротких выступлений делиться новым опытом по иммуномодулирующей терапии. Б.В. Пинегин отметил, что совещание, обмен опытом – это основа развития науки. Очень важно, что сегодня был сделан акцент на полиоксидонии и не только на его клинических эффектах, хотя они, безусловно, являются самыми важными для врача, но и на чем они основаны – на механизме действия препарата. Знание механизмов действия препарата позволит в будущем заложить прочный фундамент для перехода к персонализированной терапии.

С.Е. Борисов

Торжественное награждение нагрудным знаком «За мужество и доблесть в борьбе с COVID-19 «Москва 2020–2021»

В июне 2021 года Департамент здравоохранения Москвы учредил нагрудный знак «За мужество и доблесть в борьбе с COVID-19 «Москва 2020–2021». Знаки выполнены в форме круга золотистого цвета, на котором помимо надписи нанесены рельефные изображения змеи и чаши с лавровым венком. Данный нагрудный знак вручается гражданам и сотрудникам организаций за активное участие в деятельности по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции в городе Москве.

А уже 22 июля 2021 года нагрудный знак «За мужество и доблесть в борьбе с COVID-19 «Москва 2020–2021» был вручен в торжественной обстановке 133 сотрудникам ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Во время награждения директор Центра Елена Михайловна Богородская отметила сплоченную работу всего коллектива в борьбе с COVID-19 и то, что эти награды абсолютно заслуженно нашли своих героев. Почти 1,5 года наш Центр принимает активное участие во многих мероприятиях, направленных на снижение распространения COVID-19 в столице, которые проводятся Правительством города Москвы и Департаментом здравоохранения. И весь этот сложный период противотуберкулезная помощь в городе Москве не останавливалась ни на один день и оказывалась нашим пациентам в полном объеме.

Московская противотуберкулезная служба в настоящее время борется с двумя эпидемиями: одной медленной – туберкулез, и другой быстрой – COVID-19. Без осознанного и ответственного отношения каждого сотрудника к своему делу невозможно было бы помогать пациентам. Поэтому сейчас, еще в самом начале широкой кампании по вакцинации против COVID-19, уже более 80% всей нашей команды вакцинированы. Также Елена Михайловна отметила, что награждения продолжатся и в дальнейшем, а значит, многие другие сотрудники Центра будут отмечены памятным знаком за свой самоотверженный труд.

Коронавирусная инфекция бросает нам новые вызовы. Высокий профессионализм, терпение и сострадание – это те качества, без которых невозможно помогать людям, особенно в наше непростое время. Коллектив журнала поздравляет с высокой оценкой работы команду ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и желает всем доброго здоровья, неиссякаемых сил, душевного равновесия и гармонии!

Сотрудники ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», награжденные нагрудным знаком «За мужество и доблесть в борьбе с COVID-19 «Москва 2020–2021»

1. Абашина Татьяна Александровна – медицинская сестра, участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 2 филиала по ЮАО.
2. Абрамова Анна Михайловна – медицинская сестра, участковая кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией филиала по САО.
3. Агашкова Татьяна Владимировна – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2.
4. Акинкина Марина Александровна – медицинская сестра по физиотерапии физиотерапевтического кабинета филиала по СЗАО.



5. Александров Андрей Александрович – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Клиники № 2.
6. Александрова Дженни Анатольевна – медицинская сестра процедурного кабинета № 1 филиала по ЦАО и ЗАО.
7. Алферова Анастасия Юрьевна – инженер отдела информационных технологий.
8. Андрейченко Елена Николаевна – врач-терапевт Клиники № 1.
9. Архипова Галина Михайловна – медицинская сестра, участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 3 филиала по САО.
10. Аршинова Ольга Викторовна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения филиала по ЮВАО.
11. Афанасьева Светлана Владимировна – медицинская сестра оториноларингологического кабинета филиала по СЗАО.
12. Бабин Вадим Иванович – заместитель директора по общим вопросам.
13. Бабкина Галина Валентиновна – младшая медицинская сестра по уходу за больными приемного отделения Клиники № 2.
14. Бадмаева Оксана Баторовна – медицинская сестра, участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 1 филиала по ЮАО.
15. Бай Елена Семеновна – медицинская сестра палатная (постовая) туберкулезного легочного отделения филиала по ВАО и СВАО.
16. Барило Валентина Николаевна – биолог клинико-диагностической лаборатории Клиники № 2.
17. Батаева Мария Андреевна – врач-фтизиатр участковый кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией № 3 филиала по ВАО и СВАО.
18. Боголаева Елена Леонидовна – врач-психотерапевт Клиники № 2.
19. Богук Наталья Александровна – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Клиники № 2.
20. Бодуленко Ольга Александровна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 5 филиала по ВАО и СВАО.
21. Бондарь Наталья Сергеевна – рентгенолаборант отделения лучевой диагностики Клиники № 2.
22. Будыльников Юрий Иванович – ведущий инженер отдела информационных технологий.
23. Быков Сергей Владимирович – врач-эндоскопист эндоскопического отделения Клиники № 2.
24. Валеева Наиля Разбековна – исполняющий обязанности заместителя заведующего филиалом по медицинской части филиала по ЮАО.
25. Варпаховская Ирина Юрьевна – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Клиники № 2.
26. Викторова Яна Владимировна – медицинская сестра палатная (постовая) туберкулезного легочного отделения № 2 филиала по СЗАО.
27. Вирский Николай Юрьевич – врач-торакальный хирург туберкулезного легочного отделения № 4 Клиники № 2.
28. Воробьев Андрей Александрович – заместитель главного врача по торакальной хирургии.
29. Воротников Павел Михайлович – врач-фтизиатр участковый диспансерного отделения для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, филиала по ВАО и СВАО.
30. Врясова Олеся Игоревна – врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории Клиники № 2.
31. Габелая Эка Анзоровна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения филиала по САО.
32. Гамзаев Мурад Гайбатуллахович – заведующий туберкулезным внелегочным офтальмологическим отделением – врач-офтальмолог Клиники № 2.
33. Гармаш Юлия Юрьевна – заместитель главного врача по медицинской части.
34. Гафаров Умеджон Олимджонович – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения Клиники № 2.
35. Гольцман Роман Борисович – техник 1 категории отдела информационных технологий.
36. Данилова Галина Георгиевна – медицинская сестра кабинета сбора мокроты филиала по ЮВАО.
37. Дворянинова Наталья Робертовна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения филиала по ВАО и СВАО.
38. Джамписов Алексей Тюлигенович – заведующий туберкулезным легочным педиатрическим отделением – врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 3 филиала «Детское отделение»
39. Донгак Айя Леонидовна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения № 2 филиала по СЗАО.
40. Дудова Светлана Анатольевна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения № 10 филиала по ВАО и СВАО.

41. Елеусизов Кадыржан Кажигалиевич – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения № 3 филиала по САО.
42. Ермакова Светлана Викторовна – медицинская сестра процедурной процедурного кабинета филиала по СЗАО.
43. Зайцев Евгений Николаевич – ведущий программист отдела информационных технологий.
44. Зайцева Елена Елизаровна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 5 филиала по ВАО и СВАО.
45. Зубань Олег Николаевич – заместитель главного врача по медицинской части.
46. Зулкарняева Лилия Исмаиловна – старшая медицинская сестра диспансерного фтизиатрического отделения № 1 филиала по САО.
47. Иванова Татьяна Юрьевна – медицинская сестра процедурной процедурного кабинета № 1 филиала по ВАО и СВАО.
48. Иванова Ольга Борисовна – медицинская сестра процедурной туберкулезного легочного отделения № 1 филиала по СЗАО.
49. Кадырмаматов Асилбек Тешебаевич – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения филиала по ВАО и СВАО.
50. Каканов Отар Гелович – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 4 Клиники № 2.
51. Калинкина Айслу Мухарамовна – медицинская сестра приемного отделения Клиники № 2.
52. Керселян Каринэ Сергеевна – медицинская сестра палатная (постовая) дневного стационара № 3 филиала по ВАО и СВАО.
53. Кильчевская Оксана Александровна – медицинский лабораторный техник (фельдшер-лаборант) клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2.
54. Ким Инна Павловна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения № 2 филиала по СЗАО.
55. Клишина Татьяна Леонидовна – медицинская сестра участковая кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией № 3 филиала по ВАО и СВАО.
56. Козырин Сергей Федорович – ведущий инженер отдела информационных технологий.
57. Коровина Елена Валентиновна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения филиала по Зеленоградскому АО.
58. Котова Евгения Александровна – заместитель директора по развитию.
59. Кочина Светлана Викторовна – медицинская сестра палатная (постовая) туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала Детское отделение.
60. Кравченко Алексей Аркадьевич – техник отдела информационных технологий.
61. Круглова Елена Григорьевна – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2.
62. Кузьмина Екатерина Анатольевна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения (детского) № 6 филиала по ЦАО и ЗАО.
63. Курозаева Анна Владимировна – медицинский лабораторный техник (фельдшер-лаборант) клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2.
64. Курчина Анна Юрьевна – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2.
65. Левенец Наталья Валентиновна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения (детского) № 3 филиала по ВАО и СВАО.
66. Лесун Павел Юрьевич – ведущий инженер отдела информационных технологий.
67. Лихолетова Елена Олеговна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения (детского) № 3 филиала по ЮВАО.
68. Лутовинова Елена Геннадьевна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 1 филиала по ЮАО.
69. Мазурова Наталья Викторовна – врач-торакальный хирург туберкулезного хирургического отделения Клиники № 2.
70. Майкова Ирина Александровна – рентгенолаборант кабинета рентгеновской диагностики № 1 филиала по ВАО и СВАО.
71. Макаева Наиля Адыловна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения филиала по ЮВАО.
72. Мальцева Юлия Петровна – младшая медицинская сестра по уходу за больными туберкулезного легочного отделения филиала по ЮВАО.
73. Масленникова Ирина Петровна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 4 филиала по ВАО и СВАО.

74. Махина Ольга Евгеньевна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения филиала по Зеленоградскому АО.
75. Мельникова Ирина Николаевна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения № 1 филиала по СЗАО.
76. Мерзлая Виктория Ивановна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 11 филиала по ВАО и СВАО.
77. Мефодьева Ангелина Федоровна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 5 филиала по ЦАО и ЗАО.
78. Миронова Надежда Владимировна – медицинская сестра кабинета сбора мокроты № 2 филиала по ВАО и СВАО.
79. Мысливцева Надежда Викторовна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 3 филиала по САО.
80. Насонов Андрей Александрович – врач-стоматолог детский детского консультационно-диагностического отделения филиала «Детское отделение».
81. Несмелова Анастасия Александровна – начальник отдела развития.
82. Нехорошкова Ольга Николаевна – младшая медицинская сестра по уходу за больными туберкулезного легочного отделения № 4 Клиники № 2.
83. Овчинников Алексей Михайлович – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения № 1 филиала по СЗАО.
84. Очковская Анна Павловна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения (детского) № 3 филиала по ВАО и СВАО.
85. Оюн Айырана Кара-ооловна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 2 филиала по ЮАО.
86. Патрина Дарья Юрьевна – медицинская сестра процедурной процедурного кабинета филиала по ЮВАО.
87. Перегудова Галина Владимировна – врач-бактериолог клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2.
88. Праслова Ульяна Владимировна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения филиала по Зеленоградскому АО.
89. Пустовая Полина Николаевна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 2 филиала по СЗАО.
90. Разоренова Анна Филипповна – старшая медицинская сестра филиала по Зеленоградскому АО.
91. Решетников Михаил Николаевич – врач-хирург туберкулезного легочного отделения № 4 Клиники № 2.
92. Ржезак Мария Эдуардовна – медицинская сестра кабинета функциональной диагностики филиала по СЗАО.
93. Родин Александр Андреевич – врач-эндоскопист эндоскопического отделения Клиники № 1.
94. Сазонова Наталья Александровна – старшая медицинская сестра приемного отделения Клиники № 2.
95. Сальникова Валентина Ивановна – рентгенолаборант кабинета рентгеновской диагностики филиала по САО.
96. Самойлова Александра Аверьяновна – младшая медицинская сестра по уходу за больными отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 Клиники № 2.
97. Сергеев Антон Федорович – врач-рентгенолог передвижного флюорографического кабинета филиала по СЗАО.
98. Сиденко Лидия Ивановна – рентгенолаборант отделения лучевой диагностики Клиники № 2.
99. Смирнова Ольга Васильевна – врач-терапевт туберкулезного легочного отделения № 4 Клиники № 2.
100. Соскина Галина Юрьевна – медицинская сестра процедурной процедурного кабинета № 4 филиала по ВАО и СВАО.
101. Стремоухов Алексей Леонидович – ведущий инженер отдела информационных технологий.
102. Сысоева Светлана Викторовна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 2 филиала по ЮАО.
103. Тагаева Светлана Анатольевна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 1 филиала по ВАО и СВАО.
104. Тайгачкина Оксана Александровна – врач-рентгенолог кабинета рентгеновской диагностики № 1 филиала по ВАО и СВАО.
105. Тапкинова Надежда Ивановна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 4 филиала по САО.
106. Тахтоходжаева Гузаль Рафаэльевна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение».

107. Терехова Яна Григорьевна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 1 филиала по ВАО и СВАО.
108. Терновая Надежда Михайловна – медицинская сестра участковая кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией филиала по Зеленоградскому АО.
109. Титюхина Марина Викторовна – заведующая отделением трансфузиологии и гравитационной хирургии – врач-трансфузиолог Клиники № 2.
110. Тихонова Венера Семеновна – медицинская сестра процедурной туберкулезного легочного отделения филиала по ЮВАО.
111. Тулапина Марина Васильевна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 1 филиала по САО.
112. Тучкина Любовь Викторовна – заведующая туберкулезным легочным отделением – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения филиала по ЮВАО.
113. Тыщук Валентина Анатольевна – медицинская сестра участковая кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией филиала по САО.
114. Федорченко Константин Сергеевич – начальник отдела информационных технологий.
115. Фомина Елена Юрьевна – заведующая диспансерным фтизиатрическим отделением – врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического отделения филиала по Зеленоградскому АО.
116. Халина Светлана Николаевна – исполняющая обязанности заведующего клинко-диагностической лабораторией Клиники № 2.
117. Хачапуридзе Тинико Зурабовна – врач-рентгенолог кабинета рентгеновской диагностики № 1 филиала по ВАО и СВАО.
118. Хищенко Ирина Владимировна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения филиала по ЮВАО.
119. Холмогорова Галина Николаевна – биолог клинко-диагностической лаборатории Клиники № 2.
120. Хоменко Нино Зурабовна – врач-трансфузиолог отделения трансфузиологии и гравитационной хирургии Клиники № 2.
121. Цомаева Елена Борисовна – врач-невролог Клиники № 2.
122. Цонхлаева Лилия Владимировна – медицинская сестра палатная (постовая) туберкулезного легочного отделения № 2 филиала по СЗАО.
123. Чаузов Александр Юрьевич – врач ультразвуковой диагностики туберкулезного легочного отделения № 4 Клиники № 2.
124. Чекунова Екатерина Викторовна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 10 филиала по ВАО и СВАО.
125. Чодонова Асем Сабитовна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения № 4 филиала по САО.
126. Чумакова Наталия Николаевна – врач-стоматолог-терапевт стоматологического кабинета № 1 филиала по ЦАО и ЗАО.
127. Шкарупин Сергей Николаевич – ведущий инженер отдела информационных технологий.
128. Шумова Светлана Аркадьевна – медицинская сестра участковая диспансерного фтизиатрического отделения (детского) № 3 филиала по ЮВАО.
129. Шуневич Наталья Евгеньевна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения филиала по Зеленоградскому АО.
130. Якимов Иван Леонидович – ведущий инженер отдела информационных технологий.
131. Яковлева Наталья Викторовна – старшая медицинская сестра Клиники № 1.
132. Яровая Жанна Юрьевна – врач-фтизиатр участковый кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией филиала по Зеленоградскому АО.
133. Яцкая Маргарита Анатольевна – врач-фтизиатр участковый диспансерного фтизиатрического отделения № 3 филиала по САО.