

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

**TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES**

Том 97

5
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогодская Л.В., Семехина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Качетков Я.А., Семехина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ТОМ 97
5
2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

д.м.н., профессор, ФГУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович

д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио

директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна

д.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

д.м.н., профессор, ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

САФАРИАН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Эффективность системы финансирования противотуберкулезных организаций из Фонда обязательного медицинского страхования
Стерликов С. А., Обухова О. В., Базарова И. Н. 8
- Изменения показателей инвалидности по туберкулезу легких в Омской области
Шамшева Е. В., Бородкина С. П., Муканова А. К., Зубенко О. В., Багишева Н. В., Мордык А. В. 16
- Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в Ставропольском крае
Баронова О. Д., Одинец В. С., Моисеева Н. Н., Терехина Т. В., Акинина С. А. 22
- Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты
Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. 28
- Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза
Шугаева С. Н., Савилов Е. Д. 43

ОБЗОРЫ

- Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией
Веселова Е. И., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. 50
- Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России
Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Яблонский П. Н. 58

МАТЕРИАЛЫ

XI съезда фтизиатров России, 30 мая – 1 июня 2019 г., г. Владикавказ

- Структура цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией
Барышникова Д. В., Пузырева Л. В., Мордык А. В. 66
- Анализ возможности хирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в Приморском крае
Бобырева М. Г., Белов С. А., Суднициков В. В., Пименов Н. А., Пятанова А. Н. 67
- Морфометрическая характеристика периферических лимфатических узлов при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза
Быхалов Л. С., Смирнов А. В., Соснин Д. С., Ибраимова Д. И. 68
- Эпидемиология туберкулеза экстраторакальных локализаций в Ставропольском крае
Вышеславцев В. В., Уртенев Р. Х., Тарасенко Л. Ю. 70
- Целесообразность проведения периодических рентгенобследований населения в современный период
Гельберг И. С., Лещук Т. Ю. 70

Частота гепатотоксических реакций у впервые выявленных больных туберкулезом легких с генетическим полиморфизмом генов-ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков <i>Назаков А. В., Можокина Г. Н., Клевно Н. И., Смердин С. В., Пахлавонова А. Д., Сенчихин П. В., Дадашева Х. Б.</i>	72
Новый вектор в преподавании фтизиатрии студентам-педиатрам <i>Лозовская М. Э., Васильева Е. Б., Клочкова Л. В., Яровая Ю. А., Степанов Г. А.</i>	73
Опыт применения автоматического анализатора Bactec MGIT 960 по срокам проведения посева <i>Михайлова И. Г., Слынько Е. И., Гречко Е. С., Расторгуева Т. А., Пикалова М. Б.</i>	74
Возможности использования электронных образовательных ресурсов при постдипломной подготовке врачей-фтизиатров <i>Паролина Л. Е.</i>	75
Комплексная диагностика туберкулеза брюшины <i>Плоткин Д. В., Решетников М. Н., Сеницын М. В., Грицкова И. В.</i>	77
Использование искусственной нейронной сети при моделировании прогноза у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза в местах лишения свободы <i>Пономарев Д. С., Стерликов С. А., Пономарев С. Б., Аверьянова Е. Л.</i>	78
Клапанная бронхоблокация у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению <i>Фадеев П. А., Краснов Д. В.</i>	80

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

5

2019

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' Society, Moscow,
Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' Society, Moscow,
Russia

Sergey E. BORISOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics, Moscow,
Russia

Leonid I. DVORETSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute,
Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthysiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthysiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized
Scientific Practical Medical Center of Phthysiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthisiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

ORIGINAL ARTICLES

- Efficacy of funding of tuberculosis control activities from mandatory health insurance fund
Sterlikov S.A., Obukhova O.V., Bazarova I.N. 8
- Changes in disability rate due to pulmonary tuberculosis in Omsk Region
Shamsheva E.V., Borodkina S.P., Mukanova A.K., Zubenko O.V., Bagisheva N.V., Mordyk A.V...... 16
- Long-term results of using the skin test with tuberculosis recombinant allergen for tuberculosis detection in Stavropol Region
Baronova O.D., Odinets V.S., Moiseeva N.N., Terekhina T.V., Akinina S.A...... 22
- Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results
Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. . . 28
- Criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis
Shugaeva S.N., Savilov E.D. 43

REVIEWS

- HIV reservoir in HIV patients
Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A...... 50
- Immunodiagnosics of tuberculosis: 10-year experience of using immunological tests in Russia
Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Yablonskiy P.K. 58

MATERIALS

The XIth Conference of Phthisiologists of Russia, May 30 - June 1, 2019, Vladikavkaz

- Structure of cytopenia in HIV patients
Baryshnikova D. V., Puzyreva L. V., Mordyk A. V...... 66
- Analysis of feasibility of surgical treatment in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients in Primorskiy Region
Bobyreva M. G., Belov S. A., Sudnischikov V. V., Pimenov N. A., Pyatanova A. N. 67
- Morphological characteristics of peripheral lymph nodes in concurrent hiv infection and tuberculosis
Bykhalov L. S., Smirnov A. V., Sosnin D. S., Ibraimova D. I. 68
- Epidemiology of extrathoracic tuberculosis in Stavropol Region
Vysheslavtsev V. V., Urtenov R. Kh., Tarasenko L. Yu. 70
- Expediency of periodic X-ray examinations of the population in the current period
Gelberg I. S., Leschuk T. Yu. 70

Frequency of hepatotoxic reactions in new pulmonary tuberculosis patients with genetic polymorphism of gene-enzymes responsible for xenobiotic biotransformation <i>Kazakov A. V., Mozhokina G. N., Klevno N. I., Smerdin S. V., Pakhlavonova A. D., Senchikhin P. V., Dadasheva Kh. B.</i>	72
A new vector in teaching phthisiology to pediatrician students <i>Lozovskaya M. E., Vasilieva E. B., Klochkova L. V., Yarovaya Yu. A., Stepanov G. A.</i>	73
Experience of using Bactec MGIT 960 by time frames for culture <i>Mikhaylova I. G., Slyngo E. I., Grechko E. S., Rastorgueva T. A., Pikalova M. B.</i>	74
Applicability of electronic educational resources for post-graduate training of phthisiologists <i>Parolina L. E.</i>	75
Integral diagnostics of abdomen tuberculosis <i>Plotkin D. V., Reshetnikov M. N., Sinitsyn M. V.1, Gritskova I. V.</i>	77
Using artificial neural networks for prediction modeling in the patients with concurrent hiv infection and tuberculosis in the penitentiary system <i>Ponomarev D. S., Sterlikov S. A., Ponomarev S. B., Averyanova E. L.</i>	78
Valve bronchial block in the incompliant patients with destructive pulmonary tuberculosis <i>Fadeev P. A., Krasnov D. V.</i>	80

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Фтизопирам[®]
Фтизопирам[®] В₆**



- ★ В 2 РАЗА УМЕНЬШАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМЫХ ТАБЛЕТОК В СУТКИ^{2,3,4}
- ★ РАЗРЕШЕНЫ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ⁶
- ★ ФТИЗОПИРАМ[®] ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: I И III РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.⁶

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Перед назначением препаратов ознакомьтесь с инструкциями по применению.

РЕКЛАМА

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ИНСТРУКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СООТВЕТСТВУЮЩИХ МНН, УТВЕРЖДЕННЫХ МЗ И СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Зюев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов// Главврач – 2005. – № 9. – С. 26-33.
3. Зюев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизоэтам В₆ и Фтизопирам В₆ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ВЫДЕЛЕНИЕМ МИКОБАКТЕРИЙ//Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джиря П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина – 2011. – № 3. – С. 141-148.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия. национальное руководство/под редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».



ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ ФИНАНСИРОВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ИЗ ФОНДА ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ

С. А. СТЕРЛИКОВ, О. В. ОБУХОВА, И. Н. БАЗАРОВА

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

В статье приведены принципы и противоречия, заложенные в систему деятельности медицинских противотуберкулезных организаций в системе обязательного медицинского страхования.

Цель исследования: исследовать результативность и экономическую эффективность внедрения системы обязательного медицинского страхования во фтизиатрии.

Материалы и методы. Проводили сравнительный анализ темпа снижения заболеваемости туберкулезом и смертности от него, показателя абациллирования, числа госпитализаций в расчете на одного пациента, числа посещений в расчете на одного пациента, обеспеченности населения врачами-фтизиатрами, заработной платы и начислений на оплату труда в расчете на одного врача, стоимости абациллирования одного пациента с туберкулезом при множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Результаты. Не подтвердилась гипотеза о влиянии системы обязательного медицинского страхования на анализируемые показатели. Доказана нецелесообразность перевода финансирования противотуберкулезных мероприятий в систему обязательного медицинского страхования.

Ключевые слова: обязательное медицинское страхование, финансирование противотуберкулезных мероприятий, фтизиатрия

Для цитирования: Стерликов С. А., Обухова О. В., Базарова И. Н. Эффективность системы финансирования противотуберкулезных организаций из фонда обязательного медицинского страхования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 8-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-8-15>

EFFICACY OF FUNDING OF TUBERCULOSIS CONTROL ACTIVITIES FROM MANDATORY HEALTH INSURANCE FUND

S. A. STERLIKOV, O. V. OBUKHOVA, I. N. BAZAROVA

Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

The article outlines the principles and contradictions inherent in the activities of medical tuberculosis control organizations within the system of mandatory medical insurance.

The objective of the study: to investigate the efficacy and cost-effectiveness of the introduction of mandatory health insurance into tuberculosis control.

Subjects and methods. The following indicators were compared and analyzed: rate of reduction of tuberculosis incidence and mortality, abacillation, the number of hospital admissions per patient, the number of visits per patient, the coverage of population with TB doctors, wages and salary per doctor, the cost of abacillation of one patient with multiple drug resistant tuberculosis.

Results. The hypothesis about the influence of mandatory medical insurance system on the analyzed indicators was not confirmed. It was proved that it was not expedient to transfer funding of tuberculosis control activities into the mandatory health insurance system.

Key words: mandatory medical insurance, funding of tuberculosis control activities, phthisiology

For citations: Sterlikov S.A., Obukhova O.V., Bazarova I.N. Efficacy of funding of tuberculosis control activities from mandatory health insurance fund. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 8-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-8-15>

Внедрение системы обязательного медицинского страхования (ОМС) в Российской Федерации (РФ) проводилось для привлечения дополнительных финансовых ресурсов в здравоохранение страны, повышения устойчивости системы здравоохранения и предоставления всем гражданам РФ равных возможностей в получении медицинской помощи, обеспеченной за счет страховых взносов и платежей, в объеме и на условиях, соответствующих программам [5, 11]. Доходы бюджетов территориальных фондов ОМС (ТФОМС) формируются в соответствии с бюджетным законодательством РФ [2]. К ним относятся: субвенции из Федерального фонда ОМС, межбюджетные трансферты из бюджета субъекта на финансовое обеспечение дополнительных видов и условий оказания медицинской помощи, не установленных базовой программой ОМС, меж-

бюджетные трансферты, передаваемые из бюджета субъекта РФ, в случаях, установленных законами субъекта РФ, начисленные пени и штрафы, иные источники, предусмотренные законодательством РФ [4]. Основную часть доходов Федерального фонда ОМС составляют взносы работодателей на работающее население и взносы бюджетов субъектов на неработающее население; доля остальных доходов незначительна. В соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и плановый период 2020 и 2021 г. [4], так же как и в предыдущие годы, в базовую программу ОМС не включены заболевания, передаваемые половым путем, вызванные вирусом иммунодефицита человека, синдром приобретенного иммунодефицита, туберкулез, психические расстройства и расстрой-

ства поведения. Эти виды медицинской помощи финансируются из средств бюджета субъекта РФ.

Целью перевода видов медицинской помощи, находящихся в финансовой ответственности бюджетов субъектов РФ, в систему ОМС явилась необходимость формирования одноканальной системы финансирования медицинской помощи. Данное направление активно развивалось в отдельных субъектах РФ во время реализации так называемого Пилотного проекта-19 в 2007-2009 гг. Ожидалось, что у медицинских организаций, оказывающих такие виды медицинской помощи, единый распределительный финансовый канал создаст прозрачные и понятные условия получения средств, распоряжения ими, а также повысит эффективность их использования как за счет усиления контроля за их расходованием, так и за счет привязки финансирования к показателям результативности деятельности [9].

Включение оказания фтизиатрической помощи в систему ОМС сопровождается рядом особенностей: в отличие от базовой программы ОМС, оно производится из сверхбазовой программы ОМС (СБОМС), которая целиком финансируется за счет средств бюджета субъекта РФ. С точки зрения источника финансирования практически никаких изменений не происходит, финансирование осуществляется за счет средств бюджета субъекта РФ, передаваемого в ТФОМС, в виде межбюджетного трансферта. Однако при этом меняется подход установления медицинской организации задания на оказание медицинской помощи и на ее оплату.

В бюджетной модели финансирования объемы медицинской помощи, а также нормативы финансовых затрат устанавливаются учредителем медицинской организации в рамках государственного задания, финансирование и контроль выполнения государственного задания осуществляются поквартально. Для контроля выполнения государственного задания, как правило, используются показатели результативности объемов госуслуг и финансирования, оценка же качества оказанных услуг либо не проводится, либо для этого используются отдельные показатели. То есть установление задания, финансирование и контроль выполнения государственных заданий осуществляются учредителем.

В системе ОМС задание устанавливается Тарифной комиссией субъекта РФ по разработке территориальной программы ОМС, оплата осуществляется страховой медицинской организацией по результатам проведения экспертизы и контроля объемов, сроков и качества оказания медицинской помощи в рамках соответствующего договора на оказание и оплату медицинской помощи. Иначе говоря, установление задания и контроль его выполнения выполняются разными структурами, оплата осуществляется в соответствии с достигнутыми результатами [9].

Вместе с тем в систему финансирования противотуберкулезных организаций (ПТО) посредством ОМС изначально было заложено несколько существенных противоречий.

Социально-профессиональная структура впервые выявленных пациентов с туберкулезом на репрезентативной выборке изучалась в 2010-2011 гг. Из общего числа больных работающие граждане составили 26,8% [1]. По данным 2017 г., 61,2% впервые заболевших туберкулезом были в возрасте 18-44 лет, т. е. в молодом трудоспособном возрасте [3]. Несмотря на это, при финансировании СБОМС (в отличие от базовой программы ОМС) дополнительные средства работодателей в виде страховых взносов на работающее население не привлекаются; все финансирование СБОМС осуществляется из средств бюджета субъекта РФ. Таким образом, одна из целей внедрения системы ОМС в здравоохранении (привлечение дополнительного финансирования [2]) при финансировании из ОМС ПТО не достигается.

В системе ОМС помощь оказывается застрахованным лицам, то есть имеющим полис ОМС. Не идентифицированным и не застрахованным в системе ОМС лицам оплата оказанной медицинской помощи является финансовым обязательством бюджета субъекта РФ. При анализе структуры впервые выявленных пациентов с туберкулезом отмечается существенная доля граждан, которые не имеют полиса ОМС. Согласно данным формы № 8 Федерального статистического наблюдения «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» за 2017 г., из 70 861 впервые выявленных пациентов с туберкулезом 2 498 (3,5%) составляют иностранные граждане, а 1 554 (2,2%) – лица без определенного места жительства. Несмотря на попытку урегулировать данный вопрос Минздравом России [7], нередко у лиц, не имеющих полиса ОМС, отсутствуют документы, позволяющие реализовать п. 9 приказа Минздрава России № 158н от 28.02.2011 г. [6], а администрация субъекта перекладывает финансовую ответственность за оказание им помощи на медицинскую организацию не в рамках дополнительно выделяемых средств, а в рамках текущего финансирования. Имеется две наиболее распространенных категории граждан, заведомо не имеющих полиса ОМС: иностранные граждане и лица без определенного места жительства. И если вопрос с оказанием противотуберкулезной помощи иностранным гражданам преимущественно решается путем их депортации (однако при этом не решается вопрос оказания им медицинской помощи во время ожидания депортации, и ее все-таки приходится им оказывать за счет текущего финансирования медицинской организации), то вопрос оказания медицинской помощи лицам без определенного места жительства и лицам, ведущим асоциальный образ жизни, которые не имеют полиса ОМС, представляет серьезную проблему. В отдельных субъектах

(например, в Республике Татарстан и Тюменской области) медицинская помощь таким лицам оплачивается в качестве «особого случая». Для оплаты медицинской помощи, оказанной таким лицам из средств ОМС, медицинская организация должна подать ходатайство об идентификации застрахованного лица в ТФОМС. ТФОМС осуществляет проверку наличия у застрахованного лица действующего полиса в едином регистре застрахованных лиц и представляет результаты в медицинскую организацию. Как правило, медицинские организации, оказывающие помощь таким лицам, получают задание с соответствующим финансированием от учредителя. Аналогичным образом решена проблема с иногородними гражданами. Иностранцы граждане с туберкулезом и наличием бактериовыделения в указанных субъектах в период ожидания депортации изолируются и обеспечиваются питанием, оплачиваемым из средств ОМС.

Концептуальной проблемой является противоречие между целями государственной политики РФ в сфере здравоохранения и задачей по повышению уровня заработной платы медицинских работников. Государственная политика РФ в сфере здравоохранения направлена на снижение заболеваемости туберкулезом и смертности от него, что должно привести к снижению числа больных туберкулезом и, соответственно, к снижению числа страховых случаев. С точки зрения специалиста, оказывающего медицинскую помощь в системе ОМС, это должно привести к снижению его заработной платы.

Эффективная система контроля за туберкулезом требует проведения выездов специалистов ПТО в районные филиалы либо туберкулезные кабинеты. Во время этих выездов корректируется система оказания противотуберкулезной помощи, а нередко (в случае оказания противотуберкулезной помощи в отсутствие врача) проводятся назначение и корректировка лечения пациентам, получающим лечение амбулаторно. При этом не возникает страхового случая в виде посещения, и ПТО, осуществляющая эту важную с точки зрения повышения качества оказания противотуберкулезной помощи населению работу, не получает за нее оплату. Таким образом, возникает противоречие между необходимостью работать на достижение эпидемиологического благополучия по туберкулезу и наличием финансовой заинтересованности в такой работе. В Тюменской области данное противоречие в системе ОМС ликвидируется путем подушевого финансирования амбулаторной помощи ПТО, включающее профилактическую и кураторскую деятельность. В Республике Татарстан, Калининградской, Московской областях и Чукотском автономном округе оплата осуществляется за посещение и обращение, что стимулирует профилактическую деятельность медицинских организаций на указанных территориях, однако не решает вопрос оплаты кураторской деятельности.

Основным отличием системы ОМС, как указано выше, является контроль со стороны страховых медицинских организаций, ТФОМС за выполнением объемов, сроков и качества оказанной медицинской помощи. В ряде субъектов РФ сформированы организационные схемы работы в системе ОМС. В Тюменской области финансирование осуществляется из ТФОМС без посредников в виде страховых медицинских организаций. Поликлиническая и кураторская работа финансируется по подушевому нормативу финансирования на прикрепившихся (обслуживаемых) лиц по профилю «фтизиатрия». Стационарная помощь больным туберкулезом финансируется по тарифу законченного случая по категориям: детский, взрослый, легочно-хирургическое лечение, МЛУ, ассоциированный с ВИЧ. Также в рамках сверхбазовой программы финансируется санаторное лечение по тарифу законченного случая для детского санатория. Задача фонда – контроль обоснованности расхода, медико-экономическая экспертиза, контроль качества лечения.

В Республике Татарстан финансирование осуществляется напрямую из ТФОМС только за стационарную медицинскую помощь, оплачиваемую за койко-день. Кураторская деятельность не финансируется. Проводится медико-экономическая экспертиза (пациент, обследование, история, корректность ведения медицинской документации). Экспертиза качества лечения пациента не проводится.

В Калининградской области финансирование осуществляется страховыми медицинскими организациями. Финансирование амбулаторной помощи осуществляется за единицу объема (за посещение, обращение – законченный случай), оплата за случай лечения в стационарных условиях осуществляется по тарифу медико-экономического стандарта (в соответствии с конкретным диагнозом или видом лечения) при наличии у лица полиса ОМС. Проводится медико-экономическая экспертиза.

В Московской области оплата амбулаторной помощи осуществляется по тарифам за посещение и за обращение (законченный случай), в том числе в разрезе возраста пациентов и уровней медицинских организаций. По тарифу за посещение врача-фтизиатра осуществляется оплата медицинской помощи, оказываемая в консультативно-диагностических центрах для детей и взрослых. На территории оплаты стационарной помощи в круглосуточном и дневном стационаре осуществляется за законченный случай в разрезе возрастных категорий пациентов и этапов оказания медицинской помощи.

В Чукотском автономном округе финансирование осуществляется через единственную страховую медицинскую организацию-монополиста. Финансирование осуществляется только по фактически проведенной работе. Оценка качества оказания медицинской помощи пациенту производится по различным клиническим рекомендациям, которые могут противоречить друг другу. На основании ре-

гиональных стандартов средний курс стационарного лечения составляет 90 дней. За пребывание пациента в стационаре сверх установленного срока оплата не производится. Профилактическая работа финансируется только в случае наличия документа в виде статистических талонов.

Цель исследования: исследовать результативность и экономическую эффективность внедрения системы ОМС во фтизиатрии.

Материалы и методы

В ходе исследования проверялись гипотезы:

1. Финансирование ПТО через систему ОМС позволяет повысить результативность оказания противотуберкулезной помощи. Данная гипотеза проверялась путем анализа темпа динамики показателей заболеваемости туберкулезом, смертности от него, абацилляции.

2. Финансирование ПТО через систему ОМС позволяет повысить эффективность лечения пациентов с туберкулезом. Для проверки данной гипотезы проведен анализ показателя условной стоимости абацилляции одного пациента с туберкулезом при множественной лекарственной устойчивости возбудителя (МЛУ-ТБ), методика расчета показателя описана [8]. Выбор данного показателя для расчета обусловлен тем, что противотуберкулезные препараты резервного ряда применяются именно для лечения больных туберкулезом, прежде всего с МЛУ возбудителя (в отличие от противотуберкулезных препаратов основного ряда, которые широко используются и для профилактики туберкулеза).

3. Финансирование ПТО через систему ОМС приводит к активизации работы стационарного и амбулаторного звена: увеличению числа госпитализаций и числа посещений на 1 пациента.

Кроме того, проводилась оценка влияния системы финансирования ПТО на кадровый потенциал – обеспеченность населения врачами-фтизиатрами на 100 тыс. населения и на заработную плату и начисления на оплату труда врачей ПТО (с корректирующими коэффициентами, учитывающими целевой уровень заработной платы в регионе в соответствии с распоряжением Правительства РФ от 30.04.2014 г. № 722-о «Об утверждении плана мероприятий («Дорожной карты») "Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности образования и науки"»). Следует отметить, что данный показатель, согласно методике его расчета [10], включает заработную плату и начисления на оплату труда не только врачей, но и биологов, работающих в клинико-диагностических и бактериологических лабораториях, а также руководящего состава. При анализе данного показателя исключены сведения по Чукотскому автономному округу, поскольку данные, представленные по округу, не позволяли корректно его рассчитать.

Указанные показатели анализировали в 2013-2017 гг. в четырех субъектах РФ (основная группа), ПТО которых финансируются преимущественно из средств ОМС в течение длительного времени: Калининградская и Тюменская области, Республика Татарстан, Чукотский автономный округ. Контрольную группу составили остальные субъекты РФ. Из исследования исключили данные по Московской области, поскольку ПТО Московской области стали финансироваться из средств ОМС начиная с 2015 г. Также из исследования были исключены данные по Республике Крым и Севастополю, поскольку эти субъекты вошли в состав РФ лишь в 2014 г., что сделало невозможным анализ полного динамического ряда показателей.

Для четырех субъектов основной группы рассчитывали медианное значение анализируемых показателей, а для субъектов контрольной группы проводили центильный анализ величины показателей. Выбор непараметрических методов статистического анализа связан как с малым числом субъектов основной группы, так и с асимметричным распределением большинства показателей по субъектам РФ.

Результаты

Центильный анализ динамики основных эпидемиологических показателей (темпы прироста заболеваемости туберкулезом и смертности от него, в % к предыдущему году) в субъектах основной и контрольной групп показан на рис. 1.

Темп роста показателя смертности в субъектах основной группы в период 2013-2015 гг. снижался, что соответствовало ускорению снижения смертности в них; в период с 2014 по 2015 г. смертность существенно снижалась во всех субъектах основной группы, кроме Тюменской области (там отмечался рост смертности на 12%). Минимальное значение темпа роста показателя смертности было достигнуто в 2015 г. (до 20%-ного центиля), после чего оно вернулось к значению 2013 г., т. е. темп роста смертности изменялся случайным образом. Темп роста показателя заболеваемости туберкулезом также изменялся стохастически. В 2017 и 2013 г. он был ниже медианного значения (50%-ный центиль) контрольной группы, в 2014 и 2016 г. – выше (причем в 2014 г. практически достигал значения 80%-ного центиля), а в 2015 г. – соответствовал медианному значению.

Динамика показателя абацилляции представлена на рис. 2.

Показатель абацилляции в субъектах основной группы был ниже медианного его значения в субъектах контрольной группы. За период наблюдения он сместился с уровня, приближающегося к медиане, до положения между 30%-ным и 40%-ным центилями.

Ожидалось, что финансирование ПТО посредством ОМС может позитивно повлиять на частоту госпитализаций, а также на частоту посещений па-

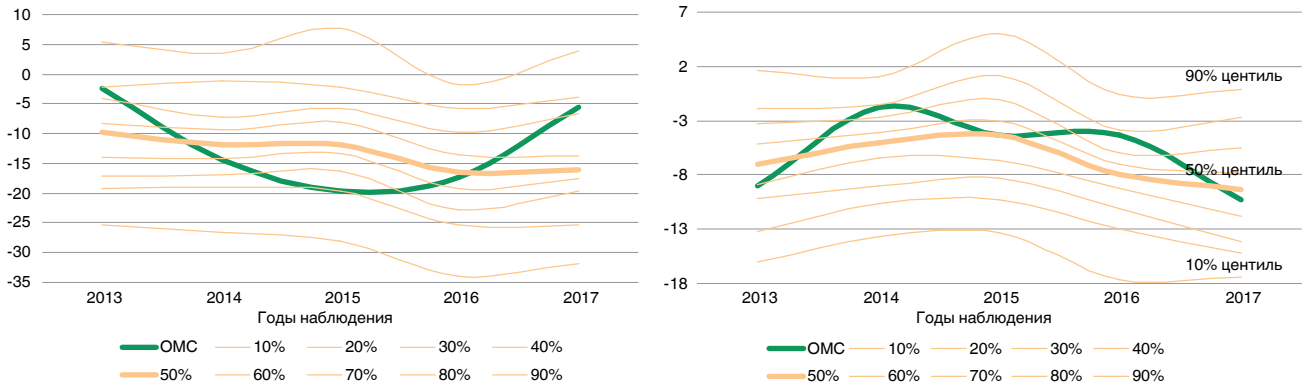


Рис. 1. Динамика темпа изменения (ось Y – в % к предыдущему году) показателей заболеваемости туберкулезом (справа) и смертности от него (слева) в субъектах основной (ОМС) и контрольной групп в 2013-2017 гг. (ось X). На этом и последующих рисунках: зеленая линия – медианное значение показателя в четырех субъектах основной группы (ОМС); оранжевые линии – центильные кривые в контрольной группе, утолщенная серая линия соответствует 50%-ному центиллю

Fig. 1. The rate of change (Y axis as% of the previous year) of tuberculosis incidence (right) and mortality (left) in the subjects of the main (MMI) and control groups in 2013-2017 (X axis). Here and in subsequent figures: the green line is the median value of the indicator in four subjects of the main group (MMI); orange lines are centile curves in the control group, thickened gray line corresponds to 50% centile

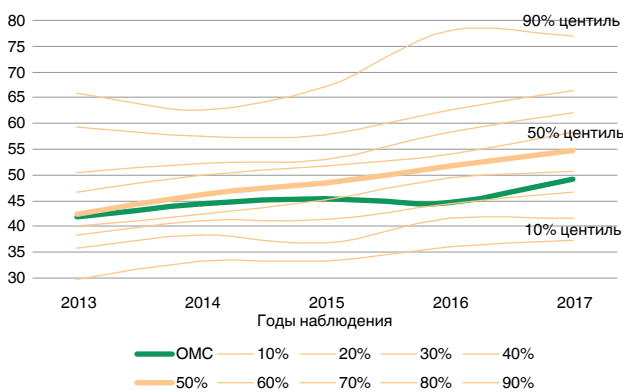


Рис. 2. Динамика показателя абаццилирования в субъектах основной (ОМС) и контрольной групп в 2013-2017 гг.

Fig. 2. Changes in abacillation in the subjects of the main (MMI) and control groups in 2013-2017

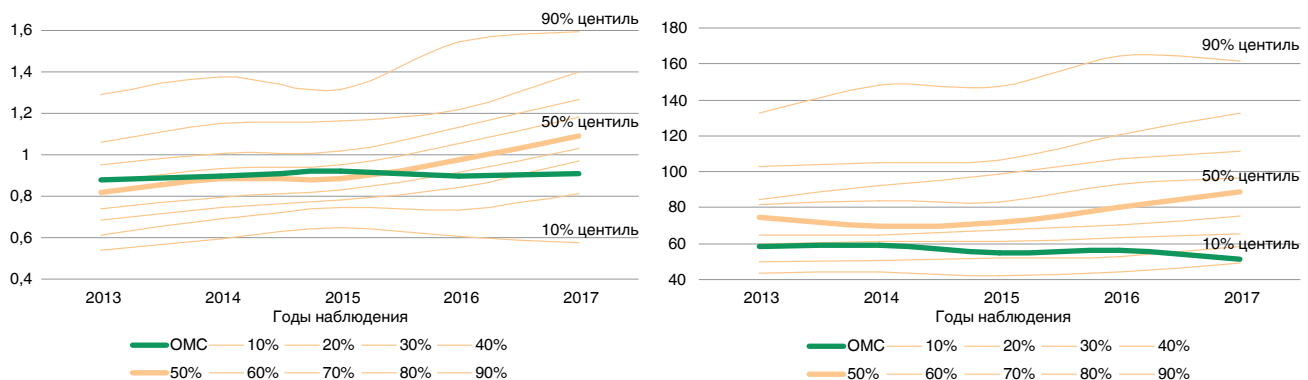


Рис. 3. В расчете на одного пациента: число госпитализаций (слева) и число посещений (справа) в субъектах основной (ОМС) и контрольной групп в 2013-2017 гг.

Fig. 3. Per patient: the number of hospital admissions (left) and the number of visits (right) in the subjects of the main (MMI) and control groups in 2013-2017

пациентами врача-фтизиатра по поводу заболевания в субъектах основной группы изменялся существенно, в то время как в субъектах контрольной группы он возрастал. В результате произошло смещение медианы показателя в субъектах основной группы относительно субъектов контрольной группы с 30%-ного до 10%-ного центиля.

Логично предположить, что при подобной динамике показателей частоты госпитализаций и посещений пациентов по поводу заболевания может отмечаться отток кадров ПТО, в первую очередь врачей-фтизиатров. Также это может привести к

негативным последствиям в виде снижения заработной платы и начислений на оплату труда сотрудников ПТО. Динамика указанных показателей представлена на рис. 4.

Медиана показателя обеспеченности населения врачами-фтизиатрами в субъектах основной и контрольной групп практически не различается. Вместе с тем заработная плата и начисления на оплату труда в расчете на одного врача ПТО в субъектах основной группы по сравнению с субъектами контрольной группы снижались с 80%-ного центиля (2013 г.) до менее 30%-ного центиля (2017 г.).

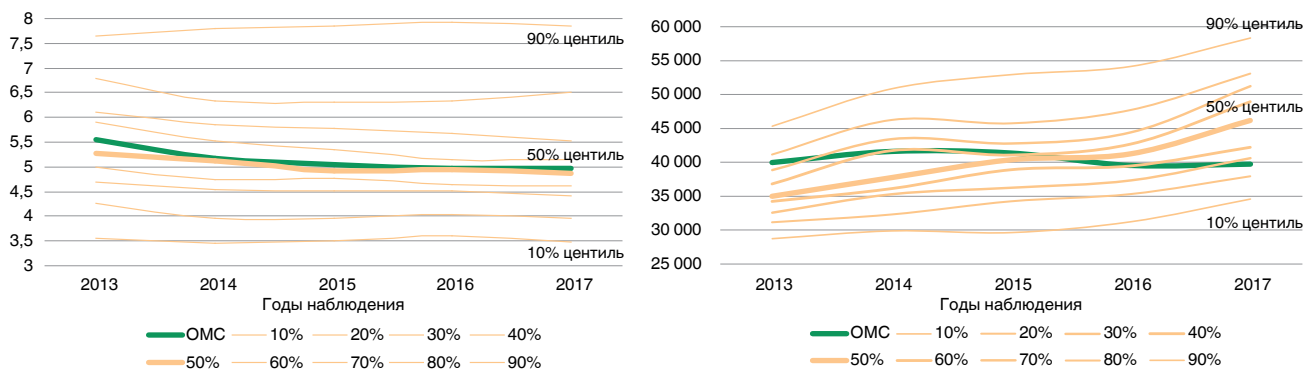


Рис. 4. Динамика показателя обеспеченности населения врачами-фтизиатрами на 100 тыс. населения (слева) и заработной платы с начислениями на оплату труда в расчете на одного врача ПТО (справа) в субъектах основной (ОМС) и контрольной групп в 2013-2017 гг.

Fig. 4. Changes of the indicator reflecting the coverage of the population with TB doctors per 100,000 population (left) and wages with salary per physician of a TB unit (right) in the subjects of the main (MMI) and control groups in 2013-2017

Одной из задач исследования была проверка гипотезы о повышении эффективности функционирования ПТО, работающих в системе ОМС. Повышение эффективности в том числе должно сказаться на эффективности лечения больных МЛУ-ТБ и использования противотуберкулезных препаратов резервного ряда (рис. 5).

Медианная стоимость абациллирования одного пациента с МЛУ-ТБ в регионах основной и контрольной групп не отличалась сколько-либо существенно: медианы показателя были крайне близки.

Заклучение

Динамика темпа снижения смертности и заболеваемости в субъектах основной группы малообъяснима и, по-видимому, носит стохастический характер. Таким образом, финансирование ПТО посредством ОМС не влияет на динамику эпидемической ситуации по туберкулезу.

Не подтвердилась также гипотеза о возможном влиянии дополнительного контроля качества лечения пациентов со стороны экспертов ТФОМС и страховых компаний на показатель абациллирования больных туберкулезом.

Отсутствие роста числа госпитализаций в расчете на одного пациента может быть связано со стремле-

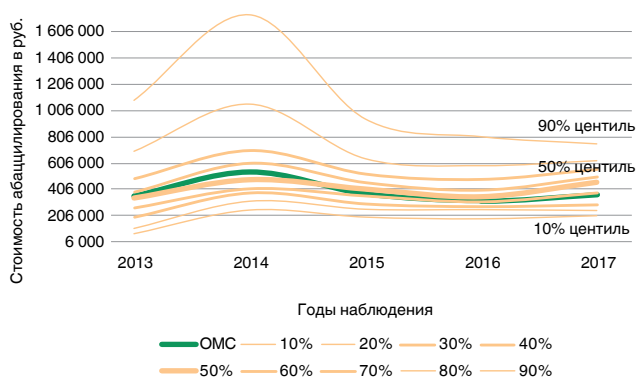


Рис. 5. Стоимость противотуберкулезных препаратов резервного ряда, затраченных на абациллирование одного пациента с МЛУ-ТБ (ось Y – рубли) в субъектах основной (ОМС) и контрольной групп в 2013-2017 гг.

Fig. 5. The cost of reserve anti-tuberculosis drugs spent on abacillation of one patient with MDR-TB (Y-axis) in the subjects of the main (MMI) and control groups in 2013-2017

нием избежать случаев повторной госпитализации пациентов, которые влекут за собой негативную оценку экспертов, оценивающих работу в рамках ОМС. Вместе с тем повторные госпитализации пациентов, досрочно прекративших лечение, необходимы для повышения результативности лечения,

предотвращения передачи туберкулезной инфекции окружающим лицам и достижения целевых эпидемиологических показателей по туберкулезу. В сложившихся условиях странным выглядит низкая частота посещений пациентом врача-фтизиатра. Гипотеза о том, что финансирование деятельности ПТО посредством ОМС приводит к увеличению числа госпитализаций и посещений по поводу заболевания, не подтверждается.

Учитывая отсутствие различий динамики обеспеченности населения врачами-фтизиатрами в субъектах основной и контрольной групп, гипотезу о возможном негативном влиянии финансирования ПТО посредством ОМС на численность врачей-фтизиатров можно отклонить. Вместе с тем, учитывая динамику заработной платы и начислений на оплату труда, такая опасность сохраняется.

Эффективность лечения больных МЛУ-ТБ обратна стоимости их абациллирования. Учитывая близость медиан стоимости абациллирования больных МЛУ-ТБ в основной и контрольной группах, можно сделать вывод об отсутствии решающего влияния финансирования ПТО посредством ОМС на эффективность лечения больных МЛУ-ТБ. Таким образом, несмотря на предполагаемую работу внешних экспертов при финансировании ПТО посредством ОМС, это не приводит к повышению эффективности лечения больных МЛУ-ТБ.

Финансирование ПТО посредством ОМС не приводит ни к росту результативности, ни к росту эффективности их работы. Не увеличивается и объем работы врачей-фтизиатров относительно числа пациентов. В связи с этим финансирование ПТО посредством ОМС представляется лишним звеном в организации финансирования ПТО, которое в ряде

субъектов создает дополнительные организационные проблемы при оказании медицинской помощи, требует дополнительных ресурсов, однако не приводит к значимым позитивным эффектам.

В случае продолжения финансирования ПТО посредством ОМС для частичной компенсации негативных эффектов следует внедрить порядок идентификации пациентов, не идентифицированных и не застрахованных в системе ОМС, и порядок оплаты оказанной им медицинской помощи. Оплату деятельности, не связанной напрямую с объемными показателями (например, кураторская деятельность, работа в очагах и др.), осуществлять в виде подушевого норматива в амбулаторных условиях. Целесообразно разработать и утвердить в тарифных соглашениях показатели оценки эффективности и результативности оказания фтизиатрической помощи населению для медицинских организаций, оказывающих противотуберкулезную помощь.

Благодарность

Авторы выражают благодарность за консультацию по теме статьи:

- *руководителю Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ д.м.н., проф. О. Б. Нечаевой;*

- *главному врачу ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» А. П. Алексееву (Республика Татарстан);*

- *главному врачу ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер» Н. Д. Пироговой (Тюменская область);*

- *начальнику отделения статистики ГБУЗ «Чукотская окружная больница» Е. В. Ширококорядовой (Чукотский автономный округ).*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Сон И. М., Нечаева О. Б., Галкин В. Б., Баласанянц Г. С., Данилова И. Д., Пашкевич Д. Д. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации // Туберкулез в Российской Федерации. - 2012/2013/2014 гг. - С. 29-74.
2. Бюджетный кодекс Российской Федерации: Федеральный закон от 31.07.1998 г. № 145-ФЗ (ред. от 03.08.2018 г. изм. от 11.10.2018 г.).
3. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. - 2018. - № 8. - С. 15-24.
4. О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и плановый период 2020 и 2021 гг.: Постановление Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506.
5. Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации: Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ (ред. от 29.07.2018 г.).
6. Об утверждении правил обязательного медицинского страхования: Приказ Минздравсоцразвития России от 28.02.2011 г. № 158н.

REFERENCES

1. Belilovsky E.M., Borisov S.E., Son I.M., Nechaeva O.B., Galkin V.B., Balasanyants G.S., Danilova I.D., Pashkevich D.D. *Zabolevaemost tuberkulezom v Rossiiskoy Federtsii. Tuberkulez v Rossiiskoy Federtsii 2012/2013/2014 gg.* [Incidence of tuberculosis in the Russian Federation. Tuberculosis in the Russian Federation in 2012/2013/2014]. pp. 29-74.
2. Budget Code of the Russian Federation: Federal Law no. 145-FZ as of 31.07.1998 (revision as of 03.08.2018 with amendments as of 11.10.2018). (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
4. On the programme of state guarantee of the free medical care provision for the population for 2019 and planned period of 2020 and 2021. Edict no. 1506 by the Russian President as of December 10, 2018. (In Russ.)
5. On Mandatory Medical Insurance in the Russian Federation: Federal Law no. 326-FZ as of 29.11.2010 (Revision as of 29.07.2018). (In Russ.)
6. On Approval of Mandatory Medical Insurance Rules. Edict no. 158n by Russian Ministry of Health and Social Development as of 28.02.2011. (In Russ.)

7. Письмо Минздрава России от 02.05.2017 г. № 28-4/10/2-29 «По вопросу обеспечения лиц без определенного места жительства полисами обязательного медицинского страхования и оказания им медицинской помощи».
8. Пунга В. В., Путова Э. В., Якимова М. А., Тестов В. В., Русакова Л. И., Измайлова Т. В., Черноусова Л. Н., Ларионова Е. Е., Эргешов А. Э., Стерликов С. А., Цыбикова Э. Б., Пузанов В. А. Мониторинг ситуации по туберкулезу в территориях, курируемых ФГБНУ «ЦНИИТ» // Туберкулез в XXI в.: проблемы и пути решения. Труды ФГБНУ «ЦНИИТ» М., 2015. – С. 330-350.
9. Стародубов В. И., Кадыров Ф. Н., Обухова О. В. О некоторых вопросах, связанных с переходом на одноканальное финансирование // Менеджер здравоохранения. – 2012. – № 11. – С. 6-13.
10. Стерликов С. А., Нечаева О. Б., Сон И. М., Попов С. А., Бурьхин В. С., Пономарев С. Б., Тестов В. В., Русакова Л. И., Корниенко С. В., Струкова О. В., Кучерявая Д. А., Обухова О. В., Дергачев А. В. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 81 с.
11. Тулякова А. А. Оценка эффективности финансовой системы обязательного медицинского страхования // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2016. – Т. 34. – С. 250-256.
7. Letter no. 28-4/10/2-29 of the Russian Ministry of Health as of 02.05.2017. On Provision of Homeless People with Mandatory Medical Insurance Cards and Medical Care. (In Russ.)
8. Punga V.V., Putova E.V., Yakimova M.A., Testov V.V., Rusakova L.I., Izmaylova T.V., Chernousova L.N., Larioнова E.E., Ergeshov A.E., Sterlikov S.A., Tsybikova E.B., Puzanov V.A. *Monitoring situatsii po tuberkulezu v territoriyakh, kuriruemymkh FGBNU «TSNIIT»*. *Tuberkulez v XXI v.: problemy i puti resheniya. Trudy FGBNU «TSNIIT»*. [Monitoring of tuberculosis situation in the regions supervised by CTRI. Tuberculosis in the XXI century. Coll. of articles by CTRI]. Moscow, 2015, pp. 330-350.
9. Starodubov V.I., Kadyrov F.N., Obukhova O.V. On certain issues related to transfer to the one-channel funding. *Menedzher Zdravookhraneniya*, 2012, no. 11, pp. 6-13. (In Russ.)
10. Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Son I.M., Popov S.A., Burykhin V.S., Ponomarev S.B., Testov V.V., Rusakova L.I., Kornienko S.V., Strukova O.V., Kucheryavaya D.A., Obukhova O.V., Dergachev A.V. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2016-2017 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Sectorial and economic rates for TB control in 2016-2017. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2018, 81 p.
11. Tulyakova A.A. Efficacy assessment of the financial system of mandatory medical insurance. *Nauchno-Metodicheskiy Elektronnyy Zhurnal Kontsept*, 2016, vol. 34, pp. 250-256. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Центральный НИИ организации
и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Стерликов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, заместитель руководителя
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в Российской Федерации
по программному мониторингу.
Тел.: 8 (495) 618-22-10.
E-mail: sterlikov@list.ru

Обухова Ольга Валерьевна

кандидат политических наук, заведующая отделением
экономики и ресурсного обеспечения здравоохранения.
Тел.: 8 (495) 618-43-88 (доб. 515).
E-mail: obuhova@mednet.ru

Базарова Ирина Николаевна

научный сотрудник отделения экономики и ресурсного
обеспечения здравоохранения.
Тел.: 8 (495) 618-43-88 (доб. 515).
E-mail: bazarova@mednet.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Research Institute for Public Health Organization
and Informatization,
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.

Sergey A. Sterlikov

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head of Federal Monitoring Center for Prevention
of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation within
Program Monitoring.
Phone: +7 (495) 618-22-10.
Email: sterlikov@list.ru

Olga V. Obukhova

Candidate of Political Sciences, Head of Department
of Economics and Provision of Health Care with Resources.
Phone: +7 (495) 618-43-88, ext. 515).
Email: obuhova@mednet.ru

Irina N. Bazarova

Researcher of Department of Economics and Provision
of Health Care with Resources.
Phone: +7 (495) 618-43-88, ext. 515).
Email: bazarova@mednet.ru

Поступила 19.12.2018

Submitted as of 19.12.2018



ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНВАЛИДНОСТИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ ЛЕГКИХ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. В. ШАМШЕВА¹, С. П. БОРОДКИНА¹, А. К. МУКАНОВА², О. В. ЗУБЕНКО², Н. В. БАГИШЕВА², А. В. МОРДЫК³

¹ФКУ «ГБ МСЭ по Омской области» Минтруда России, г. Омск, РФ

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

Цель исследования: оценить динамику показателя инвалидности по болезням органов дыхания в Омской области за период с 2013 по 2017 г.

Материалы и методы: исследование ретроспективное. На основании отчетов по клинико-экспертной работе ФКУ ГБ МСЭ Бюро № 8 по Омской области Минтруда России проведен анализ первичного и повторного выхода на инвалидность.

Результаты исследования. Всего в 2013 г. впервые признано инвалидами в связи с заболеваниями органов дыхания и туберкулезом 382 человека, в 2014 г. – 545, в 2015 г. – 435, в 2016 г. – 512, в 2017 г. – 455. Доля туберкулеза всех локализаций составила 51,8% в 2013 г., 34,1% – в 2014 г., 48,7% – в 2015 г., 47,1% – в 2016 г., 40,6% – в 2017 г., туберкулез органов дыхания был причиной инвалидности у 49,2% в 2013 г., у 32,3% – в 2014 г., у 42,3% – в 2015 г., у 31,2% – в 2016 г., у 30,1% – в 2017 г. Повторно признано инвалидами в связи с заболеваниями органов дыхания и туберкулезом в Омской области в 2013 г. 1 069 человек, в 2014 г. – 1 322, в 2015 г. – 969, в 2016 г. – 922, в 2017 г. – 1 056 пациентов, в связи с туберкулезом в 2013 г. – 50,6%, в 2014 г. – 43,9%, в 2015 г. – 54,4%, в 2016 г. – 44,3%, в 2017 г. – 40,1%, туберкулез органов дыхания явился причиной стойкой утраты трудоспособности по годам соответственно: в 2013 г. – в 48,2%, 2014 г. – в 41,1%, 2015 г. – в 50,8%, 2016 г. – в 27,4%, 2017 г. – в 24,1% случаев. С 2013 по 2017 г. в Омской области отмечено снижение заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза. При этом показатель инвалидности по причине туберкулеза снизился незначительно, а доля лиц, признанных инвалидами по туберкулезу, остается вариательной.

Ключевые слова: туберкулез, инвалидность, заболеваемость, смертность, первичная, повторная инвалидность

Для цитирования: Шамшева Е. В., Бородкина С. П., Муканова А. К., Зубенко О. В., Багисева Н. В., Мордык А. В. Изменения показателей инвалидности по туберкулезу легких в Омской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 16-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-16-21>

CHANGES IN DISABILITY RATE DUE TO PULMONARY TUBERCULOSIS IN OMSK REGION

E. V. SHAMSHEVA¹, S. P. BORODKINA¹, A. K. MUKANOVA², O. V. ZUBENKO², N. V. BAGISHEVA², A. V. MORDYK³

¹Head Bureau of Medical and Social Assessment, Omsk, Russia

²Omsk State Medical University, Omsk, Russia

³Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The objective of the study: to assess the changes in the level of disability due to respiratory diseases in Omsk Region for the period from 2013 to 2017.

Subject and methods: a retrospective study. Based on the reports for clinical expert work of Omsk Regional Head Bureau of Medical and Social Assessment no. 8 by the Russian Ministry of Labor, primary and recurrent disability was analyzed.

Results. In 2013, totally 382 people were recognized as disabled for the first time due to respiratory diseases and tuberculosis, in 2014 – 545, in 2015 – 435, in 2016 – 512, and in 2017 – 455. The share of tuberculosis of all localizations made 51.8% in 2013, 34.1% in 2014, 48.7% in 2015, 47.1% in 2016, and 40.6% in 2017, respiratory tuberculosis was the cause of disability in 49.2% in 2013, in 32.3% in 2014, in 42.3% in 2015, in 31.2% in 2016, and in 30.1% in 2017. 1,069 people were recognized as disabled due to respiratory diseases and tuberculosis in the Omsk Region in 2013, 1,322 in 2014, 969 in 2015, 922 in 2016, and 1,056 patients in 2017; due to tuberculosis in 2013 – 50.6%, in 2014 – 43.9%, in 2015 – 54.4%, in 2016 – 44.3%, and in 2017 – 40.1%, respiratory tuberculosis was the cause of persistent disability by years, respectively: in 2013 – in 48.2%, in 2014 – in 41.1%, in 2015 – in 50.8%, in 2016 – in 27.4%, and in 2017 – in 24.1% of cases. From 2013 to 2017 in Omsk Region, tuberculosis incidence, prevalence, and mortality went down. At the same time, the index of disability due to tuberculosis decreased slightly, and the proportion of persons recognized as disabled due to tuberculosis still varies significantly.

Key words: tuberculosis, disability, incidence, mortality, primary, recurrent disability

For citations: Shamsheva E.V., Borodkina S.P., Mukanova A.K., Zubenko O.V., Bagisheva N.V., Mordyk A.V. Changes in disability rate due to pulmonary tuberculosis in Omsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 16-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-16-21>

Показатель инвалидности, обусловленной туберкулезом, отражает все аспекты оказания противотуберкулезной помощи: своевременность выявления, уровень диагностики, эффективность лечения и диспансерного наблюдения больных туберкулезом [2, 4]. Показатели, характеризующие инвалидность по туберкулезу во многих регионах страны, оценивались как высокие [1, 3].

Цель исследования: оценить динамику показателя инвалидности по туберкулезу в Омской области за период с 2013 по 2017 г.

Материалы и методы

Проведен анализ показателей инвалидности вследствие туберкулеза в Омской области за пе-

риод с 2013 по 2017 г. Исследование ретроспективное. Для анализа использованы материалы отчетов по клинико-экспертной работе ФКУ ГБ МСЭ по Омской области Бюро № 8, отчетные формы № 8 «Сведения о заболевании активным туберкулезом» и № 33 «Сведения о больных туберкулезом».

Результаты исследования

Всего в 2013 г. впервые признано инвалидами в связи с заболеваниями органов дыхания и туберкулезом в Омской области 382 человека, в 2017 г. – 455, с приростом числа признанных инвалидами за 5 лет на 19,1%. При этом наибольшее число лиц, признанных инвалидами в связи с заболеваниями органов дыхания и туберкулезом, было в 2014 г. 545 человек (табл. 1).

Число больных туберкулезом среди впервые признанных инвалидами в специализированном бюро незначительно менялось по годам, практически не имея тенденции к снижению. Наибольшее число лиц, впервые признанных инвалидами в связи с туберкулезом, было максимальным в 2016 г. и составило 241 человек. Их доля от общего числа лиц, признанных инвалидами от всех болезней органов дыхания, по результатам специализированного бюро, колебалась в незначительных пределах, была минимальной в 2014 г., составив 34,1%, а максимальной в 2013 г. – 51,8%, в 2015 и 2016 г. – 48,7 и 47,1% соответственно.

Чаще причиной утраты трудоспособности являлся туберкулез органов дыхания. При этом его доля

среди впервые освидетельствованных и признанных инвалидами в специализированном бюро снижалась, уступая место внелегочным локализациям туберкулеза. Так, максимально в 2014 г. его доля составляла 95,2%, со снижением к 2017 г. до 74,1% (снижение за 5 лет составило 21,1%).

По данным табл. 1 можно проследить уменьшение числа больных, впервые признанных инвалидами в связи с туберкулезом органов дыхания, со 188 до 137 в абсолютных цифрах и с 95,2% (в 2014 г.) до 74,1% (в 2017 г.).

Представляет интерес информация о том, что подавляющее большинство лиц, признанных впервые инвалидами в связи с туберкулезом легких, были в возрасте от 18 до 44 лет, несколько меньше от 45 до 59 лет и лишь единичные случаи у лиц старше 59 лет, то есть это лица трудоспособного возраста. При анализе динамики первичной инвалидности по туберкулезу у взрослых по возрастным категориям отмечена высокая доля лиц трудоспособного возраста без особой тенденции к снижению (2013 г. – 98,4%, 2017 г. – 97,8%), при некотором снижении в 2015 г. до 96,2% (на 2,2%) (рис. 1).

Число пациентов, повторно признанных инвалидами, в абсолютных цифрах значительно больше, чем лиц, впервые признанных инвалидами (табл. 2). Вероятность излечения и возвращения к трудоспособности не просчитывалась. Возможно, сохранение определенного числа лиц, повторно признанных инвалидами, в динамике 5-летнего периода связано с высоким процентом ВИЧ-инфицированных и имеющих сопутствующие коморбидные состо-

Таблица 1. Динамика числа лиц, впервые признанных инвалидами по болезням органов дыхания и туберкулезу, с 2013 по 2017 г.

Table 1. Changes in the number of persons newly recognized as disabled due to respiratory diseases and tuberculosis, from 2013 to 2017

Категории	Год	2013	2014	2015	2016	2017
Всего (болезни органов дыхания и туберкулез)		382	545	435	512	455
Всего (туберкулез всех локализаций), абс. (% от всех болезней органов дыхания)		198 (51,8 ± 2,6%)	186 (34,1 ± 2,0%)	212 (48,7 ± 2,4%)	241 (47,1 ± 2,2%)	185 (40,7 ± 2,3%)
Всего (туберкулез легких), абс. (% от туберкулеза всех локализаций)		188 (94,9 ± 1,6%)	177 (95,2 ± 1,6%)	184 (86,8 ± 2,3%)	160 (66,4 ± 3,0%)	137 (74,1 ± 3,2%)
От 18 до 44 лет включительно (всего)		114 (60,6 ± 3,6%)	107 (57,5 ± 3,6%)	119 (64,7 ± 3,5%)	107 (66,9 ± 3,7%)	87 (63,5 ± 4,1%)
I группы		3	13	13	6	9
II группы		108	88	87	95	74
III группы		3	6	19	6	4
От 45 до 54 лет (ж) и от 45 до 59 лет (м) включительно (всего)		71 (37,8 ± 3,5%)	64 (34,4 ± 3,5%)	58 (31,5 ± 3,4%)	48 (30,0 ± 3,6%)	47 (34,3 ± 4,1%)
I группы		3	10	2	1	3
II группы		65	52	54	45	43
III группы		3	2	2	2	1
Старше 55 лет (ж) и 60 лет (м) включительно (всего)		3 (1,6 ± 0,9%)	6 (3,2 ± 1,3%)	7 (3,3 ± 1,3%)	5 (3,1 ± 1,4%)	3 (3,6 ± 1,6%)
I группы		0	2	1	0	0
II группы		3	4	6	5	3
III группы		0	0	0	0	0

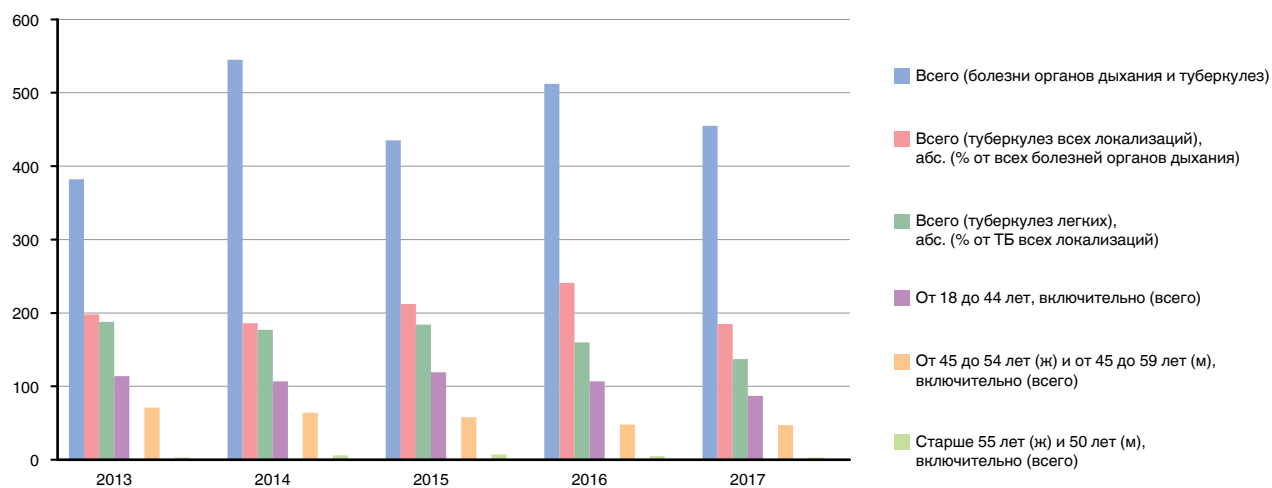


Рис. 1. Показатели первичной инвалидности

Fig. 1. Primary disability rates

яния, которые отягощают течение основного заболевания. Если в 2016 г. наблюдалось некоторое снижение числа инвалидов по сравнению с 2013 г., то в 2017 г. оно вновь увеличилось практически до уровня 2013 г. Как и для первичной инвалидности, 50,6% составляет туберкулез легких в 2013 г., со снижением за 5 лет на 10,5% (2017 г. – 40,1%), при увеличении доли туберкулеза других локализаций.

Среди повторно признанных инвалидами с 2013 по 2017 г. число лиц трудоспособного возраста (от 18 до 54 лет женщин и 59 лет мужчин) возросло на 3,8% (минимум в 2014 г. – 93,1%, максимум

в 2017 г. – 96,9%), преимущественно за счет пациентов с легочными формами туберкулеза (рис. 2).

Согласно данным рис. 3, при некотором увеличении числа первично признанных инвалидами от туберкулеза легких обращает внимание уменьшение повторно признанных инвалидами от легочных форм туберкулеза, возможно, это является результатом повышения качества оказания медицинской помощи, излечения отдельных форм туберкулеза.

Заболеваемость туберкулезом населения Омской области за период с 2013 по 2015 г. снизилась с уровня 115,2 до 82,4 случая на 100 тыс. населения, од-

Таблица 2. Динамика числа лиц, повторно признанных инвалидами по заболеваниям органов дыхания и туберкулезу, с 2013 по 2017 г.

Table 2. Changes in the number of persons recurrently recognized as disabled due to respiratory diseases and tuberculosis, from 2013 to 2017

Категории	Год	2013	2014	2015	2016	2017
Всего (болезни органов дыхания и туберкулез)		1 069	1 322	969	922	1 056
Всего (туберкулез всех локализаций), абс. (%)		541 (50,6 ± 1,5%)	580 (43,9 ± 1,4%)	528 (54,5 ± 1,6%)	408 (44,3 ± 1,6%)	423 (40,1 ± 1,5%)
Всего (туберкулез легких), абс. (% от туберкулеза всех локализаций)		515 (95,2 ± 0,9%)	543 (93,6 ± 1,0%)	492 (93,2 ± 1,1%)	253 (62,0 ± 2,4%)	254 (60,0 ± 2,4%)
От 18 до 44 лет включительно (всего)		298 (57,9 ± 2,2%)	308 (56,7 ± 2,1%)	282 (57,3 ± 2,2%)	148 (58,5 ± 3,1%)	148 (58,3 ± 3,1%)
I группы		17	11	15	10	13
II группы		235	240	198	121	131
III группы		46	57	69	17	4
От 45 до 54 лет (ж) От 45 до 59 лет (м) включительно (всего)		186 (36,1 ± 2,1%)	203 (36,4 ± 2,1%)	184 (36,4 ± 2,2%)	93 (36,8 ± 3,0%)	98 (38,6 ± 3,1%)
I группы		9	11	11	8	8
II группы		139	148	128	78	84
III группы		38	44	45	7	6
Старше 55 лет (ж) и 60 лет (м) включительно (всего)		31 (6,0 ± 1,0%)	32 (5,9 ± 1,0%)	26 (5,3 ± 1,0%)	12 (4,7 ± 1,3%)	8 (3,1 ± 1,1%)
I группы		4	5	5	1	1
II группы		21	19	16	11	7
III группы		6	8	5	0	0

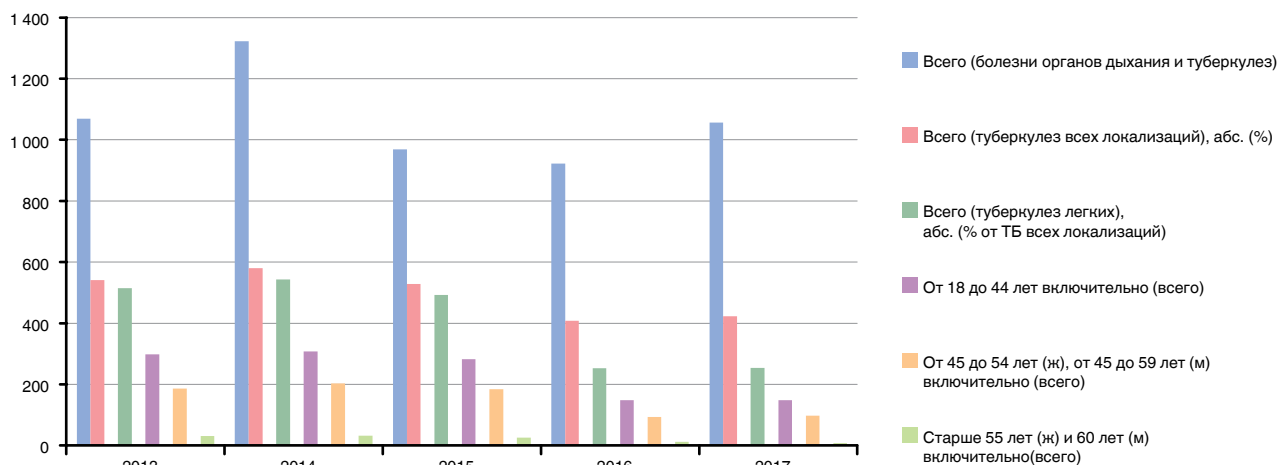


Рис. 2. Показатели повторно признанных инвалидами

Fig. 2. Rates of those recurrently recognized as disabled

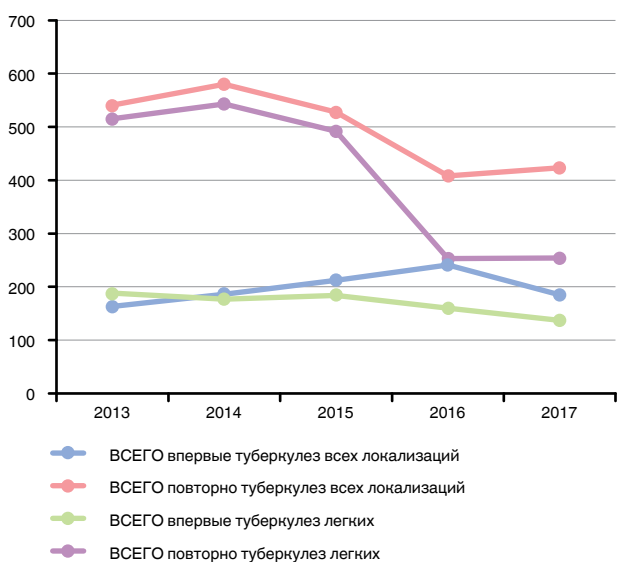


Рис. 3. Динамика показателей первичной и повторной инвалидности по результатам работы специализированного бюро МСЭ

Fig. 3. Changes in primary and recurrent disability based on the performance of Special Bureau of Medical and Social Assessment

нако данный показатель почти в 1,5 раза превышал таковой в целом по России (57,7 на 100 тыс. населения) и был на 6,8% ниже, чем в среднем по Сибирскому федеральному округу (СФО) (88,4 на 100 тыс. населения). Показатель заболеваемости туберкулезом в Омской области в 2016 г. незначительно вырос – до 84,0 случая на 100 тыс. населения, в 2017 г. значительно снизился – до 76,3 случая на 100 тыс. населения.

Показатель распространенности туберкулеза в Омской области в 2015 г. составил 176,7 на 100 тыс. населения (в СФО на 26,7% выше – 241,1), в 2016 г. – 164,4, в 2017 г. – 136,7 на 100 тыс. населения. Показатель смертности от туберкулеза в Омской области в 2015 г. постоянного населения со-

ставлял 13,0 на 100 тыс. населения (в СФО на 23,9% выше – 17,1), в 2016 г. – 13,0, в 2017 г. – 11,7 случая на 100 тыс. населения.

Показатель инвалидности по туберкулезу в 2013 г. составлял 32,5 случая на 100 тыс. населения, в 2014 г. – 33,1 случая на 100 тыс. населения, 17,1% от всех состоявших на учете в противотуберкулезных диспансерах (ПТД), в 2015 г. – 31,6 на 100 тыс., 18,0% от всех состоявших на учете, в 2016 г. – 30,1 на 100 тыс., или 18,3% от всех состоявших на учете в ПТД, в 2017 г. – 30,4 случая на 100 тыс., что составило 22,3% от всех состоявших на учете в противотуберкулезной службе.

Заключение

За период с 2013 по 2017 г. в Омской области отмечено снижение заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза. Показатели первичного выхода на инвалидность по причине туберкулеза всех локализаций в целом и туберкулеза легких в частности также снижаются, но незначительно в 2016-2017 гг., что может быть связано с ростом числа больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, а также увеличением числа больных туберкулезом с другими коморбидными состояниями. Отражает общие тенденции заболевания туберкулезом и выход на инвалидность по туберкулезу в молодом и среднем возрасте. Более 95% из лиц, первично признанных инвалидами по туберкулезу, составляли лица трудоспособного возраста.

Число повторно признанных инвалидами, страдающих туберкулезом легких, имеет некоторую тенденцию к снижению (за 5 лет на 10,5%), при этом доля лиц с туберкулезом всех локализаций в 2017 г. немного увеличилась, так как среди пациентов ПТД растет число лиц с внелегочными локализациями туберкулеза. Причем от 93 до 96,9% больных туберкулезом, повторно признан-

ных инвалидами, также составили лица трудоспособного возраста.

Улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу сопровождается некоторым снижением показателя инвалидности вследствие этого ин-

фекционного заболевания. Однако увеличение числа коморбидных и мультиморбидных пациентов, преимущественно трудоспособного возраста, не позволяет значительно повлиять на этот показатель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневская Л. К. Причинные факторы инвалидности вследствие туберкулеза легких. // Пробл. туб. – 2005. – № 7. – С. 13-15.
2. Гурова Я. В., Удалова Т. Ю., Мордык А. В., Багешева Н. В., Руденко С. А., Фелелов И. Д. Личностные особенности пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 143-148.
3. Иванова О. Г., Мордык А. В., Мордык Д. И., Животенко Ю. А., Бородкина С. П., Горбатьх Е. В., Андреева Е. Г. Первичная инвалидность вследствие туберкулеза в Омской области и факторы, ее обуславливающие // Туб. и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 4. – С. 163.
4. Сагалбаева Г. Ж., Мордык А. В., Кортусова Л. Н., Евдокименко С. И. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 163-164.

REFERENCES

1. Vishnevskaya L.K. Causative factors of disability due to pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2005, no. 7, pp. 13-15. (In Russ.)
2. Gurova Ya.V., Udalova T.Yu., Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Rudenko S.A., Fefelov I.D. Personal features of those suffering from fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Mediko-Sotsialnaya Expertiza i Reabilitatsiya*, 2016, vol. 19, no. 3, pp. 143-148. (In Russ.)
3. Ivanova O.G., Mordyk A.V., Mordyk D.I., Zhivotenko Yu.A., Borodkina S.P., Gorbatykh E.V., Andreeva E.G. Primary disability due to tuberculosis in Omsk Region and factors causing disability. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 4, pp. 163. (In Russ.)
4. Sagalbaeva G.Zh., Mordyk A.V., Kortusova L.N., Evdokimenko S.I. Causes and structure of clinical forms of early and late relapses of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 163-164. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФКУ «ГБ МСЭ по Омской области» МЗ РФ,
644070, г. Омск, ул. 10 лет Октября, д. 74.
Тел.: 8 (3812) 53-12-36.

Шамшева Елена Васильевна

врач-эксперт, руководитель.
E-mail: gbmse55@fbmse.ru

Бородкина Светлана Петровна

руководитель Бюро № 8.
E-mail: gbmse55@fbmse.ru

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Муканова Айжан Канатовна

студентка.
E-mail: izhana7@mail.ru.

Зубенко Олеся Валерьевна

студентка.
E-mail: ppi100@mail.ru

Багешева Наталья Викторовна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии.
E-mail: ppi100@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Head Bureau of Medical and Social Assessment,
74, 10 let Oktyabrya St., Omsk, 644070.
Phone: +7 (3812) 53-12-36.

Elena V. Shamsheva

Expert Doctor, Manager
Email: gbmse55@fbmse.ru

Svetlana P. Borodkina

Head of Bureau no. 8.
Email: gbmse55@fbmse.ru

Omsk State Medical University, 12, Lenina St.,
Omsk, 644099.

Ayzhan K. Mukanova

Student.
Email: izhana7@mail.ru.

Olesya V. Zubenko

Student.
Email: ppi100@mail.ru

Natalia V. Bagisheva

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Internal Diseases and Polyclinic Therapy Department.
Email: ppi100@mail.ru

Мордык Анна Владимировна

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных
заболеваний.

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

E-mail: amordik@mail.ru

Anna V. Mordyk

Omsk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology,
Phthisiosurgery and Infectious Diseases Department.
12, Lenina St.,

Omsk, 644099

Email: amordik@mail.ru

Поступила 30.03.2019

Submitted as of 30.03.2019



ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНОЙ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

О. Д. БАРОНОВА, В. С. ОДИНЕЦ, Н. Н. МОИСЕЕВА, Т. В. ТЕРЕХИНА, С. А. АКИНИНА

ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

Цель исследования: оценить эффективность внедрения скрининга туберкулеза по внутрикожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у детей и подростков в Ставропольском крае.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки ретроспективно проведен анализ амбулаторных карт 1 112 пациентов, заболевших туберкулезом органов дыхания (ТОД), в Ставропольском крае. Выделены два временных периода: 2009-2011 и 2016-2018 гг.

В 2009-2011 гг. скрининг на туберкулез проводился детям и подросткам с использованием пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, с 15 лет мог использоваться флюорографический метод. Среди лиц 18-24 лет применяли только флюорографический метод.

В 2016-2018 гг. скрининг на туберкулез проводился среди детей 8-17 лет с использованием внутрикожной пробы с АТР.

Результаты. В клинической структуре туберкулеза у детей в возрасте 0-14 лет в оба периода преобладали первичные формы. Первичный туберкулезный комплекс во II периоде выявлялся статистически значимо чаще, чем в I периоде: 31/113 (27,4%) и 11/113 (9,7%) ($p < 0,01$; χ^2), что связано с дообследованием лиц, отобранных по пробе с АТР, с использованием спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, хорошо визуализирующей эту форму туберкулеза. При выявлении туберкулеза у подростков (15-17 лет) проба с АТР показала статистически значимую лучшую эффективность – 46,9% (15/32 всех выявленных) по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ – 1,5% (1/65 всех выявленных), $p < 0,01$; χ^2 . Структура клинических форм туберкулеза среди подростков во II периоде улучшилась за счет увеличения частоты очагового туберкулеза с 16,7% (I период) до 32,5% ($p < 0,05$), снижения частоты деструкции в легких с 33/84 (39,2%) (I период) до 3/40 (7,5%), $p < 0,05$; χ^2 . Бактериовыделение зарегистрировано у 21/84 (25,0%) подростка (I период) и у 3/40 (7,5%) (II период), $p < 0,05$; χ^2 .

Организация диспансерного наблюдения за проведением превентивного лечения детям с положительной и гиперергической реакцией на пробу с АТР положительно отразилась на частоте развития ТОД среди лиц молодого возраста (18-24 года). Показатель заболеваемости (на 100 тыс.) в период с 2009 по 2018 г. снизился на 69,8%.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, заболеваемость, структура клинических форм, аллерген туберкулезный рекомбинантный, диаскинтест

Для цитирования: Баронова О. Д., Одинац В. С., Моисеева Н. Н., Терехина Т. В., Акинина С. А. Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в Ставропольском крае // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 22-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-22-27>

LONG-TERM RESULTS OF USING THE SKIN TEST WITH TUBERCULOSIS RECOMBINANT ALLERGEN FOR TUBERCULOSIS DETECTION IN STAVROPOL REGION

O. D. BARONOVA, V. S. ODINETS, N. N. MOISEEVA, T. V. TEREKHINA, S. A. AKININA

Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

The objective of the study: to evaluate the effectiveness of the introduction of screening for tuberculosis using the skin test with tuberculous recombinant allergen (TRA) in children and adolescents in Stavropol Region.

Subjects and methods. The method of continuous sampling was used for retrospective analysis of files of 1,112 patients with respiratory tuberculosis in Stavropol Region. There were two time periods distinguished: 2009-2011 and 2016-2018.

In 2009-2011, Mantoux test with 2 TU PPD-L was used for screening for tuberculosis in children and adolescents, and in those 15 years old and older, fluorography could be used. Among those of 18-24 years old, fluorography was the only method used.

In 2016-2018, a skin test with TRA was used for screening for tuberculosis in children of 8-17 years old.

Results. In the clinical structure of tuberculosis in children of 0-14 years old in both periods, the primary forms prevailed. During Period II, the primary tuberculosis complex was detected statistically significantly more often compared to Period I: 31/113 (27.4%) and 11/113 (9.7%) ($p < 0.01$; χ^2), which was associated with the additional examination of individuals selected based on results of the test with TRA, using spiral computed tomography of the chest, which provided good visualization of this form of tuberculosis. When tuberculosis was detected in adolescents (15-17 years old), the test with TRA demonstrated statistically significant higher efficacy – 46.9% (15/32 of all detected) compared to Mantoux test with 2 TU – 1.5% (1 / 65 of all detected), $p < 0.01$; χ^2 . In Period II, the structure of clinical forms of tuberculosis among adolescents improved due to increased incidence of focal tuberculosis from 16.7% (Period I) to 32.5% ($p < 0.05$) and decrease in the frequency of lung destruction from 33/84 (39.2%) (Period I) to 3/40 (7.5%), $p < 0.05$; χ^2 . Bacillary excretion was registered in 21/84 (25.0%) of the adolescents (Period I) and in 3/40 (7.5%) of them (Period II), $p < 0.05$; χ^2 .

Dispensary follow-up over preventive treatment in children with a positive and hyperergic reaction to the test with TRA provided a positive effect on the frequency of respiratory tuberculosis development in young people (18-24 years). In the period from 2009 to 2018, the incidence (per 100,000 population) decreased by 69.8%.

Key words: tuberculosis, children, adolescents, incidence, structure of clinical forms, tuberculous recombinant allergen, diaskintest

For citations: Baronova O.D., Odinets V.S., Moiseeva N.N., Terekhina T.V., Akinina S.A. Long-term results of using the skin test with tuberculosis recombinant allergen for tuberculosis detection in Stavropol Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 22-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-22-27>

Для улучшения выявления больных туберкулезом в Российской Федерации с 2009 г. начато внедрение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (препарат диаскинтест) в соответствии с нормативными документами [3]. Показано, что выявляемость туберкулеза среди детей и подростков, отобранных для дообследования, повышается в десятки раз, если отбор проводился с помощью пробы с АТР, что в дальнейшем приводит к снижению заболеваемости [1, 2, 6, 8].

В Ставропольском крае в 2009-2011 гг. проба с АТР стала использоваться при дообследовании детей и подростков на туберкулез в условиях противотуберкулезной службы края. С 2012 г. Ставропольский край вошел в число шести пилотных территорий Российской Федерации, где реализовывалось решение о проведении массового скрининга на туберкулез у детей в возрасте от 8 до 17 лет с использованием пробы с АТР. Основанием для использования этого метода послужил региональный приказ [5]. Объем проведенных скрининговых исследований в 2012-2015 гг. составил 12,6% от численности детского населения края в возрасте 8-17 лет.

В 2016-2018 гг. скрининг по пробе с АТР проводился в крае уже повсеместно на основании приказа Минздрава России [4]. В 2016 г. охват детей и подростков в возрасте 8-17 лет этими пробами составил 91,8%, в 2017 г. – 92,3%, в 2018 г. – 91,8% от расчетной численности.

Внедрение пробы с АТР проходило в условиях напряженной эпидемической ситуации по туберкулезу в Ставропольском крае. Так, в 2009 г. территориальные показатели по туберкулезу на 100 тыс. населения были следующие: заболеваемость – 59,6; распространенность – 208,7; смертность – 11,7.

При разработке противотуберкулезных мероприятий важное значение имеет оценка заболеваемости отдельных половозрастных групп, особенно детей, подростков, лиц молодого возраста [7]. В 2009 г. максимальная заболеваемость туберкулезом в Ставропольском крае на основании данных формы № 8 государственной статистической отчетности зарегистрирована среди лиц в возрасте 35-44 лет – 127,3 на 100 тыс. населения. Среди лиц молодого возраста (18-24 года) она составила 71,1, что на

16,2% выше территориального показателя заболеваемости. Показатель заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет был 9,7, а подростков 15-17 лет – 30,6 на 100 тыс. детей указанного возраста.

Цель исследования: оценить эффективность внедрения скрининга туберкулеза по внутрикожной пробе с АТР у детей и подростков в Ставропольском крае.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки ретроспективно проведен анализ амбулаторных карт пациентов, заболевших туберкулезом органов дыхания (ТОД), в Ставропольском крае.

Выделены два временных периода: 2009-2011 и 2016-2018 гг.

В 2009-2011 гг. скрининг на туберкулез проводился детям и подросткам с использованием пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, с 15 лет мог использоваться флюорографический метод. Среди лиц 18-24 лет применяли только флюорографический метод.

В 2016-2018 гг. скрининг на туберкулез проводился среди детей 8-17 лет с использованием внутрикожной пробы с АТР, а среди студентов в возрасте до 18 лет и иностранных студентов, прибывших на 1-й курс обучения в г. Ставрополь, с использованием флюорографического метода и внутрикожной пробы с АТР. Скрининг с использованием пробы с АТР у иностранных студентов вне зависимости от возраста выполнялся на основании распоряжения Территориального управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю. Среди лиц 18-24 лет преобладающим методом скрининга была флюорография.

Длительность использования скрининга по пробе с АТР в условиях общей лечебной сети Ставропольского края на момент завершения данного исследования составила 7 лет (с 2012 по 2018 г. включительно).

Всего взято в исследование 1 112 случаев заболевания ТОД (табл. 1), из них: 226 – дети от 0 до 14 лет; 124 – подростки 15-17 лет; 762 – лица 18-24 лет.

Так как эти два временных периода отличаются в основном изменением метода скрининга детей и подростков в возрасте 8-17 лет – кожная проба с АТР заменила кожную туберкулиновую пробу Ман-

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту в двух временных периодах

Table 1. Distribution of the patients by age in two time periods

Возраст больных (лет)	Число больных		
	I период (2009-2011 гг.)	II период (2016-2018 гг.)	итого
0-14	113	113	226
15-17	84	40	124
18-24	586	176	762
Всего	783	329	1 112
Среднее число в год	261,0 (783/3)	109,7 (329/3)	

ту с 2 ТЕ ППД-Л, то эффективность такой замены определялась сравнением заболеваемости, возрастной структуры заболевших, клинической структуры ТОД у заболевших детей в эти периоды. Также проведена оценка заболеваемости и клинической структуры туберкулеза у подростков и лиц молодого возраста в этих временных периодах. Для этого использованы формы № 33, № 8 государственной статистической отчетности Ставропольского края за 2009 и 2018 г.

Статистический анализ проведен с помощью программы Microsoft Office Excel 2010. Сравнение исходных характеристик двух периодов выполнено при использовании критерия Пирсона (χ^2), различия считались статистически значимыми при p менее 0,05.

Результаты исследования

Сравнение возрастной структуры детей, заболевших ТОД в исследуемые временные периоды, показало, что абсолютное число детей, заболевших в возрасте 0-14 лет, было одинаковым в оба периода (по 113 детей в каждом). Из них детей первого года жизни было по 1,8% (2/113) в каждом периоде. В возрасте 1-7 лет в I периоде было 32,7% детей (37/113), во II периоде – 42,5% (48/113), $p > 0,05$; χ^2 . В возрасте 8-14 лет было 65,5% (74/113) и 55,7% (63/113) соответственно ($p > 0,05$; χ^2).

Структура клинических форм туберкулеза у детей 0-14 лет отражена в табл. 2.

В клинической структуре туберкулеза в оба периода наблюдения преобладали первичные формы: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс, общая доля этих форм составляла 73,5% в I период (83/113) и 80,5% во II (91/113), $p > 0,05$. Первичный туберкулезный комплекс во II периоде выявлялся статистически значимо чаще, чем в I периоде: 27,4% (31/113) и 9,7% (11/113), $p < 0,01$, что связано с тем, что дообследование лиц, отобранных по пробе с АТР, проводилось не стандартными рентгенологическими

методами, а спиральной компьютерной томографией органов грудной клетки (СКТ ОГК), хорошо визуализирующей эту форму туберкулеза.

Из вторичных форм туберкулеза в оба периода чаще выявлялись инфильтративная и диссеминированная.

Бактериовыделение и деструкции в легких у детей в оба временных периода встречались одинаково часто. В I периоде бактериовыделение и наличие полости распада зарегистрированы у 3 (10,0%) детей из 30 с вторичными формами туберкулеза. Во II периоде бактериовыделение определялось у 2 (9,0%), деструкция легочной ткани – у 1 (4,5%) из 22 детей, разница между I и II периодами статистически не значима ($p > 0,05$).

При изучении случаев ТОД среди подростков 15-17 лет установлено, что в I периоде их было 84: из них 65 (77,4%) выявлены при периодических осмотрах, а 19 (22,6%) – при обращении с жалобами. Основным методом активного выявления был флюорографический: патологические изменения выявлены в 62 (98,4%) из 63 случаев его применения. На основании изменения пробы Манту с 2 ТЕ с последующим дообследованием выявлен только 1 (1,5%) из 65 подростков.

Во II периоде ТОД диагностирован у 40 подростков: активное выявление было у 32 (80,0%), обращение с жалобами – у 8 (20%) человек. При флюорографическом обследовании выявлено 17 (53,1%) из 32 случаев ТОД. При скрининге по пробе с АТР и последующим проведением СКТ ОГК выявлено 46,9% (15/32) случаев ТОД. Таким образом, при активном выявлении туберкулеза у подростков проба с АТР показала статистически значимую лучшую эффективность – 46,9% (15/32), по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ – 1,5% (1/65), $p < 0,01$; χ^2 с поправкой Йейтса.

Структура клинических форм туберкулеза у подростков 15-17 лет отражена в табл. 3.

Анализ структуры клинических форм ТОД показал, что если в I период у заболевших туберкулезом подростков преобладала инфильтративная

Таблица 2. Структура клинических форм ТОД у детей 0-14 лет

Table 2. Structure of clinical forms of respiratory tuberculosis in children from 0 to 14 years old

Клиническая форма туберкулеза	Периоды наблюдения		χ^2	p
	I период	II период		
	абс. (%)	абс. (%)		
Туберкулез ВГЛУ	72 (63,7)	60 (53,1)	0,68	> 0,05
Первичный туберкулезный комплекс	11 (9,7)	31 (27,4)	11,7	< 0,01
Диссеминированная	9 (8,0)	7 (6,2)	0,23	> 0,05
Экссудативный плеврит	12 (10,6)	6 (5,3)	1,85	> 0,05
Очаговая	3 (2,7)	5 (4,5)	0,48	> 0,05
Инфильтративная	5 (4,4)	4 (3,5)	0,1	> 0,05
Другие формы	1 (0,9)	0 (0)	0,99	> 0,05
Всего	113 (100,0)	113 (100,0)		

Таблица 3. Структура клинических форм ТОД у лиц 15-17 лет

Table 3. Structure of clinical forms of respiratory tuberculosis in children from 15 to 17 years old

Клиническая форма	Периоды наблюдения		χ^2	<i>p</i>
	I период	II период		
	абс. (%)	абс. (%)		
Очаговая	14 (16,7)	13 (32,5)	3,99	< 0,05
Инфильтративная	50 (59,5)	15 (37,5)	5,26	< 0,05
Диссеминированная	7 (8,3)	5 (12,5)	0,53	> 0,05
Экссудативный плеврит	8 (9,5)	5 (12,5)	0,25	> 0,05
Другие формы	5 (6,0)	2 (5,0)	0,04	> 0,05
Всего	84 (100)	40 (100,0)		

форма (59,5%), то во II периоде ее доля статистически значимо уменьшилась (37,5%) ($p < 0,05$). При этом выросла доля очаговых форм – с 16,7 до 32,5% ($p < 0,05$). Другие формы туберкулеза (диссеминированная, экссудативный плеврит, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов) статистически значимых различий по периодам не имели.

Деструкция легочной ткани выявлена у 33/84 (39,2%) подростков в I периоде наблюдения, во II периоде лишь у 3/40 (7,5%), $p < 0,05$ ($\chi^2 = 13,3$ с поправкой Йейтса). Бактериовыделение зарегистрировано у 21/84 (25,0%) и у 3/40 (7,5%) подростков соответственно, $p < 0,05$ ($\chi^2 = 4,3$ с поправкой Йейтса).

В течение 7 лет среди детей школьного возраста (8-17 лет) был проведен комплекс профилактических противотуберкулезных мероприятий. Скрининг по пробе с АТР позволил выделить группы высокого риска развития туберкулеза среди ранее инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков, не попадавших в поле зрения фтизиатра по результатам пробы Манту. Организация диспансерного наблюдения в группах высокого риска, а также проведение превентивного лечения детям с положительной и гиперергической реакци-

ями на пробу с АТР отразились на частоте развития ТОД среди лиц молодого возраста 18-24 лет.

При анализе случаев ТОД среди лиц 18-24 лет установлено, что в I периоде их было 586: из них 398 (67,9%) выявлены при флюорографических осмотрах, а 188 (32,1%) – при обращении с жалобами.

Во II периоде ТОД диагностирован у 176 человек: активное выявление было у 139 (79,0%) человек, обращение с жалобами – у 37 (21,0%). При флюорографическом обследовании выявлено 74,4% (131/176) случаев ТОД. При скрининге по пробе с АТР, организованном в высших учебных заведениях, и последующем проведении СКТ ОГК выявлено 4,6% (8/176) случаев ТОД.

Клиническая структура ТОД у лиц 18-24 лет в оба периода наблюдений не имела значимых различий, $p > 0,05$ (рис. 1).

Деструкция легочной ткани выявлена у 205/586 (35,0%) человек в I периоде наблюдения, во II периоде – у 65/176 (36,9%), $p > 0,05$. Бактериовыделение зарегистрировано у 208/586 (35,5%) человек и 84/176 (47,7%) соответственно, $p > 0,05$. Изменение микробиологических характеристик у впервые выявленных больных туберкулезом 18-24 лет во II периоде связано с оснащением про-

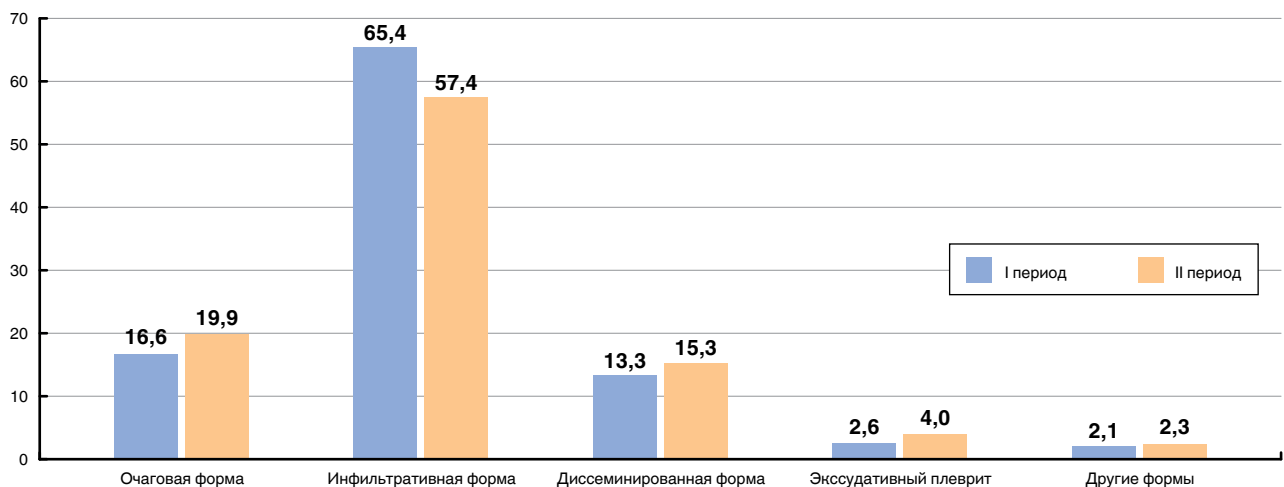
**Рис. 1.** Структура (в %) клинических форм ТОД у лиц 18-24 лет в периоды сравнения

Fig. 1. Structure (%) of clinical forms of respiratory tuberculosis in children from 18 to 24 years old in the time periods being compared

тивотуберкулезных лечебных организаций Ставропольского края современным лабораторным оборудованием.

При оценке динамики заболеваемости ТОД отмечено стойкое снижение показателя заболеваемости в период с 2009 по 2018 г. среди лиц 18-24 лет (всего на 69,8%). Темпы снижения заболеваемости ТОД среди подростков составили 37,0%, среди детей – 14,9% (рис. 2). Доля лиц в возрасте 0-24 лет среди всех впервые выявленных больных Ставропольского края сократилась с 16,6% в 2009 г. до 12,5% в 2018 г.

Заключение

В Ставропольском крае на фоне проводимого в общей лечебной сети скрининга туберкулеза с использованием пробы с АТР отмечены следующие изменения.

В клинической структуре туберкулеза у детей в возрасте 0-14 лет в оба периода преобладали первичные формы. Первичный туберкулезный комплекс во II периоде выявлялся статистически значимо чаще, чем в I периоде: 31/113 (27,4%) и

11/113 (9,7%), $p < 0,01$; χ^2 , что связано с дообследованием лиц, отобранных по пробе с АТР, с использованием спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, хорошо визуализирующей эту форму туберкулеза. При выявлении туберкулеза у подростков (15-17 лет) проба с АТР показала статистически значимую лучшую эффективность – 46,9% (15/32 всех выявленных), по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ – 1,5% (1/65 всех выявленных) $p < 0,01$; χ^2 . Структура клинических форм туберкулеза среди подростков во II периоде улучшилась за счет увеличения частоты очагового туберкулеза с 16,7% (I период) до 32,5% ($p < 0,05$), снижения частоты деструкции в легких с 33/84 (39,2%) (I период) до 3/40 (7,5%), $p < 0,05$; χ^2 . Бактериовыделение зарегистрировано у 21/84 (25,0%) (I период) и у 3/40 (7,5%) подростков (II период), $p < 0,05$; χ^2 .

Организация диспансерного наблюдения за проведением профилактического лечения детям с положительной и гиперергической реакциями на пробу с АТР положительно отразилась на частоте развития ТОД среди лиц молодого возраста 18-24 лет. Показатель заболеваемости (на 100 тыс.) с 2009 по 2018 г. снизился на 69,8%.

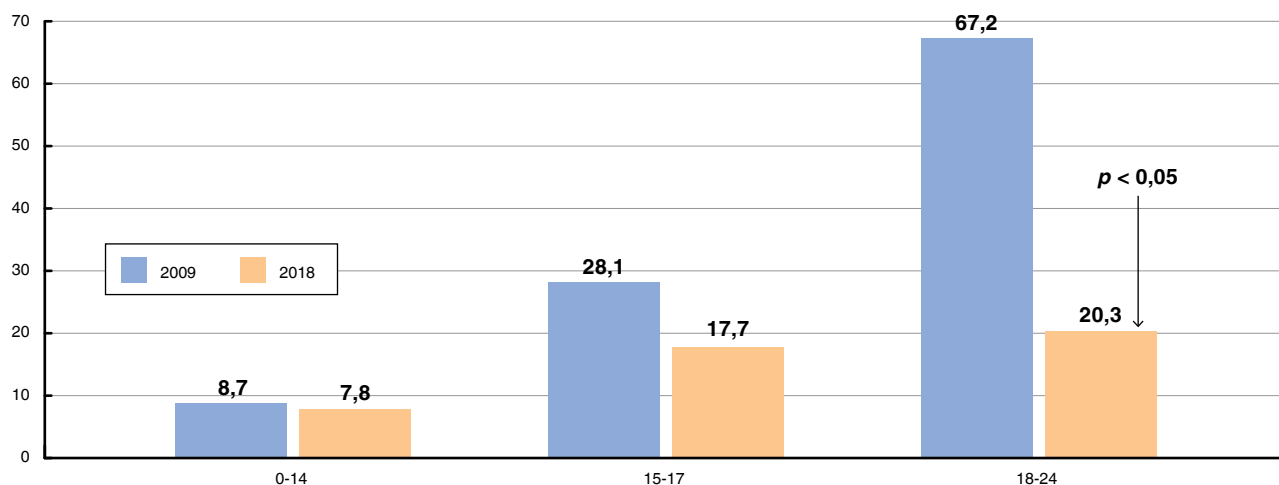


Рис. 2. Динамика заболеваемости ТОД детей, подростков и лиц 18-24 лет (форма ФСН № 8 на 100 тыс. населения) в 2009, 2018 г.

Fig. 2. Changes in respiratory tuberculosis incidence in children, adolescents and young people (18-24 years old) (Form FSN no. 8 per 100,000 population) in 2009, 2018

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Долженко Е. Н., Кудлай Д. А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Доктор.Ру. – 2012. – Т. 76, № 8. – С. 27-29.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Сокольская Е. А., Долженко Е. Н., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10, № 4. – С. 16-22.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. Topical issues of mass screening of children for tuberculosis under current conditions. *Doktor. Ru*, 2012, vol. 76, no. 8, pp. 27-29. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2011, vol. 10, no. 4, pp. 16-22. (In Russ.)

3. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
5. Приказ Министерства здравоохранения Ставропольского края от 12 сентября 2012 г. № 01-05/628 «О применении аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартных разведениях «Диаскинтест» в общеобразовательных учреждениях Ставропольского края».
6. Слогодца Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 193-199.
7. Туберкулез / Под ред. Б. Р. Блума. – М.: Медицина, 2002. – С. 631-640.
8. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире. – М., 2015. – С. 43-50.
3. Edict no. 855 as of 29.10.2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of 21.03.2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
4. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
5. Edict no. 01-05/628 by Stavropol Regional Ministry of Health as of 12.09.2012 On Using Standard Solution of Tuberculous Recombinant Allergen of Diaskintest in Educational Units of Stavropol Region. (In Russ.)
6. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups facing an advanced risk to develop tuberculosis in children population in order to undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Peditricheskij Journal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 193-199. (In Russ.)
7. Barry R. Bloom. *Tuberkulyoz*. (Russ. Ed.: Tuberculosis Pathogenesis, Protection, and Control. Barry R. Bloom). Moscow, Meditsina Publ., 2002, pp. 631-640.
8. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, pp. 43-50.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.

Баронова Ольга Дмитриевна

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях.
Тел./факс: 8 (8652) 28-76-68, 8 (8652) 28-69-52.
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Одинец Василий Спиридонович

кандидат медицинских наук, главный врач.
Тел./факс: 8 (8652) 28-69-54, 8 (8652) 28-69-52.
E-mail: vasodi@yandex.ru

Моисеева Наталья Николаевна

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр участковый.
Тел./факс: 8 (8652) 28-79-43, 8 (8652) 28-69-52.
E-mail: mnmail@inbox.ru

Терехина Татьяна Васильевна

заместитель главного врача.
Тел./факс: 8 (8652) 28-86-59, 8 (8652) 28-69-52.
E-mail: ttv@kkptd.ru

Акинина Светлана Анатольевна

врач-методист.
Тел./факс: 8 (8652) 28-69-51, 8 (8652) 28-69-51.
E-mail: omo@kkptd.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary,
56, Dostoevsky St.,
Stavropol, 355019.

Olga D. Baronova

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Head Doctor for Out-Patient Medical Care.
Phone/Fax: +7 (8652) 28-76-68; +7 (8652) 28-69-52.
Email: baronova_stav@mail.ru

Vasily S. Odinets

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.
Phone/Fax: +7 (8652) 28-69-54; +7 (8652) 28-69-52.
Email: vasodi@yandex.ru

Natalia N. Moiseeva

Candidate of Medical Sciences, District Phthisiologist.
Phone/Fax: +7 (8652) 28-79-43; +7 (8652) 28-69-52.
Email: mnmail@inbox.ru

Tatiana V. Terekhina

Deputy Head Doctor.
Phone/Fax: +7 (8652) 28-86-59; +7 (8652) 28-69-52.
Email: ttv@kkptd.ru

Svetlana A. Akinina

Doctor Responsible for Statistics
Phone/Fax: +7 (8652) 28-69-51; +7 (8652) 28-69-51.
Email: omo@kkptd.ru

Поступила 15.11.2018

Submitted as of 15.11.2018



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ БЕДАКВИЛИНА РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С. Е. БОРИСОВ, А. В. ФИЛИПPOB, Д. А. ИВАНОВА, Т. Н. ИВАНУШКИНА, Н. В. ЛИТВИНОВА, Ю. Ю. ГАРМАШ

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

Цель: определить эффективность и безопасность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом органов дыхания в условиях повседневной клинической практики при минимальных критериях невключения пациентов.

Материалы и методы. В проспективном открытом нерандомизированном одноцентровом исследовании у 315 больных изучены эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на первоочередном назначении бедаквилина, линезолида, левофлоксацина/моксифлоксацина и циклосерина/теризидона. Длительность наблюдения за пациентами составила не менее 24 мес., широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) имела место у 52,4%, большинство пациентов (50,8%) имело неэффективный предыдущий курс лечения, серьезная сопутствующая патология выявлена у 89,5% пациентов.

Результаты исследования. У 104 пациентов длительность приема бедаквилина была ограничена стандартными 24 нед., у 42 – продлена до 36 нед., у 56 – до 48 нед., а 94 пациента получали бедаквилин более 48 нед. Увеличение длительности приема бедаквилина свыше 24 нед. обеспечило достоверное повышение эффективности лечения (вне зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ) с 66,2% (95%-ный ДИ 54,4-77,9%) до 84,3% (95%-ный ДИ 80,0-89,7%). Отмечена хорошая переносимость используемых режимов: серьезные нежелательные побочные реакции (НПР) отмечены только у 27,6% пациентов, причем вклад бедаквилина в их развитие не является существенным (отмена бедаквилина из-за НПР потребовалась в 2,2% случаев). Спектр НПР практически не отличается от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, эффективность и безопасность химиотерапии, новые противотуберкулезные препараты

Для цитирования: Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>

EFFICACY AND SAFETY OF CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH BEDAQUILINE IN PATIENTS WITH RESPIRATORY TUBERCULOSIS: IMMEDIATE AND FINAL RESULTS

S. E. BORISOV, A. V. FILIPPOV, D. A. IVANOVA, T. N. IVANUSHKINA, N. V. LITVINOVA, YU. YU. GARMASH

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

The objective of the study: to determine the efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis in the context of everyday clinical practice with minimal non-inclusion criteria.

Subjects and methods. In a prospective, open-label, non-randomized, single-center trial which included 315 patients, the efficacy and safety of chemotherapy regimens were evaluated, when prescribing a regimen the priority was given to bedaquiline, linezolid, levofloxacin/moxifloxacin, and cycloserine/terizidone. Patients were followed up for at least 24 months, 52.4% suffered from extensive drug resistance of *M. tuberculosis* (MTB), the majority of patients (50.8%) had a failure of the previous course of treatment, and serious co-morbidities were found in 89.5% of patients.

Results. In 104 patients, the duration of treatment with bedaquiline was limited to standard 24 weeks, in 42 patients, it lasted for 36 weeks, in 56 patients – 48 weeks, and 94 patients received bedaquiline for more than 48 weeks. The increased duration of treatment with bedaquiline for more than 24 weeks provided a significant increase of treatment efficacy (regardless of drug resistance profile) from 66.2% (95% CI 54.4-77.9%) to 84.3% (95% CI 80.0-89.7%). The used regimens were well tolerated: serious adverse events (AE) were observed only in 27.6% of patients, and bedaquiline contribution to their development was not significant (bedaquiline had to be discontinued due to AE in 2.2% of cases). The range of AE practically did not differ from that when using only traditional anti-tuberculosis drugs.

Key words: pulmonary tuberculosis, drug resistance of *M. tuberculosis*, efficacy and safety of chemotherapy, new anti-tuberculosis drugs

For citations: Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 28-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) и следствие ее амплификации – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – считаются основными фак-

торами, снижающими эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая Россию [2, 20]. Рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в рамках

программы DOTS-plus режимы химиотерапии, основанные на традиционных противотуберкулезных препаратах (ПТП) второго ряда (включая инъекционные аминогликозиды и полипептид) в комплексе с фторхинолонами (как эмпирические, так и оптимизированные на основании определения спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ) [26], не смогли обеспечить достаточное для элиминации туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ повышение эффективности лечения больных в условиях повседневной клинической практики. По последним данным ВОЗ [18], эффективное лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ в мировой когорте 2015 г. (114 180 чел.) зарегистрировано у 55%, а с ШЛУ МБТ (8 399 чел.) – у 34% пациентов. По последним опубликованным российским данным [11], эффективность лечения пациентов по IV и V режимам химиотерапии когорты 2015 г. (24 367 человек) составила 53,5% (95%-ный доверительный интервал 52,9-54,1%). Одной из причин недостаточной эффективности лечения пациентов этой группы является амплификация ЛУ МБТ: по данным метаанализа лечения 6 724 пациентов [17], наличие, помимо МЛУ, устойчивости к инъекционным ПТП снижает эффективность терапии с 64 до 58%, устойчивость к фторхинолонам – до 48%, а ШЛУ МБТ – до 40%.

В подобной ситуации необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на новых ПТП, стала общепризнанной. В настоящее время проходят клинические испытания (КИ) II-III фазы производные нитроимидазола (РА-824 – претоманид, OPC67683 – деламанид), новые оксазолидиноны (PNU-100480 – сутезолид, AZD5847), производные этамбутола (SQ109 – этилендиамин), пиролла [22]. Наиболее успешно идет внедрение диарилхинолина бедаквилина (Bdq), который уже после двух КИ II фазы [14, 15] одобрен в ускоренном порядке Управлением США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration), после чего зарегистрирован как ПТП во многих странах мира, включая Россию [5].

Следует иметь в виду, что ни один из ПТП с новым механизмом действия не может в одиночку решить проблемы этиотропного лечения туберкулеза, необходимо внедрение режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на комплексе новых препаратов. Эта точка зрения подтверждена и в новейших рекомендациях ВОЗ [9, 28].

В КИ Bdq включали в базисный режим химиотерапии, состоявший строго из пяти ПТП (канамицин, офлоксацин, этионамид, пипразинамид и циклосерин/теризидон), либо в более вариабельные режимы из пяти-шести ПТП: аминогликозиды (в основном канамицин), фторхинолоны (в основном офлоксацин), пипразинамид, этионамид, этамбутол, циклосерин/теризидон [27]. При этом достигнуты

достоверно лучшие результаты по критерию прекращения бактериовыделения и его срокам, чем при плацебосодержащих режимах. Полученные с 2013 г. дополнительные данные послужили основанием для включения Bdq в список первоочередных ПТП при лечении больных с МЛУ/ШЛУ МБТ в существенно модернизированных рекомендациях ВОЗ, опубликованных в 2018-2019 гг. [9, 28]. Однако КИ, рассматривающие сочетание в одном режиме Bdq с иными новыми ПТП (например, с линезолидом), пока еще не завершены.

В ряде КИ отмечено значительное число побочных эффектов Bdq (нежелательные побочные реакции (НПР) III и IV степени тяжести более чем у 40% больных) и не получившее ясного объяснения увеличение смертности пациентов от причин, не связанных с туберкулезом (12,7% против 2,5% при приеме плацебо, $p = 0,017$) [27]. При этом в эти КИ не включали больных с ШЛУ МБТ либо исключали их при итоговой оценке эффективности; кроме того, в них не участвовали пациенты с серьезными сопутствующими соматическими заболеваниями, алкогольной зависимостью, наркоманией [15].

Между тем именно больные туберкулезом с ШЛУ МБТ или с МЛУ МБТ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам либо инъекционным препаратам нуждаются в лечении новыми препаратами в первую очередь, поскольку у них практически невозможно обеспечить адекватный, как минимум четырехкомпонентный режим химиотерапии [9, 28]. Жизненно необходимы новые препараты и больным с препятствующими назначению полноценного режима химиотерапии сопутствующими заболеваниями и/или плохой переносимостью сразу нескольких ПТП основного и резервного рядов.

Российский опыт включения Bdq в режимы лечения больных туберкулезом (вместе с линезолидом, фторхинолонами и ПТП резервного ряда) ограничивается пока небольшим числом исследований [1, 3, 4, 6-8, 12, 13], причем они касаются только непосредственной эффективности первых шести месяцев интенсивной фазы (длительность приема бедаквилина, оговоренная в инструкции к препарату) и включают относительно небольшое число пациентов. Эффективность всего курса лечения (18-24 мес.), как правило, не рассматривается.

Учитывая особенно высокое эпидемическое значение каждого источника туберкулезной инфекции в мегаполисе, лечение больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ, а также пациентов с высоким риском амплификации ЛУ МБТ из-за невозможности реализации полноценных режимов химиотерапии, содержащих не менее четырех-пяти ПТП [9, 28], является одним из основных приоритетов московской фтизиатрии. Эти обстоятельства и обусловили необходимость настоящего исследования.

Цель исследования: определить эффективность и безопасность режимов химиотерапии, включаю-

щих бедаквилин, у больных туберкулезом органов дыхания в условиях повседневной клинической практики при минимальных критериях невключения пациентов.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Перспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование проведено на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ борьбы с туберкулезом). Открытый и нерандомизированный характер исследования обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез» и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях. В соответствии с российскими законодательными нормами, в этих случаях назначение того или иного препарата может быть осуществлено только врачебной комиссией, с указанием на наличие жизненных показаний, что делает процедуру назначения режима химиотерапии заведомо открытой, а рандомизация становится ущербной с этической точки зрения. Кроме того, основанием для подобного подхода явилось высказываемое в последние годы мнение о том, что многие вопросы результативности и безопасности длительных режимов химиотерапии туберкулеза не могут быть решены в пределах парадигмы контролируемых рандомизированных слепых КИ, альтернативным путем получения необходимых для клиницистов сведений является повседневная реальная клиническая практика [21].

В ходе подготовки к внедрению режимов химиотерапии, включающих Vd_q, в марте-апреле 2014 г. в Москве проведено широкое информирование фтизиатров о новых возможностях химиотерапии туберкулеза: сделан доклад о новом препарате на заседании городского Медицинского совета, проведено заседание Московского общества фтизиатров с докладами по фармакодинамике, фармакокинетике и побочным эффектам Vd_q, в журнале «Туберкулез и социально значимые заболевания» опубликован обзор литературы, подготовлена и распространена краткая памятка для клиницистов по применению Vd_q. На базе протокола исследования, утвержденного локальным этическим комитетом, создана полицевая база данных для централизованного мониторинга назначения и реализации режимов химиотерапии, включающих Vd_q (в системе Microsoft Excel).

Отбор пациентов и их включение в исследование

В исследование включали пациентов, находящихся под наблюдением МНПЦ борьбы с туберкулезом, жителей Москвы, чтобы обеспечить возможность длительного наблюдения за ними и регистрацию

окончательных исходов лечения. Для участия в исследовании отобраны пациенты, которые полностью могли понять риск, пользу и возможные нежелательные явления, связанные с назначением новых режимов химиотерапии.

Решение о назначении пациенту режима химиотерапии, включающего Vd_q, принимала (по представлению клиники, филиала, структурного подразделения) центральная врачебная комиссия МНПЦ борьбы с туберкулезом, что оформлялось соответствующим протоколом и записью в журнале заседаний комиссии по установленной форме. Все пациенты были полностью проинформированы о новых режимах химиотерапии туберкулеза и об имеющихся показаниях к их назначению. В случае необходимости пациентов приглашали для личного участия в заседании врачебной комиссии.

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе и при наличии осложнений – поражение бронхов и/или трахеи, плеврит, а также в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов), достоверными клинико-лабораторными признаками активности и с доказанной МЛУ МБТ либо при заболевании из семейного и/или тесного бытового контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ.

2. Невозможность формирования режима химиотерапии, состоящего по меньшей мере из пяти ПТП, с достоверной активностью в отношении выделенного от пациента штамма МБТ вследствие:
 - спектра ЛУ МБТ;
 - наличия противопоказаний к назначению ПТП из-за сопутствующих заболеваний и/или серьезных НПП при использовании того или иного ПТП в прошлом.

3. Возраст 18 лет и более.

4. Тяжесть состояния: больной способен сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала.

Следует подчеркнуть, что, в отличие от обычной практики проведения рандомизированных КИ, в критериях невключения не отражены такие заболевания, как наркомания, алкоголизм, а также сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем, кожных, психиатрических, метаболических заболеваний, которые требуют активного лечения. Игнорирование подобных пациентов, по нашему мнению, значительно снижает возможность распространения результатов исследования на популяцию российских больных туберкулезом, значительная часть которых имеет по несколькоотягощающих медицинских и социальных факторов [1, 2].

Основным противопоказанием для назначения Vd_q была длительность на ЭКГ скорректированного интервала QTc более 450 мс. Не включали в исследование пациентов, имевших серьезные отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови:

активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы сыворотки в три раза выше верхней границы нормы, общий билирубин сыворотки в два раза выше верхней границы нормы, креатинин сыворотки в полтора раза выше верхней границы нормы, калий сыворотки менее 3,0 ммоль/л, гемоглобин менее 80 г/л, тромбоциты менее 50×10^9 /л. В этих случаях рекомендовали проведение гепатопротективной, дезинтоксикационной или иной корригирующей метаболизм терапии с повторным рассмотрением возможности назначения Vdq после нормализации показателей. Противопоказан Vdq также при беременности или лактации, но в реальной практике с подобными ситуациями мы не встретились.

Участие пациента в исследовании прекращали при развитии токсических явлений, требующих полного прекращения приема Vdq или всех остальных ПТП, при отказе пациента от продолжения лечения или при решении врачебной комиссии о нецелесообразности продолжения больным лечения в соответствии с протоколом исследования. Однако наблюдение за этими пациентами продолжалось как минимум до двух лет после приема первой суточной дозы Vdq, они также могли лечиться в соответствии с действующей редакцией федеральных рекомендаций.

Обследование пациента перед назначением режима химиотерапии с включением Vdq включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, калий), исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, ЭКГ с определением корригированного QTc-интервала, рентгенологическое исследование органов грудной клетки (обзорная рентгенография и компьютерная томография – КТ). По показаниям назначали консультации кардиолога, невропатолога, оториноларинголога, окулиста. Все пациентки были осмотрены гинекологом.

В конце 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48-й нед. и 24-го мес. лечения комплекс клинических и лабораторных исследований повторяли полностью. КТ органов грудной клетки обязательно проводили в конце 12, 24, 36, 48-й нед. и 24-го мес. лечения/наблюдения. ЭКГ проводили каждые 4 нед., при фоновой кардиальной патологии, при тенденции к удлинению интервала QTc – еженедельно или даже чаще.

Микробиологическое исследование являлось главным методом оценки эффективности курса химиотерапии и включало люминесцентную микроскопию мокроты, посева с исследованием лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ с использованием автоматизированных систем

ВАСТЕС™ MGIT™ 960 к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), стрептомицину (S), канамицину (Km), капреомицину (Cap), протионамиду (Pto), аминсалициловой кислоте (PAS), левофлоксацину (Lfx), офлоксацину (Ofx), моксифлоксацину (Mfx). Чувствительность к циклосерину (Cs) определяли на плотных средах. Исследование мокроты проводили у пациентов каждые две недели в течение первых 24 нед. лечения, далее – ежемесячно.

Критерии эффективности лечения

В качестве основного критерия эффективности принята частота прекращения бактериовыделения (доля больных в %), зафиксированная при микроскопии мокроты и подтвержденная посевами мокроты. Данный критерий является наиболее прогностически ценным в отношении успешного окончательного исхода лечения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [26]. Кроме этого, учитывали динамику клинических (интоксикационный и респираторный синдромы) и рентгенологических проявлений туберкулеза.

Исход лечения оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [28], при этом исходы «излечен» («cured») и «лечение полностью завершено» («treatment completed» – при условии документированного приема всех положенных доз в течение не более 28 нед. либо приема 85% доз в течение 24 нед.) для анализа объединены в исход «эффективное лечение».

Критерии безопасности лечения

Главным критерием оценки безопасности и переносимости включающих бедаквилин режимов химиотерапии туберкулеза была доля (в %) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития НПР или обострения сопутствующих заболеваний на фоне проводимого лечения. Учитывали частоту (в %) развития НПР III и IV степени тяжести, а также уровень и типы выявленной токсичности и их связь с принимаемыми препаратами в соответствии с общепринятыми в международной практике клинических исследований критериями [10, 16, 25].

Прием ПТП (препарата-виновника или всех включенных в режим) прекращали при НПР III и IV степени тяжести (серьезная НПР*), а также при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом. Прием ПТП возобновляли по мере разрешения токсических явлений и улучшения состояния пациента либо окончательно отменяли по решению врачебной комиссии.

Статистическая обработка результатов исследования

Использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помо-

* Серьезная НПР – любая НПР, приведшая к смерти, к состоянию, представляющему угрозу для жизни, к состоянию, требующему срочной госпитализации или ее продления, к инвалидности или значительной и стойкой нетрудоспособности, к развитию врожденных аномалий, к другим клинически значимым событиям.

щью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот (95%-ные ДИ). Все статистические тесты выполняли на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

С 22.04.2014 г. до 01.04.2017 г. в исследование включено 315 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Среди них достоверно преобладали мужчины (216 человек – 68,6%; 95%-ный ДИ 3,4-73,7%) и лица моложе 40 лет (173 человека – 54,9%; 95%-ный ДИ 49,4-60,4%), наиболее многочисленной была возрастная группа 30-39 лет (97 человек – 30,8%; 95%-ный ДИ 25,7-35,9%). Подобная половая и возрастная структура сопоставима со структурой больных туберкулезом с МЛУ МБТ в целом.

По отношению к предыдущему лечению пациентов группировали в соответствии с критериями ВОЗ. Впервые выявленных пациентов было 99 человек (31,4%; 95%-ный ДИ 26,3-36,6%), рецидивов – 36 пациентов (11,4%; 95%-ный ДИ 7,9-15,0%). Группа неэффективно леченных (которых, как правило, не включают в КИ) состояла из пациентов с прогрессированием процесса на фоне лечения, а также с сохранением бактериовыделения после проведения интенсивной фазы лечения по поводу туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, и была самой многочисленной – 160 человек (50,8%; 95%-ный ДИ 45,3-56,3%). К прервавшим лечение относили пациентов с перерывом в лечении 2 мес. и более – 20 человек (6,4%; 95%-ный ДИ 3,6-9,1%).

У 140 пациентов (44,4%; 95%-ный ДИ 38,9-50,0%) срок наблюдения не превысил одного года, но у 59 (18,7%; 95%-ный ДИ 14,4-23,1%) – составил от 2 до 5 лет, а у 92 (29,2%; 95%-ный ДИ 24,2-34,2%) – превысил 5 лет, в том числе у 7 из них превысил 20 лет.

Наиболее частой формой туберкулеза был инфильтративный туберкулез – 131 случай (41,6%; 95%-ный ДИ 36,1-47,1%), фиброзно-кавернозный туберкулез имел место у 103 человек (32,7%; 95%-ный ДИ 27,5-37,9%), диссеминированный – у 35 (11,1%; 95%-ный ДИ 7,6-14,6%), множественные туберкулемы – у 20 (6,4%; 95%-ный ДИ 3,6-9,1%), казеозная пневмония – у 11 (3,5%; 95%-ный ДИ 1,5-5,5%), цирротический туберкулез – у 8 (2,5%; 95%-ный ДИ 0,8-4,3%), очаговый – у 4 (1,3%; 95%-ный ДИ 0,0-2,5%) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 3 человек (1,0%; 95%-ный ДИ 0,1-2,0%). Экстраторакальные локализации туберкулеза отмечены у 12 человек (3,8%; 95%-ный ДИ 1,7-5,9%). Осложнение в виде туберкулеза бронхов выявлено у 75 человек (23,8%; 95%-ный ДИ 19,1-28,5%).

Преобладали распространенные деструктивные процессы. Поражение в пределах одной доли легко-

го отмечено только у 97 человек (30,8%; 95%-ный ДИ 25,7-35,9%), тогда как поражение обеих легких наблюдали достоверно чаще – почти у половины пациентов (145 человек, 46,0%; 95%-ный ДИ 40,5-51,6%), причем у 102 из них двусторонним был и деструктивный процесс в легочной ткани (32,4% от общего числа пациентов; 95%-ный ДИ 27,2-37,6%). Всего наличие полостей зафиксировано у 262 человек (83,2%; 95%-ный ДИ 79,0-87,3%), более чем у половины из них суммарный размер полостей был больше 3 см – 140 человек (44,4%; 95%-ный ДИ 38,9-50,0%).

У 51 пациента (16,2%; 95%-ный ДИ 12,1-20,3%) туберкулез развился в легких, измененных в результате оперативных вмешательств на предыдущих этапах лечения. У 26 человек (8,3%; 95%-ный ДИ 5,2-11,3%) оперативное лечение непосредственно предшествовало назначению новых режимов химиотерапии.

Сопутствующие заболевания, требующие особого лечения и влияющие на переносимость лечения, выявлены у 282 человек (89,5%; 95%-ный ДИ 86,1-92,9%), у каждого из пациентов диагностированы от одного до тринадцати (!) подобных заболеваний. Наиболее часто встречались хроническая обструктивная болезнь легких (121 человек, 38,4%; 95%-ный ДИ 33,0-43,8%), алкогольная болезнь (78 человек, 24,8%; 95%-ный ДИ 20,0-29,5%), энцефалопатия, как правило, смешанного генеза (79 человек, 25,1%; 95%-ный ДИ 20,3-29,9%), заболевания сердечно-сосудистой системы (70 человек, 22,2%; 95%-ный ДИ 17,6-26,8%), вирусный гепатит С (46 человек, 14,6%; 95%-ный ДИ 10,7-18,5%), сахарный диабет, чаще 2-го типа (27 человек, 8,6%; 95%-ный ДИ 5,5-11,7%). Наркомания с зависимостью от психоактивных веществ, потребляемых внутривенно, установлена специалистом-наркологом у 26 пациентов (8,3%; 95%-ный ДИ 5,2-11,3%), табачная зависимость – у 179 (56,8%; 95%-ный ДИ 51,3-62,3%).

Различные заболевания и патологические состояния вследствие осложнений предыдущей химиотерапии имели место у 76 человек (24,1%; 95%-ный ДИ 19,4-28,9%). Нарушения зрения, включая снижение остроты, выявлены у 85 человек (27,0%; 95%-ный ДИ 22,1-31,9%).

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, на момент включения в исследование сохранялось у 260 человек (82,5%; 95%-ный ДИ 78,3-86,7%). У 40 человек (12,7%; 95%-ный ДИ 9,0-16,4%) с отрицательным результатом посева на момент назначения Vdq-содержащего режима бактериовыделение прекратилось в срок от 2 до 24 мес. до включения в исследование, и основанием для возобновления интенсивной фазы химиотерапии по режимам IV или V у них было клинико-рентгенологическое прогрессирование туберкулеза. Еще у 15 человек (4,8%; 95%-ный ДИ 2,4-7,1%) бактериовыделения при посеве мокроты до включения в исследование не выявлено:

- у 4 пациентов МЛУ/ШЛУ МБТ выявлена при посеве операционного материала;
- у 1 пациента МБТ выделены только из плеврального экссудата;
- у 2 имелись достоверные сведения о ШЛУ МБТ у предполагаемого источника заражения из близкого контакта (в одном случае впоследствии МЛУ МБТ была подтверждена при посеве операционного материала);
- у 2 достоверные сведения о ШЛУ МБТ у предполагаемого источника заражения сочетались с прогрессированием туберкулезного процесса без бактериовыделения на фоне терапии ПТП основного ряда (у одной пациентки была учтена ШЛУ МБТ у умершего от туберкулеза отца);
- у 3 пациентов отмечено прогрессирование туберкулезного процесса без бактериовыделения на фоне лечения ПТП основного ряда при отсутствии сведений о контакте с бактериовыделителем с МЛУ/ШЛУ МБТ;
- у 3 пациентов наличие МЛУ МБТ установлено по результатам молекулярно-генетических исследований, но посев диагностического материала не дал роста МБТ.

Всего культуры МБТ были выделены из различного диагностического материала у 304 пациентов (96,5%; 95%-ный ДИ 94,5-98,5%), у 3 пациентов учтены результаты исследования ДНК МБТ, еще у 2 – учтена МЛУ/ШЛУ МБТ у предполагаемых источников заражения. Таким образом, ЛУ МБТ определена у 309 пациентов (98,1%; 95%-ный ДИ 96,6-99,6%) из 315 включенных в исследование. Спектр ЛЧ МБТ не был определен или оценен по косвенным признакам только у 6 пациентов.

Проведение этиотропного лечения у включенных в исследование пациентов было существенно затруднено как МЛУ/ШЛУ МБТ, так и плохой переносимостью ПТП на предыдущих этапах лечения (НПР III и IV степени тяжести) (табл. 1). Наиболее часто выявляли устойчивость к ПТП, входящим в стандартные режимы химиотерапии в предыдущие годы. Следует отметить, что из традиционных ПТП резерва только PAS и Cs сохраняли потенциальную активность более чем в половине случаев: 54,2% (95%-ный ДИ 48,5-59,9%) и 96,2% (95%-ный ДИ 94,0-98,4%) соответственно. Уровень ЛУ к фторхинолонам оказался высок: от 2/3 пациентов с устойчивыми к Ofx МБТ до почти половины МБТ, устойчивых к Lfx и к Mfx.

У 303 пациентов выявлено 159 различных комбинаций ЛУ МБТ, причем от 3 и более пациентов выделены МБТ всего с 32 вариантами спектра ЛУ, тогда как 99 вариантов спектра ЛУ выделены только от одного пациента каждый, а 28 вариантов – каждый от двух пациентов. Самый распространенный спектр ЛУ, который обнаружен у МБТ, выделенных от 15 пациентов, включал H, R, Z, E, S, Km, Am, Cap, Eto, PAS, Ofx, Lfx, Mfx, чувствительность МБТ у этих пациентов была сохранена только к Cs. Такое многообразие спектров ЛУ МБТ позволяет принять допущение об индивидуальности профиля ЛУ МБТ для каждого пациента.

Для упрощения анализа влияния спектра ЛУ МБТ на эффективность лечения и другие клинические характеристики пациентов использовали общепринятую группировку с выделением МЛУ (устойчивость только к H и R или в сочетании с ЛУ к некоторым ПТП, но не фторхинолонам или инъекционным ПТП), пре-ШЛУ ФХ (устойчивость к H и R, в сочетании с ЛУ к фторхинолонам, и, воз-

Таблица 1. Факторы, ограничивающие выбор препаратов при формировании режима химиотерапии у включенных в исследование больных

Table 1. Factors limiting the choice of drugs when compiling a chemotherapy regimen in the patients included in the study

Противотуберкулезный препарат	Устойчивость МБТ			Непереносимость в прошлом	
	обследовано	выявлена устойчивость		n	%
		n	%		
Изониазид (H)	309	303	98,1	9	2,9
Рифампацин (R)	309	295	95,5	11	3,5
Пиразинамид (Z)	262	186	71,0	22	7,0
Этамбутол (E)	306	234	76,5	6	1,9
Стрептомицин (S)	305	283	92,8	11	3,5
Канамидин (Km)	296	214	72,3	24	7,6
Аминацин (Am)	262	86	32,8	20	6,3
Напреомицин (Cap)	296	108	36,5	16	5,1
Протионамид (Pto)	297	219	73,7	17	5,4
Парааминосалициловая кислота (PAS)	297	136	45,8	15	4,8
Циклосерин (Cs)	291	11	3,8	8	2,5
Офлоксацин (Ofx)	297	201	67,7	8	2,5
Левифлоксацин (Lfx)	292	141	48,3	6	1,9
Моксифлоксацин (Mfx)	281	132	47,0	2	0,6

можно, к некоторыми ПТП, но не инъекционным), пре-ШЛУ ИН (устойчивость к H и R, в сочетании с ЛУ к инъекционным ПТП, и, возможно, к некоторым ПТП, но не фторхинолонам) и ШЛУ (устойчивость к H и R, к фторхинолонам и инъекционным ПТП, возможно, в сочетании с ЛУ к другим ПТП). При расчете доли того или иного варианта ЛУ за целое принимали совокупность 309 пациентов с определенной ЛЧ МБТ.

Группа пациентов с только МЛУ МБТ была малочисленной – всего 34 пациента (11,0%; 95%-ный ДИ 7,5-14,5%), достоверно больше было пациентов, выделявших МБТ с пре-ШЛУ ИН, – 59 (19,1%; 95%-ный ДИ 14,7-23,5%), больных с пре-ШЛУ ФХ было несколько меньше – 39 человек (12,6%; 95%-ный ДИ 8,9-16,3%), а самой многочисленной – более 50% – оказалась группа с ШЛУ МБТ, в нее вошли 162 пациента (52,4%; 95%-ный ДИ 46,8-58,0%). Проведенный анализ спектров подтверждает правильность отказа от эмпирического назначения строго фиксированной комбинации ПТП в пользу ее индивидуального формирования.

У 15 пациентов (4,9%; 95%-ный ДИ 2,4-7,3%) МЛУ МБТ не подтверждена, вопрос о назначении им ПТП резервного ряда вставал из-за невозможности назначения H и R вследствие непереносимости этих ПТП в прошлом или сопутствующих заболеваний при ЛУ к H, R и фторхинолонам по отдельности.

При формировании режима химиотерапии руководствовались следующими принципами, во многом аналогичными декларируемым ВОЗ в руководстве 2019 г. [9, 28]:

1. По возможности максимальное соответствие Федеральным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза в актуальной редакции.

2. Назначение комбинации, состоящей не менее чем из четырех препаратов, обладающих высоковероятной эффективностью у конкретного пациента.

3. Приоритет назначения ранее не применявшихся у пациента ПТП.

4. Учет не только данных о спектре ЛУ МБТ, полученных от пациента, но и сведений о возможной непереносимости лечения.

Реализовывали эти принципы по следующему алгоритму:

Основой режима считали Bdq, который назначали всем пациентам, вторым препаратом, при отсутствии непереносимости или абсолютных противопоказаний, назначали линезолид (Lzd) в дозе 600 мг/сут (перорально или внутривенно), следующим препаратом на тех же основаниях был циклосерин или теризидон в дозе 500-750 мг/сут в зависимости от массы тела. Следующим по частоте назначения был один из фторхинолонов, к которым сохранена чувствительность, при прочих равных условиях предпочтение отдавали моксифлоксацину. Эта четырехкомпонентная комбинация составила «ядро» режима химиотерапии и была назначена 221 пациенту (70,2%; 95%-ный ДИ 65,1-75,2%), комбинация в виде 3 из

этих 4 препаратов была назначена 313 пациентам (99,4%; 95%-ный ДИ 8,5-100%) (табл. 2).

Таблица 2. Число и доля пациентов, получавших тот или иной ПТП в составе режима химиотерапии туберкулеза

Table 2. Number and proportion of the patients who received one or another anti-tuberculosis drug as part of the chemotherapy regimen

Противотуберкулезный препарат	Число пациентов		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Bdq	315	100,0	
Lzd	291	92,4	89,4-95,3
Фторхинолоны	278	88,3	84,7-91,8
Mfx	195	61,9	56,5-67,3
Lfx	81	25,7	20,9-30,6
Sfx	10	3,2	1,2-5,1
Cs/Tz	269	85,4	81,5-89,3
Cs	200	63,5	58,2-68,8
Tz	77	24,4	19,7-29,2
PAS	118	37,5	32,1-42,8
Z	106	33,7	28,4-38,9
Pto	87	27,6	22,7-32,6
Az	59	18,7	14,4-23,1
Cap	51	16,2	12,1-20,3
E	45	14,3	10,4-18,2
Am/Km	33	10,5	7,1-13,9
H	16	5,1	2,7-7,5
Clr	14	4,4	2,2-6,7
Phz	13	4,1	1,9-6,3
Mpm	11	3,5	1,5-5,5
Amx + Clv	5	1,6	0,2-3,0

Для развертывания 5-6-компонентного режима к «ядру» добавляли ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ, при отсутствии такой возможности назначали антибиотики с противотуберкулезной активностью: азитромицин/кларитромицин, карбапенемы в сочетании с клавулановой кислотой (в составе комбинированного препарата с амоксициллином).

Прием препарата-виновника или нескольких ПТП, включенных в режим (при невозможности установления четкой связи с конкретным препаратом), прекращали при НПР III и IV степени тяжести (расцененных как серьезная НПР), а также при субъективной непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения. Окончательное решение о продолжении приема ПТП или полной отмене принимала центральная врачебная комиссия в зависимости от динамики разрешения НПР и улучшения состояния пациента.

Результаты исследования

1. Эффективность режимов лечения, включающих бедаквилин

Результат лечения больных туберкулезом, как правило, оценивают по завершении кур-

са, реже – этапа лечения. Лечение больных с МЛУ/ШЛУ МБТ отличается большей длительностью интенсивной фазы (по меньшей мере 8 мес.) и всего курса в целом (18-24 мес.). Однако длительность приема Vdq и результаты лечения, оцененные в КИ, равно и мировая практика применения этого препарата, соответствуют определяемой инструкцией [5] продолжительности лечения в 24 нед., что составляет менее 6 мес. В связи с этим, несмотря на продолжающуюся интенсивную фазу лечения, нами также оценен промежуточный результат лечения – через 24 нед. от начала лечения по схеме с включением Vdq.

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали пациенты с крайне ограниченными возможностями для формирования адекватного режима химиотерапии, в связи с этим, при невозможности продолжить полноценную химиотерапию без включения Vdq, лечение с его использованием продлевали на срок более 24 нед. Такой подход применяется некоторыми авторами, например [19], и, в принципе, одобрен в последних рекомендациях ВОЗ [9, 28].

Успех лечения в конце 24-й нед. отмечен у 247 пациентов – 78,4% (95%-ный ДИ 73,9-83,0%), 34 человека (10,8%; 95%-ный ДИ 7,4-14,2%) прервали лечение, но у 17 из них бактериовыделение к этому моменту было уже прекращено. В течение 24 нед. после включения в исследование умерли 5 человек (1,6%, 95%-ный ДИ 0,2-3,0%): 1 пациентка на 21-й нед. лечения от казеозной пневмонии обоих легких и 4 мужчины – от прогрессирующей хронической почечной недостаточности, от алкогольной кардиомиопатии, от инфаркта мозга и от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне рака поджелудочной железы с метастазами; у всех них сохранялось бактериовыделение, определяемое методом посева. Таким образом, с учетом достаточно тяжелой структуры включенных в исследование больных непосредственные результаты стандартного курса Vdq были достаточно обнадеживающими. Наши результаты в целом соответствовали результатам использования Vdq в текущей клинической практике в других странах. Так, в опубликованной в 2018 г. работе N. Ndjeka et al. успешное лечение при 24-недельном курсе Vdq в сочетании с оптимизированным базисным режимом химиотерапии отмечено у 73,0% из 200 пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ [24].

Однако этот промежуточный итог, подтверждающий высокий антимикобактериальный потенциал Vdq, не может рассматриваться как окончательный результат основного курса лечения пациентов. Лечение с использованием Vdq было планомерно завершено через 24 нед. у 65 пациентов, далее химиотерапия продолжалась у них в соответствии с российскими Федеральными клиническими рекомендациями, но без Vdq. Из 211 пациентов с продленным свыше 24 нед. курсом у 48 лечение было продлено на всю

интенсивную фазу – 9 мес., у 69 – до 48 нед., у 94 – прием Vdq длился более 48 нед.

Окончательные результаты лечения включенных в исследование больных, оцененные в конце 24-го мес. лечения или наблюдения (если основной курс длился 18 мес.), представлены в табл. 3.

При оценке исходов лечения по дефинициям ВОЗ в конце 24-го мес. лечения/наблюдения (табл. 3) при учете результатов всех включенных в исследование больных эффективное лечение констатировано у 73,3% (95%-ный ДИ 68,4-78,2%) при неэффективном у 14,0% (95%-ный ДИ 10,1-17,8%), 4,8% (95%-ный ДИ 2,4-7,1%) умерших от туберкулеза, 2,2% (95%-ный ДИ 0,6-3,9%) умерших по иным причинам и 5,7% (95%-ный ДИ 3,1-8,3%) потерянных для наблюдения. Если же оценить результаты с позиций, принятых в КИ по принципам доказательной медицины, то среди пациентов, получивших лечение в соответствии с протоколом, курс будет оценен как эффективный в 84,7% (95%-ный ДИ 80,4-89,1%) случаев, что достоверно выше реального результата. Это демонстрирует сложность простого переноса результатов клинических исследований на реальную клиническую практику.

К концу 24-го мес. в сравнении с 6-м мес. отмечено возобновление бактериовыделения у 20 человек, причем только 9 из них продолжали лечение более 24 нед. (1,4%, 95%-ный ДИ 0,0-3,0%), тогда как 11 завершили прием Vdq по 24-недельной программе (16,9%, 95%-ный ДИ 7,6-26,2%). Следовательно, при хороших непосредственных результатах в отношении бактериовыделения режим с включением Vdq может и не обеспечить достаточной стойкости положительного бактериологического результата.

Увеличилось к исходу 24-го мес. и число умерших: с 5 до 22 человек. Однако это объясняется в первую очередь смертями среди ранее прервавших лечение до 24 нед. – 10 человек из 39 (25,6%, 95%-ный ДИ 11,5-39,8%) и среди закончивших только 24-недельный курс лечения бедаквилином – 7 человек из 65 (10,8%, 95%-ный ДИ 3,1-18,5%). В ходе продленного курса скончались только 5 пациентов из 211 (2,4%, 95%-ный ДИ 0,3-4,4%): 4 – от туберкулеза, 1 – от других причин. Таким образом, данные [27] о повышенном уровне смертности среди пациентов, получавших Vdq, не подтвердились.

Вышли из исследования по личным мотивам около 10% включенных в него. Большая часть отсеялась на первом этапе – до 6 мес. – 29 (9,2%) человек, в последующем самостоятельно прервали лечение только 3 пациента на сроках лечения свыше 9 мес.

Прерывание лечения на 2 мес. и более зафиксировано у 29 пациентов в течение первых 24 нед., в дальнейшем все они были привлечены к лечению без использования Vdq, в итоге к концу 24-го мес. наблюдения 8 из них успешно завершили лечение (27,6%, 95%-ный ДИ 10,6-44,6%), 5 – умерли, 4 – потеряны для наблюдения, а у 17 бактериовыделение продолжалось. Доля выбывших из-под наблюде-

Таблица 3. Исходы основного курса лечения у больных, включенных в исследование

Table 3. Outcomes of the main course of treatment in the patients included in the study

Группа пациентов и их число (абс.)	Исход к окончанию 24 мес. лечения или наблюдения (при 18-месячном курсе лечения)									
	эффективное лечение		неэффективное лечение		пациент умер				пациент потерян для наблюдения	
	абс.	% / 95%-ный ДИ	абс.	% / 95%-ный ДИ	от туберкулеза		по иным причинам		абс.	% / 95%-ный ДИ
Прервавшие прием Bdq ранее 24 нед., n = 39	9	23,1 9,4-36,7	16	41,0 25,1-57,0	6	15,4 3,7-27,1	4	10,3 0,4-20,1	4	10,3 0,4-20,1
Прием Bdq в течение только 24 нед., n = 65	43	66,2 54,4-77,9	8	12,3 4,2-20,5	5	7,7 1,1-14,3	2	3,1 0,0-7,4	7	10,8 3,1-18,5
Прием Bdq в течение от 25 до 36 нед., n = 48	42	87,5 77,9-97,1	3	6,3 0,0-13,3	1	2,1 0,0-6,2	-	-	2	4,2 0,0-10,0
Прием Bdq в течение от 37 до 48 нед., n = 69	56	81,2 71,8-90,6	7	10,1 2,9-17,4	3	4,4 0,0-9,3	1	1,5 0,0-4,3	2	2,9 0,0-6,9
Прием Bdq более 48 нед., n = 94	81	86,2 79,1-93,2	10	10,6 4,3-17,0	-	-	-	-	3	3,2 0,0-6,8
Продление курса Bdq свыше 24 нед.										
Всего, n = 211	179	84,3 80,0-89,7	20	9,5 5,5-13,5	4	1,9 0,1-3,8	1	0,5 0,0-1,4	7	3,3 0,1-5,8
В т. ч. прием Bdq от 25 до 48 нед., n = 117	98	83,8 77,0-90,5	10	8,6 3,4-13,7	4	3,4 0,1-6,8	1	0,9 0,0-2,5	4	3,4 0,1-6,8
Всего										
Все пациенты, взятые на лечение (intention to treatment – ИТТ), n = 315	231	73,3 68,4-78,2	44	14,0 10,1-17,8	15	4,8 2,4-7,1	7	2,2 0,6-3,9	18	5,7 3,1-8,3
Пациенты, пролеченные по протоколу (per protocol – PP) в течение 24 нед. и более (n = 262) *	222	84,7 80,4-89,1	28	10,7 6,9-14,5	9	3,4 1,2-5,7	3	1,1 0,0-2,4	-	-

Примечание: * без лечившихся менее 24 нед. и потерянных для наблюдения в более поздние сроки

ния к концу 24-го мес. оказалась в целом невелика – 18 человек (5,7%, 95%-ный ДИ 3,1-8,3%), что близко к базисным требованиям ВОЗ к организации лечения впервые выявленных больных туберкулезом.

2. Безопасность и переносимость режимов лечения, включающих бедаквилин

Анализ безопасности и переносимости проведен на основании данных о всех 315 больных, включенных в исследование.

Всего 683 эпизода НПР отмечены у 219 пациентов (69,5%, 95%-ный ДИ 64,2-74,6%), их число у 1 пациента составляло от 1 до 7 (Med = 2,1). При этом большинство НПР определены как легкие и устранимые; НПР III-IV степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE [19] отмечены только у 87 пациентов (27,6%, 95%-ный ДИ 22,7-32,6%). Первые НПР возникали в интервале от 3-го дня до 18-й нед. лечения (Med = 4,0 нед., IQR 2,6-6,1 нед.), без тенденции к кумуляции при увеличении длительности лечения.

Спектр НПР (табл. 4) был практически идентичным с таковым при традиционном лечении туберкулеза с МЛУ МБТ [29] и не менялся при увеличении продолжительности приема Bdq. Наиболее часто – более чем у 20% пациентов – имели место гастроинтестинальные, аллергические, кардиоваскулярные, нейро-, нефро- и гепатотоксические реакции, электролитный дисбаланс. Достоверно

реже (10% и менее, $p < 0,05$) имели место артралгии, анемия, гипергликемия, астения, ксеростомия, ототоксические эффекты, гипомания, нарушения зрения, эозинофилия и тромбоцитопения. Однако по частоте серьезных НПР лидируют не самые часто встречающиеся: нейротоксические эффекты (7,2% – треть от их общего числа достигает III-IV степени тяжести), ототоксические (4,8% – более 3/4 подобных эффектов имеют III-IV степень тяжести), кардиоваскулярные (4,4%, одна шестая часть этих эффектов достигает III-IV степени тяжести).

НПР, ассоциируемые с Bdq, имели место у 75 человек (23,8%, 95%-ный ДИ 19,1-28,5%), но в большинстве случаев их связь с Bdq была оценена только как возможная, лишь у 4 пациентов (1,3%, 95%-ный ДИ 0,0-2,5%) – как определенная. Из этих 75 пациентов НПР III-IV степени тяжести были зарегистрированы у 15 (20% случаев): у 14 человек удлинение интервала QTc от 480 до 520 мс (в том числе без эпизодов аритмии – у 9 человек) и у 1 пациента – гиперкалиемия до 6,0 ммоль/л в сочетании с увеличением креатинина до 4,3 верхней границы нормы.

Отмена Bdq в связи с НПР проведена у 7 пациентов (2,2%, 95%-ный ДИ 0,6-3,9%): у 4 в связи с кардиотоксичностью (в том числе случай коллапса при удлинении интервала QTc до 500 мс на 28-й нед. лечения у пациента старше 70 лет), у одного – в свя-

Таблица 4. Нежелательные побочные реакции у включенных в исследование пациентов (n = 315)

Table 4. Adverse events in the patients included in the study (n = 315)

Группа нежелательных побочных эффектов	Число пациентов			В т. ч. III и IV степени тяжести		
	абс.	%	95%-ный ДИ	абс.	%	95%-ный ДИ
Гастроинтестинальные	90	28,6	23,6-33,6	7	2,2	0,6-3,9
Аллергические	91	28,96	23,9-33,9	–	–	–
Кардиоваскулярные	85	27,0	22,1-31,9	14	4,4	2,2-6,7
Нейротоксические	72	22,9	18,2-27,5	23	7,3	4,4-10,2
Гепатотоксические	68	21,4	17,0-26,2	12	3,8	1,7-5,9
Дисбаланс электролитов	63	20,0	15,6-24,4	1	0,3	0,0-0,9
Нефротоксические	59	18,7	14,4-23,1	4	1,3	0,0-2,5
Артралгии	32	10,2	6,9-13,5	–	–	–
Анемия	27	8,6	5,5-11,7	3	0,95	0,0-2,0
Гипергликемия	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Астения	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Нсеростомия	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Ототоксические	18	5,7	3,1-8,3	15	4,8	2,4-7,7
Гипомания	18	5,7	3,1-8,3	–	–	–
Нарушения зрения	14	4,4	2,2-6,7	–	–	–
Эозинофилия	14	4,4	2,2-6,7	11*	3,5	1,5-5,5
Тромбоцитопения	9	2,9	1,0-4,7	–	–	–

Примечание: * – 19% и более

зи с развитием токсического гепатита и еще у 1 пациента – в связи с гиперэозинофилией. В обоих последних случаях отменены не только Vdq, но и все остальные препараты. Отмена иных ПТП потребовалась достоверно чаще ($p < 0,05$) – у 88 пациентов (27,9%, 95%-ный ДИ 23,0-32,9%).

Заключение

Ключевым отличием исследования, проведенного в условиях противотуберкулезной службы Москвы, является то, что оно выполнено на репрезентативной выборке больных с обеспечением максимального доступа всех групп пациентов к новым режимам химиотерапии туберкулеза, его результаты могут быть экстраполированы на всю генеральную популяцию больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ в Москве.

Режимы химиотерапии туберкулеза, основанные на Vdq в сочетании с иными наиболее действенными ПТП (в соответствии с новейшими рекомендациями ВОЗ [9, 28] – предпочтительно с Lzd, Mfx, Cs/Tz), высокоэффективны и хорошо переносятся больными туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ с серьезными сопутствующими заболеваниями и

длительной историей неэффективного лечения в прошлом.

Новые режимы химиотерапии продемонстрировали достаточно высокий уровень безопасности, на всем протяжении исследования не было зарегистрировано ни одного случая с ННР непосредственно угрожающего жизни пациента, а большинство ННР были успешно купированы без отмены новых ПТП, составляющих основу режимов химиотерапии. Вклад Vdq в развитие ННР не является определяющим или даже наиболее существенным.

Увеличение сроков приема Vdq в сочетании с Lzd является необходимым при лечении больных туберкулезом с ШЛУ МБТ и должно быть официально рассмотрено на предмет внесения в Федеральные клинические рекомендации.

С появлением новых ПТП появились новые возможности в лечении туберкулеза, ранее представлявшего неразрешимую проблему. Однако важно научиться использовать эти возможности с максимальной отдачей и наименьшим риском в конкретных условиях, которые могут существенно отличаться от условий, в которых проводили КИ отдельных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А., Филиппов А. В., Литвинова Н. В., Родина О. В., Гармаш Ю. Ю., Сафонова С. Г., Богородская Е. М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17.
3. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верхоява В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-9.
4. Жукова Е. М., Колпакова Т. А., Мышкова Е. П., Рейхруд Т. А. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 62-67.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро® (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsls/info.php?action=info&id=26223>. (Дата обращения 20.04.2019 г.).
6. Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43.
7. Коновалова Н. М., Одиноц В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53.
8. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторов Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 29-35.
9. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РЛУ-ТБ). Лицензия: СС BY-NC-SA 3 IGO/ – ВОЗ, 2018. [Электронный ресурс] URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf. (Дата обращения 11.12.2018).
10. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2015 г.).
11. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 81 с.
12. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Ромсанов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.
13. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
14. Diacon A. H., Donald P. R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 3271-3276.
15. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.
16. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013 г.).
1. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Ivanova D.A., Filippov A.V., Litvinova N.V., Rodina O.V., Garmash Yu.Yu., Safonova S.G., Bogorodskaya E.M. Effectiveness and safety of the Bedaquiline-containing six-month chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2015, no. 3, P. 30-49. (In Russ.)
2. Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 5-17. (In Russ.)
3. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshv A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 5-9. (In Russ.)
4. Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhurd T.A. Experience of using bedaquiline and linezolid in the integral treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, Vol.94, no. 10, P. 62-66. (In Russ.)
5. *Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeniya Sirturo®. Registracionny nomer: LP-002281.* [Instruction for use of the drug Sirturo®. Reg. number LP-002281]. (Epub.), Available at: <http://www.ros-med.info/reestrsls/info.php?action=info&id=26223>. (Accessed 20.04.2019). (In Russ.)
6. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 6, no. 6, P. 39-43. (In Russ.)
7. Konovalova N.M., Odinet V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 12, P. 49-53. (In Russ.)
8. Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, Vol. 94, no. 2, P. 29-35. (In Russ.)
9. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva, World Health Organization, 2018. (Epub.), Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf. (Accessed 11.12.2018). (In Russ.)
10. *Opredelenie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi «neblagopriyathaya pobochnaya reakciya – lekarstvennoye sredstvo» (klassifikaciya y metody): metodicheskie rekomendacii* [Determination of the degree of reliability of cause-and-effect relationship “adverse drug reaction – drug” (classification and methods): Guidelines] / Federal service for supervision of health and social development, Moscow, 2008. (Epub.), Available at: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Accessed 29.03.2015). (In Russ.)
11. *Otraslevye y ekonomicheskie pokazateli protivotubercioznoy raboty v 2016-2017 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley y statisticheskie materialy* [Sectoral and economic indicators of TB control activities in 2016-2017. Analytical review of the main indicators and statistical data] / ed. by S.A. Sterlikov. – Moscow, RIO CNIIIOIZ, 2018. – 81 p.
12. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 22-26. (In Russ.)
13. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 45-50.
14. Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, 56(6):3271-3276.
15. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371(8):723-732.
16. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. (Epub.), Available at: [adulttox.pdf](http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf). (Accessed 09.07.2013).

17. Falzon D., Gandhi N., Migliori G. B. et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 156-168.
18. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018. – P. 95-96.
19. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Dù D., Lachâtre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49: 1601799.
20. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. – Geneva, World Health Organization, 2008.
21. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27: 180080.
22. Krutikov M., Bruchfeld J., Migliori G. B., Borisov S., Tiberi S. New and repurposed drugs. In: Tuberculosis (ERS Monograph) / Ed. by: G.B. Migliori, G. Bothamley, R. Duarte, A. Rendon. – Sheffield, European Respiratory Society. – 2018. – p. 475. Chapter 11. – P. 179-204.
23. Kurbatova E. V., Cegielski J.P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 201-209.
24. Ndjeka N., Schnippel K., Master I., Meintjes G., Maartens G., Romero R., Padanilam X., Enwerem M., Chotoo S., Singh N., Hughes J., Variava E., Ferreira H., Te Riele J., Ismail N., Mohr E., Bantubani N., Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment // *Eur. Respir. J.* – 2018. – № 10. – pii: 1801528.
25. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 29.03.2015 г.).
26. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Дата обращения 29.03.2015 г.).
27. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
28. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019 г.).
29. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Дата обращения 29.03.2019 г.).
17. Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B. et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur. Respir. J.*, 2013, 42(1):156-168.
18. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018. – pp. 95-96.
19. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Dù D., Lachâtre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* – 2017, 49:1601799.
20. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. – Geneva, World Health Organization, 2008.
21. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur. Respir. Rev.*, 2018, 27:180080.
22. Krutikov M., Bruchfeld J., Migliori G. B., Borisov S., Tiberi S. New and repurposed drugs. In: Tuberculosis (ERS Monograph) / ed. by: G.B. Migliori, G. Bothamley, R. Duarte, A. Rendon. – Sheffield, European Respiratory Society, 2018, Chapter 11, 179-204.
23. Kurbatova E.V., Cegielski J.P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir. Med.*, 2015, 3(3): 201-209.
24. Ndjeka N., Schnippel K., Master I., Meintjes G., Maartens G., Romero R., Padanilam X., Enwerem M., Chotoo S., Singh N., Hughes J., Variava E., Ferreira H., Te Riele J., Ismail N., Mohr E., Bantubani N., Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment. *Eur. Respir. J.*, 2018,10:1801528.
25. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. (Epub.), Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Accessed 29.03.2015).
26. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. (Epub.), Available at: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Accessed 29.03.2015).
27. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
28. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
29. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. (Epub.), Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Accessed 29.03.2019).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
107014, г. Москва, ул. Стромьнка, д. 10.

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научно-клинической работе.
Тел./факс: 8 (499) 268-50-10, 8 (499) 785-20-82.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Филиппов Алексей Вениаминович

старший научный сотрудник научно-клинического отдела.
Тел.: 8 (909) 923-47-34
E-mail: alex.phil.2010@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE

The state budget healthcare facility «Moscow city Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of Moscow Government Healthcare Department»
107014, Moscow, ul. Stromynka, 10.

Sergey E. Borisov

deputy Director in Science and Clinic,
Doctor of Medical Science, Professor.
Phone +7 (499) 268-50-10, Fax +7 (499) 785-20-82.
Email: sebarsik@gmail.com

Alexey V. Filippov

senior researcher of clinical Department.
Phone +7 (909) 923-47-34
Email: alex.phil.2010@yandex.ru

Иванова Диана Александровна

доктор медицинских наук, ученый секретарь.
Тел./факс: 8 (499) 269-14-10, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Diana A. Ivanova

scientific Secretary, Doctor of Medical Science.
Phone +7 (499) 269-14-10, Fax 8 (495) 964-86-37.
Email: d-ivanova@list.ru

Иванушкина Таисия Николаевна

заведующая туберкулезным легочным отделением № 2
Клиники № 1.
Тел.: 8 (903) 151-47-52.
E-mail: taisiyai@mail.ru

Taisia N. Ivanushkina

Head of the TB Department 2,
1st Clinic.
Phone +7 (903) 151-47-52.
Email: taisiyai@mail.ru

Литвинова Наталья Витальевна

старший научный сотрудник
научно-клинического отдела.
Тел.: 8 (903) 771-83-58.
E-mail: natali.litwinova2015@yandex.ru

Natalia V. Litvinova

senior researcher
of clinical Department.
Phone +7 (903) 771-83-58.
Email: natali.litwinova2015@yandex.ru

Гармаш Юлия Юрьевна

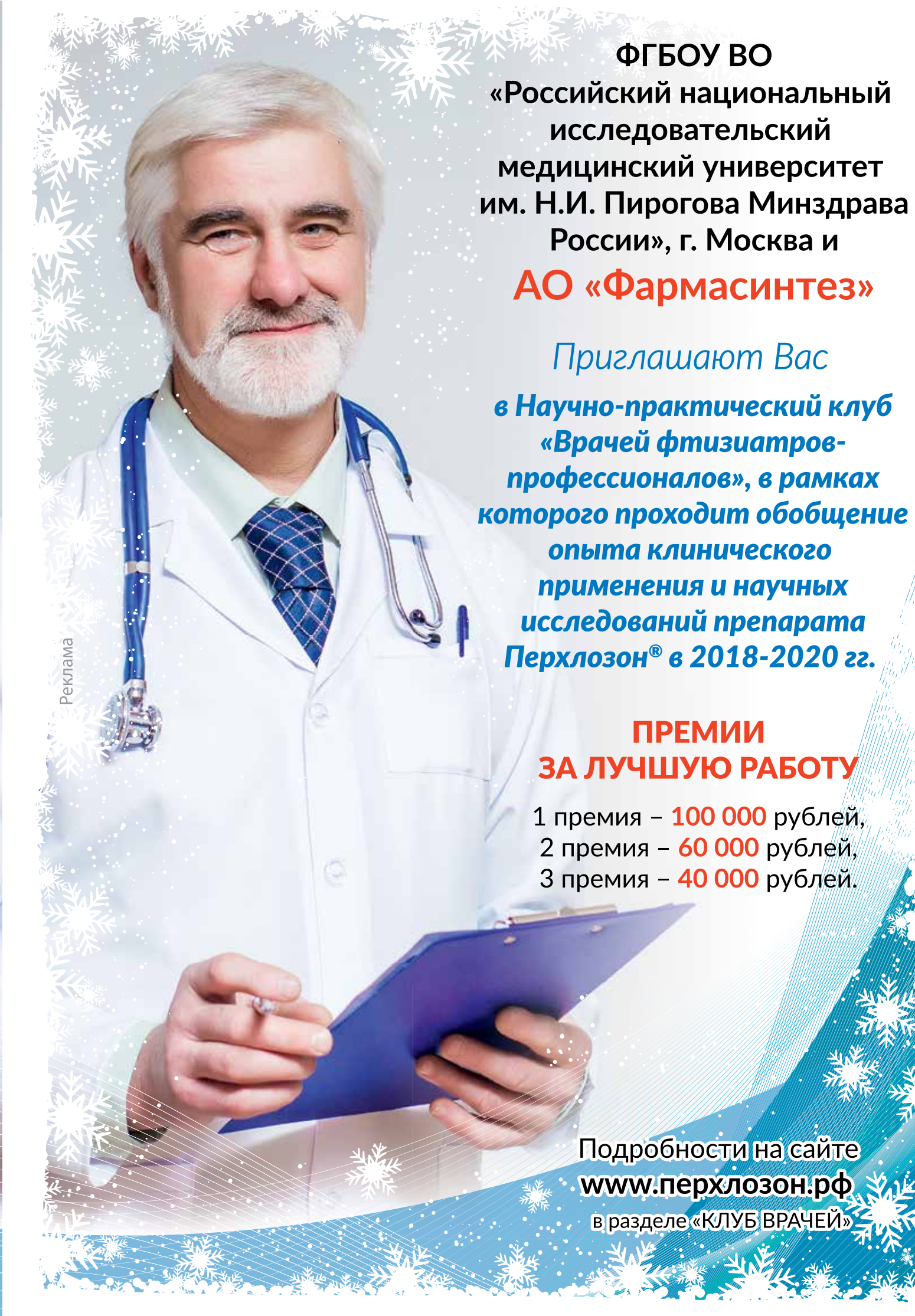
кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача по медицинской части.
Тел./факс: 8 (499) 268-08-16, 8 (499) 785-20-82.
E-mail: ygarmash@mail.ru

Yulia Yu. Garmash

Deputy Chief Physician in Therapy,
Candidate of Medical Science.
Phone +7 (499) 268-08-16, Fax +7 (499) 785-20-82.
Email: ygarmash@mail.ru

Поступила 04.04.2019

Submitted as of 04.04.2019



**ФГБОУ ВО
«Российский национальный
исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава
России», г. Москва и
АО «Фармасинтез»**

*Приглашают Вас
в Научно-практический клуб
«Врачей фтизиатров-
профессионалов», в рамках
которого проходит обобщение
опыта клинического
применения и научных
исследований препарата
Перхлозон® в 2018-2020 гг.*

**ПРЕМИИ
ЗА ЛУЧШУЮ РАБОТУ**

1 премия – **100 000** рублей,
2 премия – **60 000** рублей,
3 премия – **40 000** рублей.

Подробности на сайте
www.перхлозон.рф
в разделе «КЛУБ ВРАЧЕЙ»

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**



Реклама

- ОКАЗЫВАЕТ СТРОГО ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА МБТ
- АКТИВИЗИРУЕТ ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ
- СОКРАЩАЕТ ВРЕМЯ ЗАЖИВИВЛЕНИЯ ОЧАГОВ ДЕСТРУКЦИИ В ЛЕГКИХ
- ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП

Перхлозон.рф



АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД

ФАРМАСИНТЕЗ



КРИТЕРИИ ИНТЕГРАЦИИ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА

С. Н. ШУГАЕВА^{1,2}, Е. Д. САВИЛОВ^{2,3}

¹Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, РФ

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Иркутск, РФ

³Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, РФ

Цель исследования: установление критериев интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ многолетней динамики и взаимосвязи основных эпидемиологических показателей по ВИЧ-инфекции и туберкулезу на двух территориях Сибирского федерального округа в сопоставлении с общероссийскими данными.

Результаты исследования. Установлены следующие критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза: одновременное развитие эпидемических процессов; высокая активность эпидемических процессов с вовлеченностью общей популяции населения (пораженность ВИЧ-инфекцией более 6500/0000, заболеваемость туберкулезом более 1200/0000); положительные статистически значимые корреляционные связи как минимум в парах показателей «пораженность ВИЧ-инфекцией – заболеваемость туберкулезом» и «пораженность ВИЧ-инфекцией – заболеваемость туберкулезом пораженного ВИЧ-инфекцией населения». Заключение о наличии интеграционного влияния ВИЧ-инфекции на распространение туберкулеза должно быть сделано при соблюдении всех трех критериев.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, эпидемический процесс, интеграция

Для цитирования: Шугаева С. Н., Савилов Е. Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 43-48. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48>

CRITERIA FOR THE INTEGRATION OF EPIDEMIC PROCESSES OF HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS

S. N. SHUGAEVA^{1,2}, E. D. SAVILOV^{2,3}

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

³Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

The objective of the study: to establish criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis.

Subjects and methods. The article presents the retrospective analysis of the long-term changes in the main epidemiological rates of HIV-infection and tuberculosis in two regions within the Siberian Federal District, and these rates were compared with data for the whole of Russia.

Results. The following criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis were established: simultaneous development of epidemic processes; high activity of epidemic processes with involvement of the general population (HIV prevalence of more than 6500/0000, tuberculosis incidence of more than 1200/0000); positive statistically significant correlations at least in pairs of indicators, which were HIV prevalence – incidence of tuberculosis and HIV prevalence - incidence of tuberculosis in the HIV positive population. The conclusion about the integrative effect of HIV infection on the spread of tuberculosis should be made using all three criteria.

Key words: HIV infection, tuberculosis, epidemic process, integration

For citations: Shugaeva S.N., Savilov E.D. Criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 43-48. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48>

Современная эволюция эпидемического процесса, во многом связанная с процессами глобализации современного общества [1], способствовала выраженному росту смешанных форм патологии, в том числе и инфекционных заболеваний [5]. К наиболее известным примерам подобного рода относятся такие социально значимые инфекции, как ВИЧ-инфекция (ВИЧ) и туберкулез (ТБ).

Негативное влияние ВИЧ на развитие и течение ТБ подтверждено большим количеством клинических исследований. Вместе с тем, несмотря на несомненную значимость взаимного влияния на популяционном уровне различных форм инфекционной патологии [3], имеются лишь отдельные

работы, посвященные изучению особенностей течения эпидемических процессов (ЭП) ВИЧ и ТБ [2, 4, 6, 7]. В частности, остаются неразработанными основания (критерии) для отнесения ЭП ВИЧ и ТБ к новой форме их взаимного существования (интегративного взаимодействия). Соответственно этому остаются неразработанными вопросы, связанные с эпидемиологической оценкой интегрированности/автономности течения ЭП ВИЧ и ТБ. Несомненно, что установление таких критериев имеет первостепенное значение для повышения эффективности противоэпидемических мероприятий среди уязвимых групп населения, особенно на территориях высокого риска обеих инфекций.

Цель исследования: установление критериев интеграции ЭП ВИЧ и ТБ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование на двух соседних территориях Сибирского федерального округа Российской Федерации: Иркутская область (экспериментальная территориальная модель) и Республика Бурятия (территория сравнения) с сопоставлением региональных эпидемиологических данных с общероссийскими показателями.

Критерии включения территорий в исследование: а) сопоставимость социально-экономических, демографических и климатогеографических характеристик регионов; б) сопоставимость уровней организации и качества противотуберкулезной помощи населению; в) статистическая однородность и однонаправленность тенденций показателей лекарственной устойчивости возбудителя ТБ (одной из главных движущих сил ЭП ТБ).

Основные эпидемиологические показатели по изучаемым инфекциям и их сочетанию оценены за 2001-2016 гг., выбор стартовой точки исследования определен первичной регистрацией случаев заболевания коинфекцией ВИЧ и ТБ на территории сравнения.

Материалы исследования: формы федерального статистического наблюдения № 8, 33 и 61; материалы статистических отчетов соответствующих медицинских учреждений; демографические данные территориальных органов Федеральной службы государственной статистики. В работе использованы интенсивные показатели ($\text{‰}\text{‰}\text{‰}$): заболеваемость ТБ всего населения, заболеваемость ТБ пораженного ВИЧ населения, заболеваемость ВИЧ и пораженность населения ВИЧ. Последний показатель является наиболее информативным эпидемиологическим параметром, отражающим степень влияния ВИЧ на заболеваемость ТБ.

Исследование проведено в три этапа. На первом этапе выполнено сопоставление уровней анализируемых показателей (медиана и доверительные интервалы к ней ($Me [ДИ_{0,95}]$) по корреспондентным периодам их линейной динамики. Проверка трендовых моделей на соответствие фактическим данным проведена с помощью коэффициента аппроксимации (R^2), значения которого в диапазоне 0,75-1,0 приняты как приемлемые. Цепной темп прироста показателей ($T_{\text{цп}}$) рассчитан по выровненным данным с использованием метода наименьших квадратов.

На втором этапе исследования проведен анализ взаимосвязи региональных эпидемиологических показателей (по выделенным периодам их линейного движения) методом ранговой корреляции Спирмена с вычислением соответствующего коэффициента (r_s). Интерпретация значений критериев меры связанности выполнена согласно рекомендациям

Rea & Parker Research [8]. Связь показателей как значимая определялась при соблюдении двух условий: причинно-следственная логическая обоснованность корреляции и статистическое подтверждение связанности параметров.

На третьем этапе исследования определены и логически обоснованы критерии интеграции эпидемиологических процессов анализируемых инфекций. За основу теоретического обоснования критериев интеграции ЭП приняты: уровень активности и трендовые характеристики ЭП анализируемых инфекций; вовлеченность в ЭП ВИЧ общей популяции населения; инцидентность ТБ среди пораженного ВИЧ населения; комплексная оценка сопряженности изучаемых эпидемиологических показателей. В качестве критериев не рассматривались значимые отрицательные корреляции показателей как не получившие логического обоснования причинно-следственной связи при интеграции ЭП.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программных пакетов SPSS Statistic-17 и Microsoft Excel в составе Windows 2015. Уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принят равным 0,05.

Результаты исследования

На первом этапе исследования установлено, что движение заболеваемости ВИЧ в анализируемых регионах с незначительным временным сдвигом (1 год) совпадает с общероссийским трендом. Выделено два периода линейной динамики показателей: период интенсивного спада инцидентности (за счет насыщения группы риска) и следующий за ним период постепенного роста, характеризующийся вовлечением общей популяции населения в ЭП. Существенные различия выявлены при оценке уровней инцидентности во втором периоде – периоде эпидемического распространения ВИЧ. На экспериментальной территории величина среднего показателя заболеваемости ВИЧ в 2,8 раза превышала аналогичный уровень на территории сравнения и в 2,6 раза – общероссийский показатель.

Такие же тенденции выявлены при анализе пораженности ВИЧ: восходящий линейный тренд показателя с сопоставимыми темпами его прироста на всех территориях и статистически значимое трехкратное превалирование распространенности ВИЧ в экспериментальном регионе (табл. 1). Следует отметить, что в этом регионе на протяжении последних девяти лет анализируемого периода ВИЧ поражено более 1% постоянного населения, а средний уровень превалентности в целом по периоду приближается к этому пороговому значению ($Me = 911,4\text{‰}\text{‰}\text{‰}$).

Формирование крупного очага ВИЧ и его прогрессирование на территории Иркутской области происходило параллельно с высокой активностью ЭП ТБ (табл. 2). В экспериментальном регионе

Таблица 1. Многолетняя динамика заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, Иркутской области и Республике Бурятия**Table 1. Long-term changes in HIV incidence and prevalence in the Russian Federation, Irkutsk Region and Buryatia Republic**

ВИЧ-инфекция	Период, гг.	Показатель, ‰/0000 (Ме [ДИ _{0,95}])	Уравнение регрессии/R ²	Темп прироста, %
Заболеваемость	Российская Федерация			
	2001-2004	29,6 [23,3-55,3]	-10,54x+60,8/0,95	-28,2
	2004-2016	44,0 [27,8-58,4]	3,71x+19,12/0,98	9,4
	Иркутская область			
	2001-2003	93,7 [62,3-130,7]	-34,2x+163,97/1,0	-31,0*
	2003-2016	112,3 [87,3-148,9]	7,03x+60,15/0,97	6,8
	Республика Бурятия			
2001-2003	46,2 [19,6-64,4]	-20,3x+77,93/0,95	-42,9*	
2003-2016	39,6 [23,9-57,0]	3,84x+13,59/0,98	9,6	
Пораженность	Российская Федерация			
	2001-2016	305,1 [201,4-479,0]	28,96x+83,32/0,99	11,1
	Иркутская область			
	2001-2016	911,4 [647,4-1290,7]	74,22x+347,67/0,99	9,0
Республика Бурятия				
2001-2016	295,3 [199,0-464,9]	26,07x+93,96/0,95	10,1	

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость различий показателей с аналогичными показателями в Российской Федерации и в Республике Бурятия;

* – расчет по фактическим данным

до и во время эпидемического распространения ВИЧ-инфекции показатели заболеваемости ТБ превышали условный эпидемический порог, составляющий 100 на 100 тыс. населения. Для этой территории характерно и существенное отличие от динамики

инцидентности ТБ на территории сравнения: длительный период прогрессии ЭП ТБ (2004-2011 гг.), приведший к существенному запаздыванию начала периода снижения заболеваемости. В Бурятии период спада инцидентности ТБ наступил на пять лет

Таблица 2. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации, Иркутской области и Республики Бурятия**Table 2. Long-term changes in the incidence of tuberculosis and TB/HIV co-infection in the Russian Federation, Irkutsk Region and Buryatia Republic**

Заболеваемость	Период, гг.	Показатель, ‰/0000 (Ме [ДИ _{0,95}])	Уравнение регрессии/R ²	Темп прироста, %
Туберкулез	Российская Федерация			
	2001-2016	82,5 [63,1-83,8]	-2,05x+93,45/0,81	-2,7
	Иркутская область			
	2001-2004	126,9 [122,6-148,8]	-7,97x+151,20/0,75	-5,9
	2004-2011	133,4 [122,6-152,4]	4,63x+114,65/0,86	3,5
	2011-2016	129,9 [108,4-152,4]	-8,37x+159,06/0,95	-6,3
	Республика Бурятия			
2001-2006	147,4 [132,1-173,6]	7,43x+124,01/0,92	5,1	
2006-2016	126,7 [88,5-166,0]	-10,47x+191,25/0,96	-8,3	
Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией	Российская Федерация			
	2001-2016	5,9 [1,0-8,6]	0,72x-0,85/0,92	13,6
	Иркутская область			
	2001-2016	19,1 [5,0-33,4]	2,88x-2,33/0,95	34,8
	Республика Бурятия			
2001-2011	8,2 [6,8-15,2]	1,29x+2,38/0,86	19,4	
2011-2016	11,4 [8,2-18,6]	-2,15x+18,59/0,78	-11,7	

Примечание: полужирный шрифт – статистически значимое различие с аналогичными показателями в Иркутской области и Республике Бурятия

раньше, чем в Иркутской области, и характеризовался при этом более высокой скоростью регрессии ($T_{пр} = -8,3\%$).

На экспериментальной территории неблагоприятные эпидемиологические тенденции выявлены и при оценке уровня и темпа прироста заболеваемости ТБ в сочетании с ВИЧ в целом за весь период наблюдения. Так, в Иркутской области по сравнению с сопоставляемыми территориями зарегистрированы самый высокий медианный уровень инцидентности коинфекции ($19,1\text{‰}$ [5,0-33,4]) и наибольшая скорость ее прогрессии ($T_{пр} = 34,8\%$). Примечателен факт снижения заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ в Бурятии с 2011 г., не наблюдаемый в динамике показателей в России и Иркутской области.

Полученные на первом этапе исследования данные позволили выдвинуть гипотезу об интегративном влиянии ВИЧ на развитие ЭП ТБ на экспериментальной территории в период 2004-2011 гг. и об отсутствии такового на территории сравнения на всем протяжении анализируемого временного диапазона.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы на втором этапе исследования проведен анализ взаимосвязи эпидемиологических показателей изучаемых инфекций в соответствии с периодами движения ЭП ТБ в Иркутской области и Республике Бурятия (табл. 3).

Анализ табличных данных продемонстрировал существенное отличие сопряженности эпидемиологических показателей в сравниваемых регионах. На экспериментальной территории в период

развития ЭП ТБ (2004-2011 гг.), совпадающего с развитием ЭП ВИЧ, выявлена статистически значимая очень сильная положительная корреляция во всех парах анализируемых показателей ($r_s > 0,8$; $p < 0,01$), что статистически подтверждает интеграцию ЭП ВИЧ и ТБ в это время.

В данном контексте следует отметить, что обязательным условием интеграции является установление значимой сопряженности показателей заболеваемости и/или пораженности ВИЧ не только с общей заболеваемостью ТБ, но и с заболеваемостью ТБ больных ВИЧ. Без соблюдения этого условия связь инцидентности/превалентности ВИЧ с общей заболеваемостью ТБ позволяет только сделать вывод о сопоставимости скорости изменения показателей во времени (возможно, и случайного характера), но не о существовании интеграционной связи ЭП анализируемых инфекций.

Примером такого рода может являться период развития ЭП ТБ на территории сравнения (2001-2006 гг.), при котором выявлена статистически значимая положительная корреляция показателей пораженности ВИЧ и общей заболеваемости ТБ ($r_s = 0,94$; $p = 0,005$). Однако этот же период характеризуется отсутствием значимой сопряженности с заболеваемостью туберкулезом пораженного ВИЧ населения. Соответственно, комплексная оценка (результаты корреляционного анализа наряду с данными первого этапа исследования) свидетельствует об автономности ЭП ВИЧ и ТБ на территории Бурятии в этот период времени.

Таблица 3. Парные двусторонние корреляции несмещенных рядов заболеваемости, пораженности ВИЧ-инфекцией и заболеваемости туберкулезом, туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Иркутской области и Республике Бурятия

Table 3. Paired two-tailed correlations of unbiased rows of HIV incidence and prevalence, incidence of tuberculosis and TB/HIV co-infection in Irkutsk Region and Buryatia Republic

Иркутская область			Республика Бурятия		
Период ЭП ТБ, гг.	Показатели	r_s/p	Период ЭП ТБ, гг.	Показатели	r_s/p
Регресс 2001-2004	зВИЧ-зТБ	0,80/0,20	Развитие 2001-2006	зВИЧ-зТБ	-0,20/0,352
	пВИЧ-зТБ	-0,90/0,350		пВИЧ-зТБ	0,94/0,005
	зВИЧ-зВИЧ/ТБ	-0,80/0,20		зВИЧ-зВИЧ/ТБ	0,20/0,704
	пВИЧ-зВИЧ/ТБ	1,0/0		пВИЧ-зВИЧ/ТБ	0,66/0,156
Развитие 2004-2011	зВИЧ-зТБ	0,86/0,007	Регресс 2006-2016	зВИЧ-зТБ	-0,96/<0,001
	пВИЧ-зТБ	0,98/<0,001		пВИЧ-зТБ	-0,89/<0,001
	зВИЧ-зВИЧ/ТБ	0,93/0,001		зВИЧ-ВИЧ/ТБ	-0,26/0,440
	пВИЧ-зВИЧ/ТБ	1,0/0		пВИЧ-зВИЧ/ТБ	-0,29/0,383
Регресс 2011-2016	зВИЧ-зТБ	-0,89/0,019			
	пВИЧ-зТБ	-0,94/0,005			
	зВИЧ-ВИЧ/ТБ	0,77/0,072			
	пВИЧ-зВИЧ/ТБ	0,83/0,042			

Примечание: полужирный шрифт – положительные статистически значимые корреляции в анализируемых парах показателей;

зВИЧ – заболеваемость ВИЧ-инфекцией, пВИЧ – пораженность ВИЧ-инфекцией, зТБ – заболеваемость туберкулезом, зВИЧ/ТБ – заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Следует также отметить, что отличительной особенностью экспериментальной территории явилось крайне тесное сопряжение показателей (вплоть до уровня функциональной связи, $r_s = 1,0$) пораженности ВИЧи и заболеваемости ТБ больных ВИЧи, что, безусловно, свидетельствует о недостаточной эффективности противотуберкулезных мероприятий и необходимости усиления эпидемиологического контроля ТБ в данной когорте населения.

Таким образом, в ходе первых двух этапов работы нашла подтверждение выдвинутая гипотеза о наличии интеграционного влияния ВИЧи на развитие ЭП ТБ в экспериментальном регионе и об автономном течении эпидпроцессов анализируемых инфекций на территории сравнения, что позволило перейти к завершающему этапу исследования – формулированию критериев интеграции ЭП анализируемых инфекций.

В качестве обязательных критериев интеграции ЭП ВИЧи и ТБ выдвинуты:

1. Одновременное развитие ЭП ВИЧи и ТБ.
2. Высокая активность ЭП обеих инфекций с вовлеченностью общей популяции населения (пораженность ВИЧи более 650 на 100 тыс. населения, заболеваемость ТБ более 120 на 100 тыс. населения).
3. Положительные статистически значимые корреляционные связи как минимум в парах показателей: «пораженность ВИЧи – заболеваемость ТБ» и «пораженность ВИЧи – заболеваемость ТБ пораженного ВИЧи населения».

Эпидемиологическое заключение о наличии на территории интеграционного влияния ВИЧи на распространение ТБ может быть сделано при соблюдении всех трех вышеуказанных критериев.

Формулирование первого критерия основано на логическом обосновании прямой связи интеграционного воздействия ВИЧи (как доминирующей, «активной» патологии) на увеличение заболеваемости ТБ (зависимая, «пассивная» инфекция) за счет прогрессирующей вовлеченности пораженного ВИЧи населения в ЭП ТБ.

Влияние доминирующей инфекции на популяционный уровень зависимой патологии может проявляться лишь при высоких уровнях распространения обеих инфекций среди совокупного населения (второй критерий). Для количественной оценки уровней эпидемиологических показателей, свидетельствующих о популяционном взаимодействии ВИЧи и ТБ, определены нижние доверительные интервалы медианных значений эпидемиологических показателей пораженности ВИЧи (650‰) и заболеваемости ТБ (120‰), полученные в ходе представляемого исследования. Безусловно, что

при накоплении научных данных эти количественные границы могут быть изменены. В частности, с нашей точки зрения, приемлемым уровнем высокой активности ЭП ТБ может служить пороговое значение заболеваемости 100‰.

Третий эпидемиологический критерий включает оценку сопряженности показателей с выделением приоритета пораженности ВИЧи совокупного населения как главного параметра при эпидемиологической оценке влияния очага ВИЧи на распространенность вторичной патологии, в нашем случае – ТБ. Если корреляционные связи пораженности ВИЧи дополняются и сопряжением ее инцидентности с эпидемиологическими ТБ параметрами (что выявлено в экспериментальном регионе в настоящем исследовании), то это свидетельствует о значимом числе случаев развития ТБ в первый год установления диагноза ВИЧи. Данный факт диктует необходимость интенсификации превентивных (противотуберкулезных) и диагностических (по отношению к ВИЧи) мероприятий на территории. И чем теснее корреляционная связь показателей, тем более выражена потребность в усилении эпидемиологического контроля за обеими инфекциями.

Заключение

Механизмы воздействия территориальных очагов ВИЧи на распространенность ТБ многообразны и сложны. Влияние этой пожизненной иммунной инфекции может реализоваться на суборганизменном и организменном уровнях ЭП ТБ, что проявляется автономным, независимым друг от друга, распространением этих заболеваний на конкретных территориях. Наиболее опасным является воздействие ВИЧи на популяционном уровне, что проявляется нарастанием заболеваемости ТБ совокупного и пораженного ВИЧи населения и свидетельствует об интегрированном течении заболеваний. В этом случае для оценки ситуации имеет большое значение установление неких границ (точек отсчета, критериев), определяющих факт и степень интеграции ЭП этих инфекций.

В практическом и правовом аспектах установление интегрированности ЭП ВИЧи и ТБ на основании конкретных эпидемиологических критериев позволяет дать оценку качества проводимых профилактических и диагностических мероприятий, обосновать управленческие решения по их совершенствованию и в конечном итоге эффективно реализовать эпидемиологический надзор за этими социально значимыми заболеваниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Брико Н. И., Покровский В. И. Глобализация и эпидемический процесс // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 4-10.
2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13-19.
3. Савилов Е. Д., Колесников С. И., Брико Н. И. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2016. – № 4. – С. 66-75.
4. Цыбикова Э. Б., Пунга В. В., Русакова Л. И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 9-17.
5. Шкарин В. В., Благодарова А. С. Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций. – Н. Новгород: НГМА, 2017. – 400 с.
6. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Кошкина О. Г., Зарбуев А. Н., Унтанова Л. С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 5-10.
7. Яковлев А. А., Поздеева Е. С., Корнилов М. С., Скляр Л. Ф., Яковлев М. А. Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 33-37.
8. Rea L., Parker R. Designing and conducting research (4th Edition) – San Francisco: Jossey-Bass, 2014. – 360 p.
1. Briko N.I., Pokrovskiy V.I. Globalization and epidemic process. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2010, no. 4, pp. 4-10. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
3. Savilov E.D., Kolesnikov S.I., Briko N.I. Co-morbidity in epidemiology – a new trend in the public health research. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2016, no. 4, pp. 66-75. (In Russ.)
4. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 9-17. (In Russ.)
5. Shkarin V.V., Blagonravova A.S. *Epidemiologicheskie osobennosti sochetannykh infektsiy*. [Specific epidemiological features of co-infections]. N. Novgorod, NGMA Publ., 2017, 400 p.
6. Shugaeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., Zarbuev A.N., Untanova L.S. Impact of HIV infection on the intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 5-10. (In Russ.)
7. Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S., Kornilov M.S., Sklyar L.F., Yakovlev M.A. Integral approach to the investigation of tuberculosis and HIV incidence among residents of Primorskiy Kray. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 2, pp. 33-37. (In Russ.)
8. Rea L., Parker R. Designing and conducting research (4th Edition). San Francisco, Jossey-Bass, 2014, 360 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 664049, г. Иркутск, Юбилейный мкр, д. 100, к. 4.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, b. 4., Jubilee MD-district, Irkutsk, 664049.

Шугаева Светлана Николаевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры туберкулеза и инфекционных болезней. E-mail: shugaeva_s@mail.ru

Soetlana N. Shugaeva

Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology and Infectious Diseases Department. Email: shugaeva_s@mail.ru

Савилов Евгений Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии. E-mail: savilov47@gmail.com

Evgeniy D. Savilov

Doctor of Medical Sciences, Professor, RF Honoured Researcher, Head of Epidemiology and Microbiology Department. Email: savilov47@gmail.com

Поступила 04.04.2019

Submitted as of 04.04.2019

ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



Эдвансд Групп
Группа компаний «Эдвансд»:
ООО «Эдвансд Трейдинг»
ООО «Эдвансд Фармасьютикалс»

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ» (Москва) является официальным поставщиком в России противотуберкулезных препаратов производства Маклеодз Фармасьютикалз Лтд (Индия), а также других известных мировых производителей. Эти противотуберкулезные лекарственные средства имеют высокое качество, соответствующее признанным международным стандартам (WHO GMP, US FDA, GLC, GDF, MSF). Они занимают доминирующее положение в списке преквалификации ВОЗ и рекомендуются авторитетными международными организациями (Комитет Зеленого Света) и отечественными специалистами. Приоритетом компании является поставка высококачественных лекарственных препаратов.

123182, г. Москва, ул. Шукинская, д.2, этаж 3
Тел: +7 495 915 84 26
e-mail: info@atcl.ru
www.atcl.ru



РЕЗЕРВУАР ВИЧ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е. И. ВЕСЕЛОВА, Г. Д. КАМИНСКИЙ, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

Резервуар ВИЧ представляет собой совокупность ДНК ВИЧ в клетках-мишенях в организме больного ВИЧ-инфекцией. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией препятствует эрадикации возбудителя и излечению от заболевания. В обзоре представлены данные литературы о структуре резервуара ВИЧ, его формировании и изменении размера резервуара на разных стадиях заболевания в зависимости от сроков начала лечения. Приведены результаты исследований, в которых изучалось влияние антиретровирусной терапии на размер резервуара и возможность использовать размер резервуара ВИЧ в качестве клинически значимого показателя течения заболевания. Рассмотрены современные стратегии воздействия на резервуар ВИЧ, конечной целью которых является выздоровление от ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, резервуар ВИЧ, стратегии по эрадикации резервуара ВИЧ

Для цитирования: Веселова Е. И., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 50-57. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57>

HIV RESERVOIR IN HIV PATIENTS

E. I. VESELOVA, G. D. KAMINSKIY, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

An HIV reservoir is a collection of HIV DNA in target cells in an HIV-infected person. HIV reservoir in patients with HIV infection prevents eradication of the pathogen and cure of the disease. The review presents published data on the structure of HIV reservoir, its formation and change of its size at different stages of the disease, depending on the time of treatment initiation. The article demonstrates the results of studies that investigated the effect of antiretroviral therapy on the size of the reservoir and the ability to use the size of HIV reservoir as a clinically significant indicator of the course of the disease. The current strategies for influencing on HIV reservoir are considered, the ultimate goal of which is recovery from HIV infection.

Key words: HIV infection, HIV reservoir, strategies on HIV reservoir eradication

For citations: Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. HIV reservoir in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 50-57. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57>

Согласно данным информационного бюллетеня ЮНЭЙДС, в 2017 г. число лиц, живущих с ВИЧ, составило 36,9 млн человек, из них около 59% получали антиретровирусную терапию (АРТ) [2]. Внедрение в практику комбинированной АРТ позволило перевести ВИЧ-инфекцию в разряд хронических заболеваний с необходимостью пожизненного приема специфических противовирусных препаратов. На сегодняшний день, несмотря на возможность достижения длительной ремиссии, полное излечение ВИЧ-инфекции невозможно. У абсолютного большинства пациентов с ремиссией, в дальнейшем прервавших АРТ, вновь определяется РНК ВИЧ [12]. Одной из причин этого является резервуар ВИЧ, представляющий собой общую совокупность ДНК ВИЧ в клетках-мишенях организма человека. К клеткам-мишеням относятся клетки, несущие на своей поверхности рецептор CD4, – субпопуляции Т-лимфоцитов, моноциты, макрофаги, эозинофилы, дендритные клетки, клетки микроглии центральной нервной системы [3, 5, 18].

Изучение патогенеза ВИЧ-инфекции показало, что цикл развития вируса в организме человека представляет собой два параллельно текущих процесса:

- продуктивная инфекция: образование новых копий вируса в активированных CD4 Т-лимфоцитах и

поражение новых клеток-мишеней с последующей их активацией;

- формирование латентного резервуара: внедрение ДНК ВИЧ в клетки-мишени без их активации.

ДНК ВИЧ, внедренная в клетки-мишени, может переходить из латентного состояния в активное с синтезом РНК ВИЧ и сборкой новых копий вируса, обуславливая реактивацию ВИЧ-инфекции после отмены терапии. Скорость повторного развития продуктивной инфекции тем выше, чем больше размер резервуара [27].

Размер резервуара наиболее часто оценивается по количеству общей ДНК ВИЧ – всей ДНК ВИЧ в пораженных клетках-мишенях.

Структура вирусной ДНК в организме человека

В организме человека после инфицирования ВИЧ в клетках-мишенях происходит синтез ДНК ВИЧ. Вирусная ДНК представлена неинтегрированной ДНК и интегрированной ДНК. Неинтегрированная ДНК ВИЧ – кольцевые длинные концевые повторы и линейная ДНК, расположенные вне генома клетки. Интегрированная ДНК ВИЧ – генетический материал вируса, встроенный в геном клетки [9].

В начале инфекционного процесса интегрированная ДНК ВИЧ состоит преимущественно из интактного провируса, который в случае прерывания АРТ активируется, и происходит синтез вирионов ВИЧ.

На фоне течения ВИЧ-инфекции увеличивается количество дефектного провируса, доля его может составлять 90% всего резервуара ВИЧ. Дефекты в ДНК вируса происходят за счет гипермутаций, малых вставок/делеций, делеций большой протяженности.

Дефектный провирус в свою очередь представлен: «мертвыми» провирусами – ДНК ВИЧ с выраженными генетическими поломками; дефектными трансляционно активными провирусами, с которых синтезируется информационная РНК ВИЧ и происходит экспрессия вирусных белков [10, 20, 37] (рис.).



Рис. Структура резервуара ВИЧ у человека
Fig. HIV reservoir structure in the man

Несмотря на невозможность инфицирования других клеток-мишеней, клетки, пораженные трансляционно активными дефектными провирусами, участвуют в патогенезе заболевания. Белки, синтезируемые в клетках, пораженных провирусом, стимулируют избыточную иммунную активацию, способствуя развитию хронической неспецифической патологии у больных ВИЧ-инфекцией [10].

В эксперименте показано, что клеточная линия, зараженная дефектным трансляционно активным провирусом с мутацией в сайте связывания CD4gp120, многократно клонированная, в течение нескольких лет сохраняла на своей поверхности антиген р24, т. е. имела признаки, характерные для продуктивной инфекции, в отсутствие синтеза вирионов ВИЧ. Дефектный трансляционно активный провирус также имел мутации, приводящие к развитию резистентности к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы [30].

Интегрированная ДНК ВИЧ обнаруживается в эффекторных CD4 Т-лимфоцитах, наивных Т-клетках, предшественниках Т-клеток памяти и субпопуляциях Т-клеток памяти: центральных Т-клетках памяти, переходных Т-клетках памяти (описаны только для CD4-лимфоцитов), эффекторных Т-клетках памяти. При проведении секвенирования установлено, что количество интактного провируса снижается в цепочке: эффекторные Т-клетки памяти, переходные Т-клетки памяти, наивные Т-клетки, центральные Т-клетки памяти.

В целом основной объем интегрированной ДНК ВИЧ приходится на центральные и переходные Т-клетки памяти. В исследованиях показано, что у пациентов «длительных непрогрессоров» или с ранним началом лечения центральные Т-клетки памяти составляют основу резервуара ВИЧ. У пациентов с поздним началом лечения и низким уровнем CD4 Т-лимфоцитов ДНК ВИЧ преимущественно выявляется в переходных Т-клетках памяти. Переходные Т-клетки памяти обладают большей пролиферативной активностью, поэтому отсроченное начало лечения повышает вероятность роста резервуара за счет размножения переходных Т-клеток [29].

На сегодняшний день возможно определение размеров вирусного резервуара и его составляющих различными методами: полногеномное секвенирование ВИЧ, секвенирование сайтов интеграции ВИЧ, Alu-ПЦР, ПЦР в режиме реального времени, определение концентрации внутриклеточной РНК ВИЧ [37] (табл. 1).

Для решения научных и практических задач наиболее часто измеряется количество общей ДНК ВИЧ методом ПЦР в режиме реального времени. Количество ДНК ВИЧ делится на число клеток (чаще всего мононуклеаров крови). Обычно в литературе размер резервуара представляется как количество копий ДНК ВИЧ на 1×10^6 клеток или значение десятичного логарифма на 1×10^6 клеток [9].

Формирование резервуара ВИЧ и его динамика

Формирование резервуара ВИЧ происходит в первые дни-недели после инфицирования. Полностью предотвратить это процесс невозможно даже сверхранним началом терапии.

В экспериментальной модели (при заражении макак-резус через слизистую кишечника) при начале

Таблица 1. Методы определения размеров вирусного резервуара и его составляющих [37]

Table 1. Methods aimed to define the size of HIV reservoir and its components [37]

Составляющие резервуара инфекции	Полногеномное секвенирование	Секвенирование сайтов интеграции ВИЧ	Alu-ПЦР	ПЦР в режиме реального времени	Определение внутриклеточной РНК ВИЧ
Общая ДНК ВИЧ				+	
Неинтегрированная ДНК ВИЧ	+			+	
Интактный провирус	+	+	+	+	
«Мертвый» дефектный провирус	+	+	+	+	
Трансляционно активный дефектный вирус	+	+	+	+	+

лечения на 3-й день течения инфекции ДНК вируса иммунодефицита обезьян в крови не определялась, а выявлялась в Т-клетках лимфатических узлов и в клетках лимфоидной ткани кишечника в малом количестве [39].

При обследовании пациентов со стадией I ВИЧ-инфекции по классификации Fiebig (лабораторная классификация стадий острой ВИЧ-инфекции) выявлялась ДНК ВИЧ [3, 6, 7] (табл. 2).

У пациентов с острой ВИЧ-инфекцией размер резервуара ВИЧ менялся в зависимости от стадии по Fiebig. Количество общей ДНК ВИЧ у пациентов со стадией I ВИЧ составило в среднем 8 копий/ 10^6 клеток в периферических мононуклеарах крови и 10 копий/ 10^6 в лимфоидной ткани кишечника, а со стадией III – 550 копий/ 10^6 и 336 копий/ 10^6 соответственно [6, 7].

В когорте пациентов с острой ВИЧ-инфекцией (пациенты преимущественно со стадиями I-II по Fiebig), не получавших лечения, количество общей ДНК ВИЧ нарастало в течение 2 нед. с момента начала наблюдения, впоследствии значительных колебаний количества общей ДНК ВИЧ не отмечалось. Количество интегрированной ДНК ВИЧ нарастало первые 2 нед. наблюдения, затем снижалось к 4-й нед. наблюдения с последующим постепенным ростом. На 144-й нед. наблюдения количество интегрированной ДНК ВИЧ значительно превышало показатель, полученный на 4-й нед. наблюдения [4].

Влияние АРТ на размер резервуара

Пациенты с естественным контролем за ВИЧ (длительные непрогрессоры и элитные контроллеры) имели резервуар ВИЧ малого размера – от 30 до 200 копий ДНК ВИЧ на 1×10^6 клеток. Сходный показатель (в среднем около 70 копий ДНК на 1×10^6 клеток) имели пациенты, начавшие лечение в период острой ВИЧ-инфекции, у которых после прерывания терапии длительное время сохранялась неопределяемая вирусная нагрузка в крови (посттерапевтические контроллеры в когорте VISCONTI) [9, 19, 32].

Несмотря на малый размер резервуара, уровень интегрированной ДНК у элитных контроллеров возрастает с течением времени, как и у прогрессоров.

Назначение АРТ приводит к стабилизации количества интегрированной ДНК ВИЧ. Чем раньше

начата АРТ, тем ниже уровень интегрированной ДНК ВИЧ и у прогрессоров, и у элитных контроллеров [28].

В исследованиях продемонстрировали возможность уменьшения размера резервуара на фоне эффективной АРТ. Изменение размера резервуара оценивали на основании продолжительности периода полужизни резервуара – времени, за которое вдвое сокращается число провирусной ДНК ВИЧ в долгоживущих клетках-мишенях [16] или по абсолютному снижению количества ДНК ВИЧ в сроки, установленные дизайном исследования [4].

Анализ результатов в первом исследовании показал, что уменьшение размера резервуара происходило в две фазы вне зависимости от сроков начала лечения. В первой фазе в течение 2 лет – быстрое уменьшение количества ДНК ВИЧ при сопоставимом периоде полужизни резервуара у пациентов как с ранним, так и с поздним началом АРТ (113 и 146 дней соответственно). Во второй фазе количество ДНК ВИЧ снижалось значительно медленнее, период полужизни резервуара у пациентов с ранним и поздним началом АРТ значимо отличался (25 лет и 377 лет соответственно). После 4 лет наблюдения на фоне эффективной АРТ средний размер резервуара ДНК ВИЧ у пациентов с ранним и поздним началом АРТ составил 140 копий/ 10^6 клеток и 690 копий/ 10^6 клеток соответственно [9].

Во втором исследовании сравнивали размер резервуара в двух группах. Первая группа – пациенты с преимущественно стадиями I-II по Fiebig, не получавшие лечения. Вторая группа – пациенты со стадиями I-II или III-IV по Fiebig в приблизительно равном соотношении, начавшие лечение сразу после выявления ВИЧ. Количество общей ДНК ВИЧ на момент включения пациентов в исследование было ниже в первой группе (без лечения), что связано со сроком постановки диагноза. На 2-й нед. количество общей ДНК ВИЧ было в 20 раз ниже у пациентов второй группы (с лечением) по сравнению с пациентами первой группы (без лечения), на 48-й нед. – в 50 раз ниже, а к концу наблюдения на 144-й нед. – в 316 раз ниже. Количество интегрированной ДНК на 2, 48, 144-й нед. наблюдения было ниже в 25, 32, 100 раз соответственно. Во второй группе (с лечением) количество общей и интегрированной ДНК

Таблица 2. Классификация острой ВИЧ-инфекции по Fiebig [1, 3]

Table 2. Classification of acute HIV infection as per Fiebig [1, 3]

Стадия	РНК ВИЧ	p24	Ig M ВИЧ	WB	p31	Число дней от момента инфицирования
I	+	-	-	-	-	17 дней (13-28)
II	+	+	-	-	-	22 дня (18-34)
III	+	+	+	-	-	25 дней (22-37)
IV	+	+	+	сомнительный	-	31 день (27-43)
V	+	+	+	+	-	101 день (71-154)
VI	+	+	+	+	+	> 101 дня (101-180)

снижалось относительно стартового показателя в течение всего времени наблюдения [17].

Также в одном исследовании сравнивали отношение количества интегрированной ДНК ВИЧ к количеству общей ДНК ВИЧ у пациентов, начавших лечение в разные сроки от момента инфицирования. Коэффициент соотношения интегрированная/общая ДНК ВИЧ был наименьшим у пациентов с началом АРТ в периоде острой ВИЧ-инфекции и наибольшим при позднем начале АРТ у пациентов с быстрой прогрессией заболевания. Полученные результаты позволяют предположить, что в периоде ранней инфекции значительную часть резервуара составляет неинтегрированная ДНК ВИЧ и резервуар еще не стабилен. Старт АРТ в периоде острой ВИЧ-инфекции дает возможность контролировать образование неинтегрированной ДНК ВИЧ [36].

Размер резервуара – значимый фактор прогрессирования заболевания

Размер резервуара до назначения АРТ является значимым фактором прогрессии заболевания. У пациентов среднее время от первичного обследования до прогрессии ВИЧ-инфекции (снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов до 350 кл/мкл или возникновение показаний к немедленному назначению АРТ) составило при низком уровне общей ДНК ВИЧ 187 мес. против 77,9 мес. при высоком уровне, при низком и высоком уровне интегрированной ДНК ВИЧ – 187,7 и 52 мес. соответственно [40].

У пациентов, не получавших лечение, количество общей ДНК ВИЧ, определенное через 6 мес. после сероконверсии, было прогностическим фактором скорости уменьшения числа CD4 Т-лимфоцитов вне зависимости от уровня вирусной нагрузки. При количестве ДНК ВИЧ 2 000 копий/10⁶ клеток и более отмечалась высокая скорость снижения уровня CD4 Т-лимфоцитов, при количестве ДНК ВИЧ около 1 000 копий/10⁶ клеток – низкая [17].

При исследовании размера резервуара в сроки от 19 до 24 мес. после сероконверсии показано, что количество ДНК ВИЧ, превышающее 1 000 копий/10⁶ клеток, увеличивает риски:

- развития вторичных заболеваний, характерных для III-IV стадии по классификации Всемирной организации здравоохранения 2002 г. [3];
- снижения уровня CD4 Т-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл;
- смерти (более чем в 2 раза) [24].

При большом резервуаре происходит более быстрое восстановление уровня РНК ВИЧ после отмены терапии. У пациентов, начавших получать АРТ при уровне CD4 Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл и вирусной нагрузке менее 50 000 копий/мл, продолжительность периода от момента прерывания лечения до нарастания вирусной нагрузки зависела от количества общей ДНК ВИЧ при прерывании терапии: при ДНК ВИЧ более 150 копий/10⁶ клеток этот период был статистически значимо более коротким [8].

Выявлена взаимосвязь между размером резервуара и Т-клеточной активацией. У пациентов больший размер резервуара до начала АРТ обуславливал более высокий уровень CD38⁺CD8 Т-лимфоцитов, являющихся маркерами хронического воспаления. Большой размер резервуара через 6 мес. после начала лечения коррелировал с высокой частотой экспрессии маркера пролиферации (антигена Ki-67) на поверхности CD8 Т-лимфоцитов [38].

Размер резервуара ВИЧ влияет на развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Показана связь между количеством ДНК ВИЧ и развитием у пациентов ВИЧ-ассоциированной деменции или иных неврологических расстройств. Большой резервуар ВИЧ у пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой являлся значимым фактором риска развития неврологической патологии [33].

Количество ДНК ВИЧ у детей, так же как и у взрослых, зависит от сроков начала лечения. У детей первого года жизни ежемесячная отсрочка начала АРТ приводит к увеличению количества ДНК ВИЧ на 13%. Малый размер резервуара в свою очередь коррелирует с длительной неопределяемой нагрузкой и низким риском неудачи лечения детей [35]. У перинатально инфицированных детей было показано, что в группе с непрерывным курсом лечения количество ДНК ВИЧ постоянно снижалось, тогда как при кратковременно прерванном курсе сохранялось на уровне до прекращения АРТ [26].

Современные стратегии воздействия на размер резервуара

Резервуар ВИЧ не дает возможности излечить человека от ВИЧ-инфекции. Комбинированная АРТ позволяет уменьшать размер резервуара, более значимо при начале лечения на ранних сроках заболевания, но не позволяет полностью элиминировать провирусную ДНК. Современные стратегии по эрадикации резервуара ВИЧ можно разделить на два направления: “Shock and kill” и “Block and lock”.

Первое направление предполагает активацию транскрипции провируса и уничтожение пораженных клеток за счет цитопатических свойств вируса или иммунной системой человека [11]. В качестве средств активации провируса предложены лекарственные препараты из группы ингибиторов гистоновой деацетилазы (ИГДА) и агонисты протеиназы (АП) [13]. Результаты применения препаратов этих групп неоднозначны. При использовании препаратов ИГДА (панобинонат, варинонат, ромидепсин), несмотря на увеличение концентрации внутриклеточной РНК ВИЧ, статистически значимого снижения уровня общей и интегрированной ДНК ВИЧ в когорте в целом не отмечалось. Лишь в одном случае при применении ромидепсина снизился уровень общей и интегрированной ДНК ВИЧ [22, 23, 29, 31].

В недавнем исследовании применение никотинамида (ИГДА III класса) в сочетании с ауранофином (препарат золота) на фоне схем АРТ с включени-

ем долутегравира показало снижение уровня ДНК ВИЧ в мононуклеарах периферической крови [15].

Кроме того, для реализации стратегии “Shock and kill”, помимо активации клеток, необходимо добиваться адекватного цитотоксического ответа организма [29]. В экспериментальной модели изучено влияние препаратов из группы АП (простратина и бриостатина-1) на функцию НК-клеток. Элиминация НК-клетками пораженных CD4 Т-лимфоцитов происходит при воздействии простратина, но не бриостатина-1 [13].

Из вышеописанного ясно, что в настоящее время сложности в реализации стратегии “Shock and kill” заключаются в следующем:

- необходимость в активации несущих провирусную ДНК клеток одновременно с обеспечением адекватного цитотоксического ответа организма человека;

- невозможность активации клеток, несущих дефектные провирусы;

- снижение цитотоксической активности CD8 Т-лимфоцитов при применении некоторых ИГДА и АП, что привело к развитию второго направления “Block and lock”.

Направление “Block and lock” предполагает достижение состояния глубокой латентности (с предотвращением спорадической реактивации ВИЧ) на фоне применения средств, повышающих латентность, то есть функциональное излечение ВИЧ-инфекции.

При проведении исследований *in vitro* и *ex vivo* кураксина СВЛ0100 показано, что данное вещество способно ингибировать репликацию ВИЧ и может быть использовано для достижения необратимой латентности [21].

Важным для развития стратегий по элиминации ВИЧ является выявление маркеров клеток, несущих провирусную ДНК. У подростков, перинатально инфицированных ВИЧ и имевших неопределя-

емую вирусную нагрузку на момент проведения исследования, резервуар ВИЧ находился преимущественно в CD32⁺ CD4 Т-лимфоцитах [14]. В другом исследовании показано, что CD4 Т-лимфоциты, экспрессирующие на своей поверхности белок PD-1, с высокой вероятностью имеют в своей структуре провирусную ДНК [34]. Рецепторы CD32 и/или PD-1 могут служить для выявления пула клеток, пораженных ВИЧ у детей, инфицированных перинатально [25].

На сегодняшний день недостаточно изучено влияние на размер резервуара конкретных схем АРТ. У пациентов, получавших четырехкомпонентную схему АРТ, состоящую из 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) + долутегравир + маравирока (ингибитора рецептора ССR5), отмечалось более выраженное снижение уровня обшей ДНК ВИЧ, чем у пациентов, получавших схему АРТ: 2НИОТ + долутегравир [15].

Заключение

Анализ данных литературы, представленных в этом обзоре, показал, что резервуар ВИЧ является клинически значимым маркером течения ВИЧ-инфекции. Определение размера резервуара ВИЧ при постановке диагноза и в динамике позволяет оценить риски быстрой прогрессии заболевания, развития вторичных ВИЧ-ассоциированных и сопутствующих заболеваний, сделать выводы о давности заболевания, вероятности неэффективности противовирусной терапии.

Стратегии лечения, предполагающие полную эрадикацию ВИЧ из организма человека, являются на сегодняшний день одним из важных направлений научных исследований. Значительное уменьшение размера резервуара ВИЧ – основной показатель эффективности предлагаемых стратегий по излечению ВИЧ-инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. - М.: Р.Валент, 2012. - с. 528.
2. Информационный бюллетень Юнэйдс, <http://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
3. Хоффман К., Рокштро Ю. К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011. - М.: Р.Валент, 2012. - С. 738.
4. Ananworanich J., Chomont N., Eller L. A., Kroon E., Tovanabutra S., Bose M. et al. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early // ART. *EBioMedicine*. - 2016. - Vol. 11. - P. 68-72.
5. Ananworanich J., Robb M. L. The transient HIV remission in the Mississippi baby: why is this good news? // *J. Int. AIDS Soc.* - 2014. - Vol. 17. - 19859.
6. Ananworanich J., Sacdalan C. P., Pinyakorn S., Chomont N., de Souza M., Luekasemsuk T., Schuetz A., Krebs S. J., Dewar R., Jagodzinski L., Ubolyam S., Trichavaroj R., Tovanabutra S., Spudich S., Valcour V., Sereti I., Michael N.,

REFERENCES

1. John G Bartlett, Joel E. Gallant, Paul A. Pham. *Klinicheskiye aspekty VICH-infektsii*. (Russ. Ed.: John G Bartlett, Joel E. Gallant, Paul A. Pham. Medical Management of HIV Infection). Moscow, R. Valent Publ., 2012, pp. 528.
2. UNAIDS Information Bulletin. <http://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
3. Khoffman K., Rokshstro Y.K. *Lecheniye VICH-infektsii*. (Russ. Ed.: C. Hoffmann, Y.K. Rockstroh. HIV Book). 2011, Moscow, R. Valent Publ., 2012, pp. 738.
4. Ananworanich J., Chomont N., Eller L. A., Kroon E., Tovanabutra S., Bose M. et al. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early. *ART. EBioMedicine*, 2016, vol. 11, pp. 68-72.
5. Ananworanich J., Robb M.L. The transient HIV remission in the Mississippi baby: why is this good news? *J. Int. AIDS Soc.*, 2014, vol. 17, 19859.
6. Ananworanich J., Sacdalan C.P., Pinyakorn S., Chomont N., de Souza M., Luekasemsuk T., Schuetz A., Krebs S.J., Dewar R., Jagodzinski L., Ubolyam S., Trichavaroj R., Tovanabutra S., Spudich S., Valcour V., Sereti I., Michael N.,

- Robb M., Phanuphak P., Kim J.H., Phanuphak N. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection // *J. Virus. Erad.* - 2016. - Vol. 2. - P. 43-48.
7. Ananworanich J., Schuetz A., Vandergeeten C., Sereti I., de Souza M., Rerknimitr R., Dewar R., Marovich M., van Griensven F., Sekaly R., Pinyakorn S., Phanuphak N., Trichavaroj R., Rutvisuttinunt W., Chomchey N., Paris R., Peel S., Valcour V., Maldarelli F., Chomont N., Michael N., Phanuphak P., Kim J.H., RV254/SEARCH 010 Study Group. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7. - P. e33948.
8. Assoumou L., Weiss L., Piketty C., Burgard M., Melard A., Girard P.M. et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control // *Aids.* - 2015. - Vol. 29, № 15. - 2003-2007.
9. Avettand-Fènoël V., Hocqueloux L., Ghosn J., Cheret A., Frange P., Melard A., Viard J.P. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2016. - Vol. 29, № 4. - P. 859-880. Published online 2016 Aug 24.
10. Baxter A.E., O'Doherty U., Kaufmann D.E. Beyond the replication competent HIV reservoir: transcription and translation-competent reservoirs // *Retrovirology.* - 2018. - Vol. 15. - P. 18. Published online 2018 Feb 2.
11. Blankson J.N., Persaud D., Siliciano R.F. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection // *Ann. Rev. Med.* - 2002. - Vol. 53. - P. 557-593.10.1146.
12. Deeks S.G. HIV: shock and kill // *Nature.* - 2012. - № 487. - P. 439-440.10.1038/487439a.
13. Desimio M.G., Giuliani E., Ferraro A.S., Adorno G., Doria M. In vitro exposure to prostratin but not bryostatin-1 improves natural killer cell functions including killing of CD4⁺ T cells harboring reactivated human immunodeficiency virus // *Front Immunol.* - 2018. - Vol. 9. - P. 1514.
14. Dhummakupt A., Siems L.V., Singh D., Chen Y.H., Anderson T., Collinson-Streng A., Zhang H., Patel P., Agwu A., Persaud D. The latent HIV reservoir resides primarily in CD32- CD4⁺ T cells in perinatally, HIV-infected adolescents with long-term virologic suppression // *J. Infect. Dis.* 2019. - Vol. 219, № 1. - P. 80-88.
15. Giron L.B., Hunter J., Galinskas J., Dias D., Ferreira P.R.A., Tenore S., Gosuen G., Samer S., Arif M.S., Libera E.D., Savarino A., Janini L.M.R., Sucupira M.C.A., Diaz R.S. Auranofin plus nicotinamide impact HIV reservoir among ART suppressed HIV individuals. AIDS Conference. Amsterdam. Jul. 2018.
16. Golob J., Stern J., Holte S. et al. «HIV reservoir size and decay in 114 individuals with suppressed plasma virus for at least seven years: correlation with age and not ARV regimen» IDWeek 2016, October 26-30, 2016, New Orleans. 953.
17. Goujard C., Bonarek M., Meyer L., Bonnet F., Chaix M.L., Deveau C., Sinet M., Galimand J., Delfraissy J.F., Venet A., Rouzioux C., Morlat P. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients // *Clin. Infect. Dis.* - 2006. - Vol. 42. - P. 709-715.
18. Goulder P.J., Lewin S.R., Leitman E.M. Paediatric HIV infection: the potential for cure // *Nat. Rev. Immunol.* - 2016. - Vol. 16, № 4. - P. 259-271. doi: 10.1038/nri.2016.19. Epub 2016 Mar 14.
19. Hocqueloux L., Monceaux V., Avettand-Fènoël V., Orr S., Boufassa F., Lambotte O., Prazuck T., Mialhes P., Salmon D., Lascoux-Combes C., Lafeuillade A., Meyer L., Müller-Trutwin M., Rouzioux C., Sae A. Intermittent viremia after treatment interruption increased risk of ART resumption in post-treatment HIV-1 controllers // ANRS VISCONTI study. AIDS Conference. Amsterdam. Jul. 2018.
20. Imamichia H., Dewarb R.L., Adelsberger J.W., Rehma C.A., O'Doherty U., Paxinos E.E. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2016. - Vol. 113, № 31. - P. 8783-8788. Published online 2016 Jul 18.
21. Jean M.J., Hayashi T., Huang H., Brennan J., Simpson S., Purmal A., Gurova K., Keefer M.C., Kobie J.J., Santoso N.G., Zhu J. Curaxin CBL0100 Blocks HIV-1 replication and reactivation through inhibition of viral transcriptional elongation // *Front Microbiol.* - 2017. - Vol. 8.
22. Leth S., Schleimann M.H., Nissen S.K., Højen J.F., Olesen R., Graversen M.E., Jørgensen S., Kjær A.S., Denton P.W., Mørk A., Sommerfelt M.A., Krogsgaard K., Østergaard L., Rasmussen T.A., Tolstrup M.S.O. Combined effect of Vacc-4x, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor vaccination, and romidepsin on the HIV-1 reservoir (REDUC): a single-arm, phase 1B/2A trial // *Lancet HIV.* - 2016. - Vol. 3. - P. e463-e472.
23. Mexas A.M., Graf E.H., Pace M.J., Yu J.J., Pappasavvas E., Azzoni L. et al. Concurrent measures of total and integrated HIV DNA monitor reservoirs and ongoing replication in eradication trials // *AIDS.* - 2012. - Vol. 26. - P. 2295-2306.
- Robb M., Phanuphak P., Kim J.H., Phanuphak N. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection. *J. Virus. Erad.*, 2016, vol. 2, pp. 43-48.
7. Ananworanich J., Schuetz A., Vandergeeten C., Sereti I., de Souza M., Rerknimitr R., Dewar R., Marovich M., van Griensven F., Sekaly R., Pinyakorn S., Phanuphak N., Trichavaroj R., Rutvisuttinunt W., Chomchey N., Paris R., Peel S., Valcour V., Maldarelli F., Chomont N., Michael N., Phanuphak P., Kim J.H., RV254/SEARCH 010 Study Group. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One*, 2012, vol. 7, pp. e33948.
8. Assoumou L., Weiss L., Piketty C., Burgard M., Melard A., Girard P.M. et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control. *Aids*, 2015, vol. 29, no. 15, pp. 2003-2007.
9. Avettand-Fènoël V., Hocqueloux L., Ghosn J., Cheret A., Frange P., Melard A., Viard J.P. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 859-880. Published online 2016 Aug 24.
10. Baxter A.E., O'Doherty U., Kaufmann D.E. Beyond the replication competent HIV reservoir: transcription and translation-competent reservoirs. *Retrovirology*, 2018, vol. 15, pp. 18. Published online 2018 Feb 2.
11. Blankson J.N., Persaud D., Siliciano R.F. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Ann. Rev. Med.*, 2002, vol. 53, pp. 557-593.10.1146.
12. Deeks S.G. HIV: shock and kill. *Nature*, 2012, no. 487, pp. 439-440.10.1038/487439a.
13. Desimio M.G., Giuliani E., Ferraro A.S., Adorno G., Doria M. In vitro exposure to prostratin but not bryostatin-1 improves natural killer cell functions including killing of CD4⁺ T cells harboring reactivated human immunodeficiency virus. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 1514.
14. Dhummakupt A., Siems L.V., Singh D., Chen Y.H., Anderson T., Collinson-Streng A., Zhang H., Patel P., Agwu A., Persaud D. The latent HIV reservoir resides primarily in CD32- CD4⁺ T cells in perinatally, HIV-infected adolescents with long-term virologic suppression. *J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 219, no. 1, pp. 80-88.
15. Giron L.B., Hunter J., Galinskas J., Dias D., Ferreira P.R.A., Tenore S., Gosuen G., Samer S., Arif M.S., Libera E.D., Savarino A., Janini L.M.R., Sucupira M.C.A., Diaz R.S. Auranofin plus nicotinamide impact HIV reservoir among ART suppressed HIV individuals. AIDS Conference. Amsterdam, Jul. 2018.
16. Golob J., Stern J., Holte S. et al. «HIV reservoir size and decay in 114 individuals with suppressed plasma virus for at least seven years: correlation with age and not ARV regimen» IDWeek 2016, October 26-30, 2016, New Orleans. 953.
17. Goujard C., Bonarek M., Meyer L., Bonnet F., Chaix M.L., Deveau C., Sinet M., Galimand J., Delfraissy J.F., Venet A., Rouzioux C., Morlat P. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 42, pp. 709-715.
18. Goulder P.J., Lewin S.R., Leitman E.M. Paediatric HIV infection: the potential for cure. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 259-271. doi: 10.1038/nri.2016.19. Epub 2016 Mar 14.
19. Hocqueloux L., Monceaux V., Avettand-Fènoël V., Orr S., Boufassa F., Lambotte O., Prazuck T., Mialhes P., Salmon D., Lascoux-Combes C., Lafeuillade A., Meyer L., Müller-Trutwin M., Rouzioux C., Sae A. Intermittent viremia after treatment interruption increased risk of ART resumption in post-treatment HIV-1 controllers. ANRS VISCONTI study. AIDS Conference. Amsterdam, Jul. 2018.
20. Imamichia H., Dewarb R.L., Adelsberger J.W., Rehma C.A., O'Doherty U., Paxinos E.E. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2016, vol. 113, no. 31, pp. 8783-8788. Published online 2016 Jul 18.
21. Jean M.J., Hayashi T., Huang H., Brennan J., Simpson S., Purmal A., Gurova K., Keefer M.C., Kobie J.J., Santoso N.G., Zhu J. Curaxin CBL0100 Blocks HIV-1 replication and reactivation through inhibition of viral transcriptional elongation. *Front Microbiol.*, 2017, vol. 8.
22. Leth S., Schleimann M.H., Nissen S.K., Højen J.F., Olesen R., Graversen M.E., Jørgensen S., Kjær A.S., Denton P.W., Mørk A., Sommerfelt M.A., Krogsgaard K., Østergaard L., Rasmussen T.A., Tolstrup M.S.O. Combined effect of Vacc-4x, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor vaccination, and romidepsin on the HIV-1 reservoir (REDUC): a single-arm, phase 1B/2A trial. *Lancet HIV*, 2016, vol. 3, pp. e463-e472.
23. Mexas A.M., Graf E.H., Pace M.J., Yu J.J., Pappasavvas E., Azzoni L. et al. Concurrent measures of total and integrated HIV DNA monitor reservoirs and ongoing replication in eradication trials. *AIDS*, 2012, vol. 26, pp. 2295-2306.

24. Minga A. K., Anglaret X., d' Aquin Toni T., Chaix M. L., Dohoun L., Abo Y., Coulibaly A., Duvignac J., Gabillard D., Rouet F., Rouzioux C. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2008. - Vol. 48. - P. 350-354.
25. Noto A., Procopio F. A., Banga R., Suffiotti M., Corpataux J. M., Cavassini M., Fenwick C., Gottardo R., Perreau M., Pantaleo G. CD32+ and PD-1+ lymph node CD4 T cells support persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals // *J. Virol.* - 2018. - Vol. 92, № 20.
26. Pankau M. D. Decay of HIV DNA in the reservoir and the impact of short treatment interruption in Kenyan infants // *Open. Forum. Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 5, № 1. ofx268.
27. Pierson T., McArthur J., Siliciano R. F. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy // *Ann. Rev. Immunol.* - 2000. - Vol. 18. - P. 665-708.
28. Pinzone M. R., Graf E., Lynch L., McLaughlin B., Hecht F. M., Connors M. et al. Monitoring integration over time supports a role for CTL and ongoing replication as determinants of reservoir size // *J. Virol.* - 2016. - Vol. 90, № 23.
29. Pinzone M. R., O'Doherty U. Measuring integrated HIV DNA ex vivo and in vitro provides insights about how reservoirs are formed and maintained // *Retrovirology* - 2018. - Vol. 15, № 22. Published online 2018 Feb 17.
30. Quan Y., Xu H., Wainberg M. A. Defective HIV-1 quasispecies in the form of multiply drug-resistant proviral DNA within cells can be rescued by superinfection with different subtype variants of HIV-1 and by HIV-2 and SIV // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2014. - Vol. 69, № 1. - P. 21-27.
31. Rasmussen T. A., Tolstrup M., Brinkmann C. R., Olesen R., Erikstrup C., Solomon A., Winckelmann A., Palmer S., Dinarello C., Buzon M., Lichterfeld M., Lewin S. R., Østergaard L. S. O. Panobinostat, a histone deacetylase inhibitor, for latent-virus reactivation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy: a phase 1/2, single group, clinical trial // *Lancet HIV*. - 2014. - Vol. 1. - P. e13-e21.
32. Saez-Cirion A., Bacchus C., Hocqueloux L., Avettand-Fenoel V., Girault I., Lecuroux C., Potard V., Versmisse P., Melard A., Prazuck T., Descours B., Guergnon J., Viard J., Boufassa F., Lambotte O., Goujard C., Meyer L., Costagliola D., Venet A., Pancino G., Autran B., Rouzioux C., ANRS VISCONTI Study Group. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy // *PLoS Pathog.* - 2013. - Vol. 9. - P. e1003211.
33. Shiramizu B., Williams A. E., Shikuma C., Valcour V. Amount of HIV DNA in peripheral blood mononuclear cells is proportional to the severity of HIV-1-associated neurocognitive disorders // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* - 2009. - Vol. 21, № 1. - P. 68-74.
34. Sperk M., Domselaar R. V., Neogi U. Immune checkpoints as the immune system regulators and potential biomarkers in HIV-1 infection // *Int. J. Mol. Sci.* - 2018. - Vol. 19, № 7.
35. Tagarro A., Chan M., Zangari P., Ferns B., Foster C., De Rossi A., Nastouli E., Muñoz-Fernández M. A., Gibb D., Rossi P., Giaquinto C., Babiker A., Fortuny C., Freguja R., Cotugno N., Judd A., Noguera-Julian A., Navarro M. L., Mellado M. J., Klein N., Palma P., Rojo P. Early and highly suppressive ART are main factors associated with low viral reservoir in european perinatally HIV infected children // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2018. - Vol. 79, № 2. - P. 269-276.
36. Tremeaux P., Lenfant T., Boufassa F., Essat A., Melard A., Gousset M., Delelis O., Viard J.-P., Bary M., Goujard C., Rouzioux C., Meyer L., Avettand-Fenoel V. Increasing contribution of integrated forms to total HIV1-DNA in blood, in primary infection during natural history - ANRS PRIMO and SEROCO cohorts. AIDS Conference. Amsterdam. Jul. 2018.
37. Wang Z., Simonetti F. R., Siliciano R. F., Laird G. M. Measuring replication competent HIV-1: advances and challenges in defining the latent reservoir // *Retrovirology*. - 2018. - Vol. 15, № 21. Published online 2018 Feb 13.
38. Weiss L., Chevalier M. F., Assoumou L., Didier C., Girard P. M., Piketty C., Costagliola D., Rouzioux C. T-cell activation positively correlates with cell-associated HIV-DNA level in viremic patients with primary or chronic HIV-1 infection // *AIDS*. - 2014. - Vol. 28. - P. 1683-1687.
39. Whitney J. B. Rapid Seeding of the viral reservoir prior to SIV viremia in rhesus monkeys // *Nature*. - 2014. - Vol. 512(7512). - P. 74-77. Published online 2014 Jul 20.
40. Williams J. P., Hurst J., Stöhr W., Robinson N., Brown H., Fisher M. et al. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control // *Elife*. - 2014. - Vol. 3. - P. e03821.
24. Minga A.K., Anglaret X., d' Aquin Toni T., Chaix M.L., Dohoun L., Abo Y., Coulibaly A., Duvignac J., Gabillard D., Rouet F., Rouzioux C. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2008, vol. 48, pp. 350-354.
25. Noto A., Procopio F.A., Banga R., Suffiotti M., Corpataux J.M., Cavassini M., Fenwick C., Gottardo R., Perreau M., Pantaleo G. CD32+ and PD-1+ lymph node CD4 T cells support persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals. *J. Virol.*, 2018, vol. 92, no. 20.
26. Pankau M.D. Decay of HIV DNA in the reservoir and the impact of short treatment interruption in Kenyan infants. *Open. Forum Infect. Dis.*, 2018, vol. 5, no. 1, ofx268.
27. Pierson T., McArthur J., Siliciano R.F. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Ann. Rev. Immunol.*, 2000, vol. 18, pp. 665-708.
28. Pinzone M.R., Graf E., Lynch L., McLaughlin B., Hecht F.M., Connors M. et al. Monitoring integration over time supports a role for CTL and ongoing replication as determinants of reservoir size. *J. Virol.*, 2016, vol. 90, no. 23.
29. Pinzone M.R., O'Doherty U. Measuring integrated HIV DNA ex vivo and in vitro provides insights about how reservoirs are formed and maintained. *Retrovirology*, 2018, vol. 15, no. 22. Published online 2018 Feb 17.
30. Quan Y., Xu H., Wainberg M.A. Defective HIV-1 quasispecies in the form of multiply drug-resistant proviral DNA within cells can be rescued by superinfection with different subtype variants of HIV-1 and by HIV-2 and SIV. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, no. 1, pp. 21-27.
31. Rasmussen T.A., Tolstrup M., Brinkmann C.R., Olesen R., Erikstrup C., Solomon A., Winckelmann A., Palmer S., Dinarello C., Buzon M., Lichterfeld M., Lewin S.R., Østergaard L.S.O. Panobinostat, a histone deacetylase inhibitor, for latent-virus reactivation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy: a phase 1/2, single group, clinical trial. *Lancet HIV*, 2014, vol. 1, pp. e13-e21.
32. Saez-Cirion A., Bacchus C., Hocqueloux L., Avettand-Fenoel V., Girault I., Lecuroux C., Potard V., Versmisse P., Melard A., Prazuck T., Descours B., Guergnon J., Viard J., Boufassa F., Lambotte O., Goujard C., Meyer L., Costagliola D., Venet A., Pancino G., Autran B., Rouzioux C., ANRS VISCONTI Study Group. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, pp. e1003211.
33. Shiramizu B., Williams A.E., Shikuma C., Valcour V. Amount of HIV DNA in peripheral blood mononuclear cells is proportional to the severity of HIV-1-associated neurocognitive disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2009, vol. 21, no. 1, pp. 68-74.
34. Sperk M., Domselaar R.V., Neogi U. Immune checkpoints as the immune system regulators and potential biomarkers in HIV-1 infection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 7.
35. Tagarro A., Chan M., Zangari P., Ferns B., Foster C., De Rossi A., Nastouli E., Muñoz-Fernández M.A., Gibb D., Rossi P., Giaquinto C., Babiker A., Fortuny C., Freguja R., Cotugno N., Judd A., Noguera-Julian A., Navarro M.L., Mellado M.J., Klein N., Palma P., Rojo P. Early and highly suppressive ART are main factors associated with low viral reservoir in european perinatally HIV infected children. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2018, vol. 79, no. 2, pp. 269-276.
36. Tremeaux P., Lenfant T., Boufassa F., Essat A., Melard A., Gousset M., Delelis O., Viard J.P., Bary M., Goujard C., Rouzioux C., Meyer L., Avettand-Fenoel V. Increasing contribution of integrated forms to total HIV1-DNA in blood, in primary infection during natural history - ANRS PRIMO and SEROCO cohorts. AIDS Conference. Amsterdam, Jul. 2018.
37. Wang Z., Simonetti F.R., Siliciano R.F., Laird G. M. Measuring replication competent HIV-1: advances and challenges in defining the latent reservoir. *Retrovirology*, 2018, vol. 15, no. 21. Published online 2018 Feb 13.
38. Weiss L., Chevalier M.F., Assoumou L., Didier C., Girard P.M., Piketty C., Costagliola D., Rouzioux C. T-cell activation positively correlates with cell-associated HIV-DNA level in viremic patients with primary or chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2014, vol. 28, pp. 1683-1687.
39. Whitney J.B. Rapid Seeding of the viral reservoir prior to SIV viremia in rhesus monkeys. *Nature*, 2014, vol. 512(7512), pp. 74-77. Published online 2014 Jul 20.
40. Williams J.P., Hurst J., Stöhr W., Robinson N., Brown H., Fisher M. et al. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *Elife*, 2014, vol. 3, pp. e03821.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 622 98-28.

Веселова Е. И.

младший научный сотрудник отдела инфекционной патологии.

Каминский Г. Д.

доктор медицинских наук,
руководитель отдела инфекционной патологии.

Самойлова А. Г.

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.

Васильева И. А.

доктор медицинских наук, профессор, директор.

Поступила 24.11.2018

FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia
Build. 2, 4, Dostoevsky St.,
Moscow.
Phone: +7 (495) 62298-28.

Veselova E.I.

Junior Researcher
of Infectious Pathology Department.

Kaminskiy G.D.

Doctor of Medical Sciences,
Head of Infectious Pathology Department.

Samoylova A.G.

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.

Vasilyeva I.A.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Submitted as of 24.11.2018



ИММУНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА: ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В РОССИИ*

А. А. СТАРШИНОВА¹, И. Ф. ДОВГАЛЮК², П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,2}

¹ФГБУОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Внедрение иммунологических тестов нового поколения, основанных на развитии реакций *in vitro* или *in vivo* на применение специфических пептидов ESAT-6 и CFP-10, позволило изменить представление о диагностике латентной туберкулезной инфекции, а также улучшить диагностику туберкулеза в детской и взрослой практике. Представлен анализ отечественных исследований, проведенных за последние десять лет, по изучению информативности внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Доказана высокая диагностическая значимость пробы, сопоставимая с признанными в мировой практике IGRA-тестами. Сегодня проба с АТР в виде отечественного препарата диаскинтест внедрена в России не только во фтизиатрическую практику, но и в практику педиатров, пульмонологов и инфекционистов.

Ключевые слова: иммунодиагностика, диагностика туберкулеза, латентная туберкулезная инфекция, пробы с диаскинтестом, IGRA-тесты, QuantiFERON-TB, ELISPOT

Для цитирования: Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Яблонский П. К. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 58-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-58-65>

IMMUNODIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS: 10-YEAR EXPERIENCE OF USING IMMUNOLOGICAL TESTS IN RUSSIA

A. A. STARSHINOVA¹, I. F. DOVGALYUK², P. K. YABLONSKIY^{1,2}

¹St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

The introduction of a new generation of immunological tests based on *in vitro* or *in vivo* reactions using specific ESAT-6 and CFP-10 peptides allowed changing the understanding of the diagnosis of latent tuberculosis infection, as well as improving the diagnosis of tuberculosis in pediatric and adult practice. The article presents the analysis of the Russian studies conducted over the past ten years aimed to investigate the informativeness of a skin test with tuberculosis recombinant allergen. High diagnostic significance of the skin test, comparable to the internationally recognized IGRA-tests has been proved. Today, the test with TRA in the form of locally manufactured Diaskintest has been introduced in Russia not only to the practice of TB units, but also in the practice of pediatricians, pulmonologists and infectious disease specialists.

Key words: immunodiagnostics, diagnostics of tuberculosis, latent tuberculosis infection, diaskintest, IGRA tests, QuantiFERON-TB, ELISPOT

For citations: Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Yablonskiy P.K. Immunodiagnostics of tuberculosis: 10-year experience of using immunological tests in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 58-65. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-58-65>

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции – это прежде всего возможность контролировать распространение инфекции и предотвращать развитие заболевания у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции прошла столетний путь совершенствования и сегодня, благодаря разработке и внедрению иммунологических тестов нового поколения, перешла на иной уровень.

В 1882 г., после представления мировому сообществу Р. Кохом возбудителя туберкулеза, началась эпоха поиска путей диагностики этой инфекции. Туберкулиновый тест, известный с конца XIX в., основан на реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на воздействие антигенов возбудителя. В 1907 г. Клеменс Пирке разработал

кожную пробу с введением путем скарификации туберкулина в различных разведениях и представил ее как новый диагностический тест [20].

В 1908 г. французский ученый Шарль Манту предложил вводить туберкулин внутрикожно. До настоящего времени проба, названная его именем, активно применяется для выявления туберкулеза.

В 1932 г. был произведен очищенный туберкулин – PPD (purified protein derivative), позволивший снизить частоту неспецифических аллергических реакций на введение туберкулина. Многие страны включились в процесс совершенствования методики, в том числе США и СССР. Только спустя 20 лет, в 1953 г., проба Манту с 2 ТЕ была рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В 1965 г. PPD-L – белковый раствор для

*Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

внутрикожного введения, с модификацией отечественного ученого М. А. Линниковой, был внедрен в СССР.

В 1939 г. в СССР внедрена массовая туберкулинодиагностика у детей, которая проводится до настоящего времени [2]. Однако одним из основных факторов, обуславливающих сложность выявления инфекционной аллергии после инфицирования микобактериями туберкулеза, является проведение вакцинации против туберкулеза [20]. Введение вакцинного штамма микобактерий *M. bovis BCG* приводит к положительному результату туберкулиновой пробы, то же наблюдается при инфицировании нетуберкулезными микобактериями [20].

Трудности дифференциальной диагностики поствакциной и инфекционной аллергий, влияние сопутствующей патологии на чувствительность и специфичность туберкулиновой пробы не позволяют качественно проводить выявление туберкулеза.

Открытие антигенов ESAT-6, CFP-10, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на измерении продуцирования гамма-интерферона (ИНФ- γ) Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию этими антигенами. Эти тесты, названные IGRA (Interferon Gamma Release Assay), показали почти 100%-ную специфичность, поскольку тесты не реагируют на вакцинацию BCG [35, 36, 42, 43, 45].

Тесты IGRA обладают, помимо высокой специфичности, высокой чувствительностью [29, 30, 31, 33, 41].

Первым тестом, основанным на стимуляции CD4-лимфоцитов специфическими пептидами ESAT-6 и CFP-10, стал разработанный в 2002 г. компанией Oxford Immunotec ELISPOT тест. Продукт (T-SPOT.TB) был лицензирован в Европейском союзе в июле 2004 г., получил одобрение в США в июле 2008 г. Практически одновременно в США разработан и внедрен тест QuantiFERON-TB, который основан на определении уровня ИНФ- γ после стимуляции сенсibilизированных Т-клеток этими же специфическими пептидами (ESAT-6, CFP-10) [32, 34, 37, 38, 40, 53]. В 2014 г. IGRA-тесты, к которым относятся T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB, рекомендованы ВОЗ в первом руководстве по управлению и диагностике латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [19, 54]. Во многих зарубежных исследованиях проводили анализ эффективности тестов QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB и сравнение их с пробой Манту с 2 ТЕ РРД. В исследованиях, в том числе отечественных ученых, доказана высокая информативность IGRA-тестов [39, 46, 49, 52].

Российские ученые по праву могут считаться новаторами в разработке тестов *in vivo*. Первыми в мире группа специалистов НИИ молекулярной медицины Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова под руководством академика РАМН и РАН М. А. Пальцева и члена-корреспон-

дента РАН профессора В. И. Киселева разработали и в 2008 г. с успехом провели клинические исследования нового кожного теста с введением аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР), содержащегося в отечественном препарате диаскинтест. В качестве аллергена используются белки ESAT-6 и CFP-10, так как они отсутствуют у *M. bovis BCG*, то это позволяет отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной [7, 12, 13].

По результатам клинических исследований показано, что специфичность кожного теста с диаскинтестом находится в доверительном интервале от 90 до 100%. Неспецифической аллергии на введение диаскинтеста не выявлено. В 98-100% случаев при введении препарата диаскинтест в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл вызывает аллергическую реакцию замедленного типа у больных туберкулезом, а также у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза [8].

Начиная с 2009 г., после введения пробы с АТР в клиническую практику, в отечественных и международных электронных базах данных представлено более 1 093 публикаций с результатами исследований нового кожного теста в различных областях медицины.

Одно из первых научных исследований проведено Л. В. Слогодкой, которая в результате обследования 598 взрослых и 2 815 детей и подростков уже в широкой практике подтвердила безопасность применения пробы с АТР. Коллектив авторов, работавших на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, получил результаты, которые доказали, что кожная проба с АТР обладает 100%-ной специфичностью прежде всего в дифференциальной диагностике поствакциной и инфекционной аллергии, имеет высокую информативность для исключения туберкулеза в диагностическом процессе – при нетуберкулезных заболеваниях легких у взрослых (94,6%) и у детей (100%), при внелегочных процессах нетуберкулезной природы у взрослых (98,5%) и после излеченных внелегочных форм заболевания (100,0%). Чувствительность теста тоже оказалась достаточно высокой как в детской практике (у детей и подростков с нелеченным туберкулезом органов дыхания – 97,3%), так и у взрослых при туберкулезе органов дыхания (84,2%) и при внелегочных локализациях (89,7%) [22-25, 47, 48].

В условиях Северо-Западного региона доказаны необходимость и эффективность применения пробы с АТР для выявления туберкулеза у детей, что положительно влияет на эпидемическую ситуацию в регионе (рис. 1, 2) [10].

Доказано, что при получении положительного результата на пробу с АТР необходимо проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, что повышает частоту диагностики туберкулеза у детей по сравнению с обзорной рентгенографией [27].

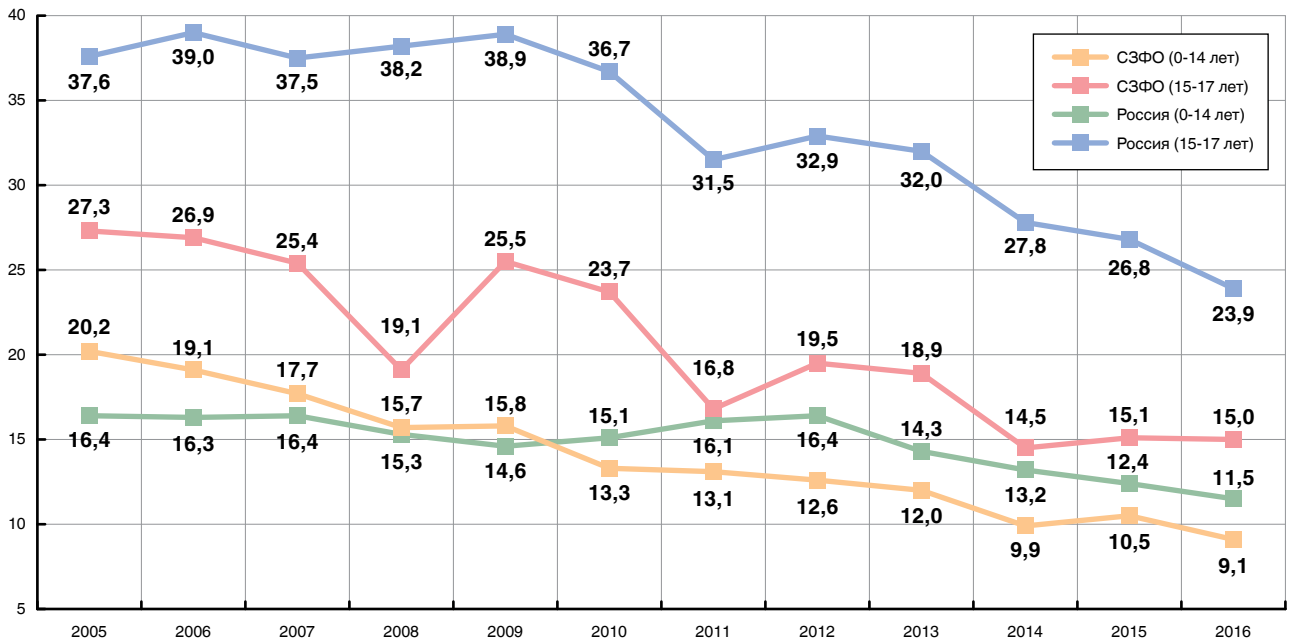


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом детей в Северо-Западном федеральном округе (форма 8, на 100 тыс.)

Fig. 1. Tuberculosis incidence among children in the North-Western Federal District (Form no. 8, per 100,000 population)

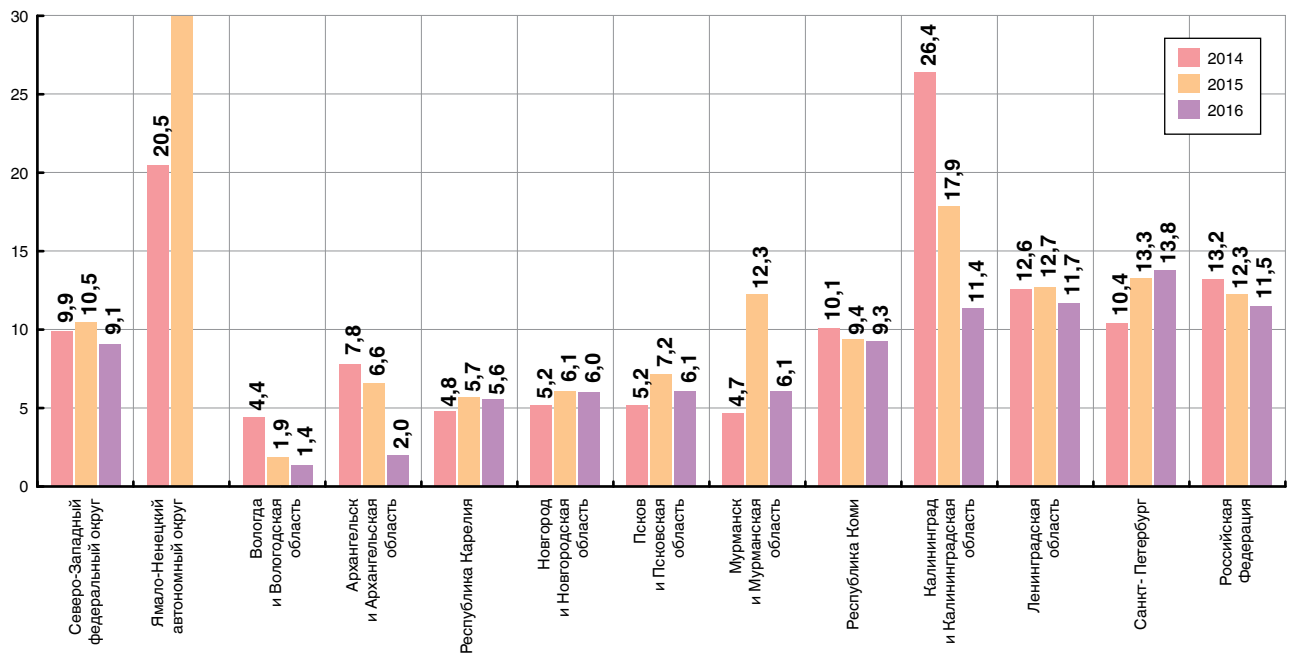


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом детей (0-14 лет) в 2014-2016 гг. (форма 8) в Северо-Западном федеральном округе (на 100 тыс. детского населения)

Fig. 2. Tuberculosis incidence among children (0-14 years old) in 2014-2016 (Form no. 8) in the North-Western Federal District (per 100,000 children population)

Ведущие фтизиопедиатры России на основании своих исследований совместно со специалистами по лучевой диагностике разработали новые критерии диагностики туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов в детской практике, что отражено в нормативных документах и клинических рекомендациях [1, 18].

Российский тест показал высокую чувствительность (98%) при сплошном исследовании больных

туберкулезом, выявленных в Москве [50], а также в других регионах страны: в Новосибирской [17], Рязанской [6], Пермской [4], Нижегородской [26] областях. Подведение итогов проводится в настоящее время еще во многих регионах России.

Большая работа проведена по изучению информативности тестов в сравнении с иммунологическими методами, признанными в мировой практике, – тестами *in vitro* (T-SPOT.TB и QuantiFERON Gold).

Это сравнение показало совпадение в 90% случаев результатов QuantiFERON Gold и пробы с диаскинтестом у детей, больных туберкулезом, и лиц с ЛТИ [49]. Доказано, что данные тесты по диагностической значимости в 2 раза эффективнее, чем проба Манту с 2 ТЕ PPD-L. Результаты в детской практике подтверждены и у взрослых. Коэффициент Каппа при сопоставлении положительных результатов пробы с диаскинтестом составил: с T-SPOT.TB – 0,85; с QuantiFERON-TB – 0,635, с пробой Манту с 2 ТЕ – 0,299 [52].

Сегодня проба с диаскинтестом является признанным в мировой практике тестом, сопоставимым по своей информативности с тестами, проводимыми *in vitro* [44].

Доказана необходимость применения иммунологических тестов нового поколения в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких, в выявлении туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммуносупрессии [5, 14, 28].

Показано, что чувствительность пробы с диаскинтестом снижается по мере нарастания иммунодефицита (снижение уровня клеток CD4⁺) [9, 15, 25].

IGRA-тесты (T-SPOT.TB и QuantiFERON Gold) рекомендованы ВОЗ для скрининга туберкулезной инфекции в 2014 г. Данные тесты включены в обязательный комплекс обследования в развитых странах мира с высоким и средним уровнем жизни. Сопоставимые с указанными тестами показатели пробы с диаскинтестом доказали возможность и необходимость ее применения для скрининга туберкулеза у детей в России [3, 16, 21, 51].

Интересен опыт применения пробы с диаскинтестом и пробы Манту для скрининга туберкулезной инфекции у детей в Москве. Сплошное исследование детей в возрасте от 0 до 17 лет, выявленных с туберкулезом органов дыхания в 2013-2016 гг. и имевших обе кожные пробы, продемонстрировало,

что если границу положительного результата тестов принять за ≥ 5 мм, то чувствительность тестов одинаковая – 98,3%, но если принять границу ≥ 15 мм, то будет статистически значимое снижение чувствительности для обеих проб: для пробы с диаскинтестом – до 61,5%, для пробы Манту – до 46,3%. Граница 5 мм для пробы с диаскинтестом оптимальна как для чувствительности, так и для специфичности, а для пробы Манту в условиях массовой вакцинации БЦЖ такая граница обладает низкой специфичностью [50].

В условиях массового скрининга туберкулезной инфекции необходимо учитывать рост сопутствующей патологии у детей. Так, доказано, что у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом и ожирением в 50-60% случаев может демонстрироваться положительный результат пробы с диаскинтестом, который не подтверждается данными IGRA-тестов (T-SPOT.TB и QuantiFERON Gold) [11]. Поэтому необходим дифференцированный подход к выбору теста как у детей, так и у взрослых.

Таким образом, за последнее десятилетие произошло усиление позиций по иммунодиагностике туберкулеза за счет разработки и внедрения тестов нового поколения – кожной пробы с диаскинтестом в России и IGRA-тестов (QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB) в странах мира. Благодаря проведенным клиническим исследованиям и результатам клинической практики, проба с диаскинтестом зарекомендовала себя как высокоинформативный тест, сопоставимый с тестами *in vitro*, но обладающий рядом преимуществ: простотой выполнения, низкой стоимостью, возможностью проведения массового скрининга. Данные тесты позволяют не только улучшить выявление туберкулеза при скрининге ЛТИ в условиях объективно необходимой массовой вакцинации БЦЖ, но и получить объективные данные об инфицированности микобактериями туберкулеза детского населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Довгалик И. Ф., Клевно Н. И., Овсянкина Е. С., Мотанова Л. В., Поддубная Л. В., Тюрин И. Е., Чугаев Ю. П., Старшинова А. А., Корнева Н. В., Попкова Г. Г., Долженко Е. Н., Фатыхова Р. Х., Лутинова Е. Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2014; 23.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Долженко Е. Н., Кудлай Д. А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Доктор.Ру. – 2012. – Т. 8, № 76. – С. 27-29.
3. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Сокольская Е. А., Долженко Е. Н., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 4, № 10. – С. 16-22.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dovgalyuk I.F., Klevno N.I., Ovsyankina E.S., Motanova L.V., Poddubnaya L.V., Tyurin I.E., Chugaev Yu.P., Starshinova A.A., Korneva N.V., Popkova G.G., Dolzhenko E.N., Fatykhova R.Kh., Luginova E.F. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Federalnaya Elektronnaya Meditsinskaya Biblioteka Publ., 2014, 23.
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. Topical issues of mass screening of children for tuberculosis under current conditions. *Doktor. Ru*, 2012, vol. 8, no. 76, pp. 27-29. (In Russ.)
3. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2011, vol. 4, no. 10, pp. 16-22. (In Russ.)

4. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 5. - С. 40-41.
5. Белокуров М. А., Старшинова А. А., Журавлев В. Ю., Кирихина Л. Д., Павлова М. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Цинзерлинг В. А., Яблонский П. К. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // Журнал Инфектологии. - 2015. - Т. 7, № 2. - С. 98-104.
6. Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 56-57.
7. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Мол. мед. - 2008. - № 4. - С. 28-34.
8. Киселев В. И., Барановский П. М., Рудых И. В., Шустер А. М., Мартынов В. А., Медников Б. Л., Демин А. В., Александров А. Н., Леви Д. Т., Слогодкая Л. В., Овсянкина Е. С., Медуницын Н. В., Литвинов В. И., Перельман М. И., Пальцев М. А. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Пробл. туб. - М. - 2009. - № 2. - С. 11-17.
9. Клевно Н. И. Чувствительность кожных тестов при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 7. - С. 37-40.
10. Корнева Н. В. Возможности оптимизации диагностики туберкулеза органов дыхания у детей (на примере Северо-Западного региона Российской Федерации): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16. - СПб., 2011. - 24 с.
11. Корнева Н. В., Старшинова А. А., Ананьев С. М., Овчинникова Ю. Э., Довгальук И. Ф. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 6. - С. 14-19.
12. Литвинов В. И., Слогодкая Л. В., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартынов В. А., Демин А. В., Филиппов А. В., Смирнов В. Ю., Стахеева Л. Б. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. - 2009. - № 1. - С. 52-55.
13. Литвинов В. И., Шустер А. М., Медников Б. Л., Слогодкая Л. В. и др. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции. Пособие для врачей. - М., 2009. - 32 с.
14. Манина В. В., Старшинова А. А., Пантелеев А. М. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. - Т. 9, № 4. - С. 16-17.
15. Манина В. В., Старшинова А. А., Пантелеев А. М., Журавлев В. Ю., Якунова О. А., Яблонский П. К. Результаты иммунологических тестов *in vitro* и *in vivo* в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2016. - № 1. - С. 37-42.
16. Моисеева Н. Н., Аксенова В. А., Одинец В. С. Эффективность кожного теста Диаскинтест у детей при массовых осмотрах на туберкулез. Фармакоэкономический анализ // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 2. - С. 45-52.
17. Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Степченко И. М., Кононенко В. Г. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 5. - С. 153-154.
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». М-во здравоохранения РФ. М., 2014. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840>.
19. Руководство по управлению латентной туберкулезной инфекции (ВОЗ, 2014 г.) <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682ru/s21682ru.pdf>.
20. Слогодкая Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность // Туб. и болезни легких. - 2013. - № 5. - С. 39-46.
21. Слогодкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. - 2017. - Т. 20, № 4. - С. 193-199.
22. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Кочетков Я. А., Синчихина О. Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011. - Т. 3, № 2. - С. 20-25.
4. Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reykhardt V.V. Screening in children and adolescents of III, IV and V health groups using a new diagnostic test. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 40-41. (In Russ.)
5. Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu., Kiryukhina L.D., Pavlova M.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Tsinzerling V.A., Yablonskiy P.K. Opportunities of immunological tests in the differential diagnostics of respiratory tuberculosis and sarcoidosis. *Journal Infektologii*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 98-104. (In Russ.)
6. Dolzhenko E.N., Sheykis E.G., Seregina I.V. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Ryzan Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 56-57. (In Russ.)
7. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshev S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Mol. Med.*, 2008, no. 4, pp. 28-34. (In Russ.)
8. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Rudykh I.V., Shuster A.M., Martyanov V.A., Mednikov B.L., Demin A.V., Aleksandrov A.N., Levi D.T., Slogotskaya L.V., Ovsyankina E.S., Medunitsin N.V., Litvinov V.I., Perelman M.I., Paltsev M.A. The clinical trial of new DIASKINTEST skin test for tuberculosis diagnostics. *Probl. Tub.*, Moscow, 2009, no. 2, pp. 11-17. (In Russ.)
9. Klevno N.I. The sensitivity of skin tests in case of tuberculosis in HIV positive children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 7, pp. 37-40. (In Russ.)
10. Korneva N.V. *Vozможности optimizatsii diagnostiki tiberkuleza organov dykhaniya u detey (na primere SeveroZapadnogo regiona Rossiyskoy Federatsii)*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Optimization opportunities for respiratory tuberculosis diagnostics in children (using the example of the North-West Region of the Russian Federation). Synopsis of Cand. Diss.]. 14.01.16, St. Petersburg, 2011, 24 p.
11. Korneva N.V., Starshinova A.A., Ananiev S.M., Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F. Factors predicting the development of active tuberculosis in the children with latent tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 6, pp. 14-19. (In Russ.)
12. Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Smeltsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Demin A.V., Filippov A.V., Smirnov V.Yu., Stakheeva L.B. A new skin test for tuberculous infection diagnostics. *Rossiyskiy Meditsinskiy Journal*, 2009, no. 1, pp. 52-55. (In Russ.)
13. Litvinov V.I., Shuster A.M., Mednikov B.L., Slogotskaya L.V. et al. *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest (allergen tiberkulezny rekombinantny 0.2 mkg v 0.1 ml rasvor dlya vnutrikozhnogo vvedeniya) dlya identifikatsii tiberkuleznoy infektsii. Posobie dlya vrachey*. [Skin testing with Diaskintest (recombinant tuberculous allergen 0.2 mkg in 0.1 ml of solutions for intradermal administration. Doctors' Manual]. Moscow, 2009, 32 p.
14. Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M. Tuberculosis and HIV infection: epidemic situation in Russia and the whole world for the last decade, specific features of detection and diagnostics. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 16-17. (In Russ.)
15. Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M., Zhuravlev V.Yu., Yakunova O.A., Yablonskiy P.K. Results of immunological tests *in vitro* and *in vivo* in the diagnostics of tuberculosis in HIV patients depending on the level of immune suppression. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 1, pp. 37-42. (In Russ.)
16. Moiseeva N.N., Aksenova V.A., Odinet V.S. Efficacy of the skin test of Diaskintest in children within mass screening for tuberculosis. *Pharmacoeconomic analysis. Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 2, pp. 45-52. (In Russ.)
17. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Stepchenko I.M., Kononenko V.G. Epidemiological factors and immunological tests when forming tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 153-154. (In Russ.)
18. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. M-vo Zdravookhraneniya RF Publ., Moscow, 2014, Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840>. (In Russ.)
19. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection (WHO, 2014) <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682ru/s21682ru.pdf>. (In Russ.)
20. Slogotskaya L.V. Skin immunological tests in tuberculosis – past and present times. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 5, pp. 39-46. (In Russ.)
21. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups facing an advanced risk to develop tuberculosis in children population in order to undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Journal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 193-199. (In Russ.)
22. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Kochetkov Ya.A., Sinchikhina O.Yu. Opportunities of the new skin test of Diaskintest in diagnostics of tuberculous infection in children. *Voprosy Diagnostiki v Pediatrii*, 2011, vol. 3, no. 2, pp. 20-25. (In Russ.)

23. Слогодская Л. В., Литвинов В. И., Филиппов А. В., Кочетков Я. А., Сельцовский П. П., Стахеева Л. Б., Шустер А. М., Мартянов В. А., Демин А. В. Чувствительность нового кожного теста (диаскинтеста®) при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туб. и болезни легких. - 2010. - Т. 87, № 1. - С. 10-15.
24. Слогодская Л. В., Овсянкина Е. С., Кочетков Я. А., Стахеева Л. Б. Инфицированность туберкулезом детей и подростков - взгляд через столетие // Туб. и болезни легких. - 2011. - № 3. - С. 21-28.
25. Слогодская Л. И., Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартянов В. А., Кудлай Д. А., Филиппов А. В., Кочетков Я. А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ инфекцией // Пульмонология. - 2011. - № 1. - С. 60-64.
26. Сотнева И. Б., Павлунина А. В. Использование пробы с диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 173.
27. Старшинова А. А., Довгальук И. Ф., Корнева Н. В., Ананьев С. М., Гаврилов П. В., Якунова О. А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 11. - С. 23-29.
28. Старшинова А. А., Пантелеев А. М., Васильева Е. В., Манина В. В., Павлова М. В., Сапожникова Н. В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Журнал Инфектологии. - 2015. - Т. 7, № 3. - С. 126-131.
29. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends. Mol. Med. - 2007. - Vol. 13, № 5. - P. 175-182.
30. Andersen P., Munk M., Pollock J. et al. Specific immune - based diagnosis of tuberculosis // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 1099-1104.
31. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2007. - Vol. 175, № 6. - P. 618-627.
32. Bamford A.R.J., Crook A.M., Clark J.E., Zohreh N., Dixon G., Paton J.Y. et al. Comparison of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: A paediatric TB network study // Archives of Disease in Childhood. - 2010. - Vol. 95, № 3. - P. 180-186.
33. Brock I., Munk M., Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2001. - Vol. 5. - P. 462-467.
34. Bruzzese E., Bocchino M., Assante L.R., Alessio M., Bellofiore B., Bruzzese D. et al. Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low // J. Clin. Microbiol. - 2009. - Vol. 47, № 7. - P. 2355-2357.
35. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence - based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis // Chest. - 2010. - Vol. 137, № 4. - P. 952-968.
36. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 1168-1173.
37. Hausteин T., Ridout D. A., Hartley J. C., Thaker U., Shingadia D., Klein N. J. et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2009. - Vol. 28, № 8. - P. 669-673.
38. Kampmann B., Whittaker E., Williams A., Walters S., Gordon A., Martinez-Alier N. et al. Interferon-γ release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test // Eur. Respir. J. - 2009. - Vol. 33, № 6. - P. 1374-1382.
39. Kobashi Y. Usefulness of QuantiFERON TB-2G, a diagnostic method for latent tuberculosis infection, in a contact investigation of health care workers // Intern. Med. - 2007. - Vol. 46, № 18. - P. 1543-1549.
40. Kobashi Y., Mouri K., Miyashita N., Okimoto N., Matsushima T., Kageoka T. et al. QuantiFERON TB-2G test for patients with active tuberculosis stratified by age groups // Scand. J. Infect. Dis. - 2009. - Vol. 41, № 11-12. - P. 841-846.
41. Legesse M., Ameni G., Mamo G. et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFTGIT) for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis (Mtb) infection in Afar Pastoralists, Ethiopia // BMC Infect. Dis. - 2010. - Vol. 10. - P. 354.
42. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // Ann. Intern. Med. - 2007. - Vol. 146. - P. 340-354.
23. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A., Seltsovskiy P.P., Stakheeva L.B., Shuster A.M., Martyanov V.A., Demin A.V. Sensitivity of the new skin test of Diaskintest for diagnosis of tuberculous infection in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 87, no. 1, pp. 10-15. (In Russ.)
24. Slogotskaya L.V., Ovsyankina E.S., Kochetkov Ya.A., Stakheeva L.B. The incidence of tuberculous infection in children and adolescents - a view over the century. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 3, pp. 21-28. (In Russ.)
25. Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A. Use of the skin test with recombinant tuberculous allergen (Diaskintest®) for diagnostics of tuberculous infection in HIV patients. *Pulmonologiya*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.)
26. Sotneva I.B., Pavlunina A.V. Use of diaskintest for mass screening of children and adolescents in Nizhegorodskaya Region in 2013. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 173. (In Russ.)
27. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Korneva N.V., Ananiev S.M., Gavrilov P.V., Yakunova O.A. Modern opportunities in diagnostics of chest lymph nodes tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 11, pp. 23-29. (In Russ.)
28. Starshinova A.A., Pantelev A.M., Vasilieva E.V., Manina V.V., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V. Use of modern immunological tests in diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Journal Infektologii*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 126-131. (In Russ.)
29. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends. Mol. Med.*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 175-182.
30. Andersen P., Munk M., Pollock J. et al. Specific immune - based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 1099-1104.
31. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 6, pp. 618-627.
32. Bamford A.R.J., Crook A.M., Clark J.E., Zohreh N., Dixon G., Paton J.Y. et al. Comparison of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: A paediatric TB network study. *Archives of Disease in Childhood*, 2010, vol. 95, no. 3, pp. 180-186.
33. Brock I., Munk M., Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 462-467.
34. Bruzzese E., Bocchino M., Assante L.R., Alessio M., Bellofiore B., Bruzzese D. et al. Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 7, pp. 2355-2357.
35. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence - based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 4, pp. 952-968.
36. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*, 2003, vol. 361, pp. 1168-1173.
37. Hausteин T., Ridout D. A., Hartley J.C., Thaker U., Shingadia D., Klein N.J. et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009, vol. 28, no. 8, pp. 669-673.
38. Kampmann B., Whittaker E., Williams A., Walters S., Gordon A., Martinez-Alier N. et al. Interferon-γ release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, no. 6, pp. 1374-1382.
39. Kobashi Y. Usefulness of QuantiFERON TB-2G, a diagnostic method for latent tuberculosis infection, in a contact investigation of health care workers. *Intern. Med.*, 2007, vol. 46, no. 18, pp. 1543-1549.
40. Kobashi Y., Mouri K., Miyashita N., Okimoto N., Matsushima T., Kageoka T. et al. QuantiFERON TB-2G test for patients with active tuberculosis stratified by age groups. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2009, vol. 41, no. 11-12, pp. 841-846.
41. Legesse M., Ameni G., Mamo G. et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFTGIT) for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis (Mtb) infection in Afar Pastoralists, Ethiopia. *BMC Infect. Dis.*, 2010, vol. 10, pp. 354.
42. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, pp. 340-354.

43. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2004. - Vol. 170. - P. 59-64.
44. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress // *Eur. Respir. J.* - 2016. - № 47. - P. 704-706.
45. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infections; an update // *Ann. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 149. - P. 177-184.
46. Seyhan E. C. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients // *Transpl. Infect. Dis.* - 2010. - Vol. 12, № 2. - P. 98-105.
47. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Respir. J.* - 2015. - Vol. 46, № S59. C. PA4524.
48. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 42. - S57.
49. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. A. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB // *Paediatric Respir. Reviews.* - 2013. - Vol. 14, № 2. - P. S65.
50. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // *PLoS ONE.* - 2018. - Vol. 13, № 12. - P. e0208705.
51. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Nikitina G., Seltsovsky P., Kudlay D., Nikolenko N. Screening for tuberculosis (TB) in children and adolescents using a skin test containing recombinant proteins CFP10-ESAT6 // *Paediatric Respiratory Reviews: Papers and Abstracts of the 13-th International Congress on Pediatric Pulmonology 2015 (CIPP 2015).* - 2015. URL: <http://www.elsevier.com/locate/prrv>.
52. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Pantelev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection // *Internat. J. Mycobacteriology.* - 2018. - № 7 (1). - P. R32-R39.
53. Stavri H., Ene L., Popa G. L., Duiculescu D., Murgoci G., Marica C. et al. Comparison of tuberculin skin test with a whole-blood interferon gamma assay and ELISA, in HIV positive children and adolescents with TB // *Rouman. Arch. Microbiol. Immunol.* - 2009. - Vol. 68, № 1. - P. 14-19.
54. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. - Geneva: WHO, 2019; 265.
43. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, pp. 59-64.
44. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. *Eur. Respir. J.*, 2016, no. 47, pp. 704-706.
45. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infections; an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, pp. 177-184.
46. Seyhan E. C. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Transpl. Infect. Dis.*, 2010, vol. 12, no. 2, pp. 98-105.
47. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59, pp. PA4524.
48. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, - S57.
49. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB. *Paediatric Respir. Reviews*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.
50. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 12, pp. e0208705.
51. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Nikitina G., Seltsovsky P., Kudlay D., Nikolenko N. Screening for tuberculosis (TB) in children and adolescents using a skin test containing recombinant proteins CFP10-ESAT6. *Paediatric Respiratory Reviews: Papers and Abstracts of the 13-th International Congress on Pediatric Pulmonology 2015 (CIPP 2015)*. 2015, Available: <http://www.elsevier.com/locate/prrv>.
52. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Pantelev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P.A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Internat. J. Mycobacteriology*, 2018, no. 7 (1), pp. R32-R39.
53. Stavri H., Ene L., Popa G. L., Duiculescu D., Murgoci G., Marica C. et al. Comparison of tuberculin skin test with a whole-blood interferon gamma assay and ELISA, in HIV positive children and adolescents with TB. *Rouman. Arch. Microbiol. Immunol.*, 2009, vol. 68, no. 1, pp. 14-19.
54. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. Geneva, WHO, 2019, 265.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Старшинова Анна Андреевна

Санкт-Петербургский государственный университет,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Довгалоук Ирина Федоровна

доктор медицинских наук, профессор, ведущий
научный сотрудник, руководитель направления
«фтизиопедиатрия».
Тел.: 8 (812) 297-22-63.
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (812) 775-75-50.
E-mail: director@spbniif.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Anna A. Starshinova

St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
7-9, Universitetskaya Nab., St. Petersburg, 199034.
Email: starshinova_777@mail.ru

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,
2-4, Ligovskiy Ave.,
St. Petersburg, 191036.

Irina F. Dovgalyuk

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher,
Head of Phthiopediatrics Direction.
Phone: +7 (812) 297-22-63.
Email: prdovgaluk@mail.ru

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (812) 775-75-50.
Email: director@spbniif.ru

Поступила 02.03.2019

Submitted as of 02.03.2019

МАТЕРИАЛЫ

XI съезда фтизиатров России

30 мая – 1 июня 2019 г., г. Владикавказ

MATERIALS

The XIth Conference of Phthisiologists of Russia

May 30 - June 1, 2019, Vladikavkaz



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-66-67

СТРУКТУРА ЦИТОПЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Барышникова Д. В.¹, Пузырева Л. В.^{1,2}, Мордык А. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

²БУЗОО «Инфекционная клиническая больница им. Д. М. Далматова», г. Омск, РФ

STRUCTURE OF CYTOPENIA IN HIV PATIENTS

Baryshnikova D. V.¹, Puzyreva L. V.^{1,2}, Mordyk A. V.¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Dalmatov Clinical Hospital of Infectious Diseases, Omsk, Russia

Цель исследования: оценка структуры цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы клинические случаи ВИЧ-инфекции у пациентов с наличием в клиническом анализе признаков угнетения кроветворения. Таких было 110 человек среди проходивших стационарное лечение в БУЗОО «ИКБ № 1 им. Д. М. Далматова» (г. Омск). Всем пациентам проводились общеклинические и лабораторные исследования (развернутый анализ крови, иммунограмма с оценкой уровня CD4 и вирусной нагрузки). Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistika 12.0.

Результаты. Из 110 пациентов с ВИЧ-инфекций 2Б стадия была у 4 (3,6%), 2В – у 8 (7,3%), 3-я стадия – у 13 (11,8%), 4А стадия – у 26 (23,6%), 4Б стадия – у 27 (24,5%), 4В стадия – у 32 (29,1%) пациентов. Минимальный уровень CD4⁺-клеток – 6 кл/мкл, максимальный – 697 кл/мкл, медиана значений – 291 кл/мкл.

У всех пациентов имелось угнетение хотя бы одного кроветворного ростка. У 8/110 (2,3%) отмечалось уменьшение только уровня эритроцитов с минимальным значением показателей, равным $2,26 \times 10^{12}/л$, и максимальным – $3,45 \times 10^{12}/л$, при этом наименьшее значение гемоглобина было 62 г/л.

Лейкопения наблюдалась у 4/110 (3,6%) человек, с наименьшим числом лейкоцитов $2,6 \times 10^9/л$, самый высокий показатель был равен $3,45 \times 10^9/л$.

Изолированная тромбоцитопения была у 55/110 (50,0%) больных. Наибольшее количество тромбоцитов составляло $112 \times 10^9/л$, наименьшее – $9 \times 10^9/л$.

У пациентов с анемией или тромбоцитопенией была 2, 3 и 4-я стадия ВИЧ-инфекции. В группе с лейкопенией все пациенты имели 4-ю стадию заболевания. Из всех пациентов с изолированным угнетением кроветворения одной линии наименьший уровень CD4⁺ составил 15 кл/мкл у пациента с тромбоцитопенией.

Снижение уровня эритроцитов и тромбоцитов одновременно отмечалось у 21/110 (19,9%) пациента. Все имели 4-ю (А, Б, В) стадию ВИЧ-инфекции. По данным иммунограмм, количество CD4⁺-клеток колебалось от 697 до 29 кл/мкл. Минимальное количество эритроцитов у этих пациентов составляло $1,76 \times 10^{12}/л$, а максимальное – $3,4 \times 10^{12}/л$. Снижение уровня гемоглобина отмечено до 50 г/л, максимальное значение этого показателя составило 120 г/л. Уровень тромбоцитов снижался до $7 \times 10^9/л$, самые высокие показатели зарегистрированы на уровне $123 \times 10^9/л$.

Двухлинейная цитопения в виде снижения уровня лейкоцитов и эритроцитов выявлена у 9/110 (8,2%) человек. Минимальное количество эритроцитов составило $1,8 \times 10^{12}/л$ с гемоглобином 60 г/л, максимальное значение эритроцитов – $3,15 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – 91 г/л. Наименьшее и наибольшее значение лейкопении было $0,73 \times 10^9/л$

и $3,68 \times 10^9$ /л соответственно. Все больные имели 4А, 4Б и 4В стадии ВИЧ-инфекции с уровнем CD4⁺-клеток от 67 до 675 в мкл.

Угнетение одновременно продукции лейкоцитов и тромбоцитов выявлено у 13/110 (11,8%) человек. Наибольшее количество лейкоцитов составило $3,5 \times 10^9$ /л, наименьшее – $0,6 \times 10^9$ /л, а снижение тромбоцитов составило от 5 до 112×10^9 /л. Среди этих пациентов у 3 диагностирована 2В стадия ВИЧ-инфекции, у 10 – 4А, 4Б и 4В стадии. При анализе иммунограмм количество CD4⁺-клеток было максимальное 690 кл/мкл, минимальное – 3 кл/мкл.

Заключение. У пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее часто встречаемым видом угнетения кро-

ветворения являлась тромбоцитопения (у 50%). Среди двухлинейных цитопений наиболее частым оказалось сочетание эритроцитопении и тромбоцитопении (19,9%). Реже других выявлялась изолированная лейкопения (3,6%). Все пациенты с двухлинейными цитопениями имели 4-ю стадию ВИЧ-инфекции. По данным иммунограмм, количество CD4⁺-клеток значительно снижено у пациентов с депрессией кроветворения по двум линиям. Наименьшее число CD4⁺-клеток выявлено у пациента с лейкоцитопенией и тромбоцитопенией (3 кл/мкл).

Барышникова Дарья Владимировна
(Daria V. Baryshnikova)
E-mail: dashenkabar@mail.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-67-68

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Бобырева М. Г., Белов С. А., Суднищников В. В., Пименов Н. А., Пятанова А. Н.

ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Владивосток, РФ

ANALYSIS OF FEASIBILITY OF SURGICAL TREATMENT IN FIBROUS CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN PRIMORSKIY REGION

Bobyreva M. G., Belov S. A., Sudnischikov V. V., Pimenov N. A., Pyatanova A. N.

Primorskiy Regional Clinical TB Dispensary, Vladivostok, Russia

Цель исследования: проанализировать возможности хирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких в Приморском крае.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки отобраны 228 историй болезни пациентов, прооперированных по поводу ФКТ в Приморском краевом противотуберкулезном диспансере за 3 года (2014-2016 гг.). Проведен анализ этих историй болезни, журналов хирургических консультаций и отбора на оперативное лечение больных на территориях Приморского края.

Результаты. За 3 года (2014-2016 гг.) в ГБУЗ «ПКПД» проведено оперативное лечение 228 пациентов с диагнозом «ФКТ легких». За этот же период во всем Дальневосточном федеральном округе, включающем Приморский край и еще 8 территорий, прооперировано 438 таких пациентов, то есть 52,1% (228/438) всех прооперированных пациентов Дальневосточного федерального округа было прооперировано в Приморском крае.

Как показал анализ (таблица), число больных ФКТ в Приморском крае за исследуемые 3 года несколько снизилось. Охват консультациями хирургов в 2014 и 2015 г. был высоким (не менее 80%), но в

2016 г. снизился до 67%. Обращает на себя внимание, что возможность проведения хирургического лечения у этих контингентов больных колебалась от 17,1 до 24,0%, по оценке консультирующих хирургов.

Невозможность провести оперативное лечение больным ФКТ легких была обусловлена следующими причинами: 1) в среднем у 30% – большая распространенность деструктивного специфического процесса, часто тотальное поражение обоих легких; 2) в среднем у 7% – выраженный пневмосклероз, эмфизема легких, дыхательная недостаточность, снижение индекса вентиляции ниже 720, нарушение функции легких: FEV-1 менее 1,5 и 2,0 л при планировании лобэктомии и пневмонэктомии соответственно; 3) в среднем у 8% – легочно-сердечная недостаточность III-IV степени (классификация NYHA); 4) в среднем у 6% снижение индекса массы тела ниже 16 (кахексия); 5) в среднем у 10% – декомпенсированные сопутствующие заболевания; 6) в среднем у 4% – туберкулез крупного бронха; 7) в среднем у 18% – постоянное нахождение под воздействием алкоголя или психоактивных веществ; 8) в среднем у 12% – уклонение от лечения, в том числе и от оперативного; 9) в среднем у 5% – отказ пациента от оперативного лечения.

Таблица. Сведения о больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в Приморском крае

Table. Data of fibrous cavernous tuberculosis patients in Primorskiy Region

Показатели	2014 г., абс. (%)	2015 г., абс. (%)	2016 г., абс. (%)
Число больных с ФКТ в Приморском крае, состоявших на диспансерном учете	993	962	970
Число больных с ФКТ, проконсультированных торакальным хирургом	796 (80%)	865 (89%)	650 (67%)
Число больных, которым показано оперативное лечение (среди проконсультированных хирургом)	154/796 (19,3%)	148/865 (17,1%)	156/650 (24,0%)
Число прооперированных больных с ФКТ:			
- от числа отобранных торакальным хирургом	62/154 (40,3%)	77/148 (52,0%)	89/156 (57,1%)
- от числа состоящих на учете в ПТД	62/993 (6,2%)	77/962 (8,0%)	89/970 (9,2%)

Среди отобранных для хирургического лечения каждый год было прооперировано только от 40,3 до 57,1%. Причины того, что пациенты не прооперированы, были следующими: 1) в среднем 42% – злостное нарушение больничного режима, постоянное употребление алкоголя и психоактивных веществ в условиях хирургического отделения; 2) в среднем 42% – низкая степень комплаентности; 3) в среднем 8% – выявление при дообследовании противопоказаний к операции; 4) в среднем 10% – обострение специфического процесса, выявленное при госпитализации для операции.

Заключение. Среди больных, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере (ПТД) по поводу ФКТ легких в Приморском крае, хирургиче-

ское лечение было показано, согласно заключению торакального хирурга, в среднем 20,1%. Но учитывая очень сложный контингент пациентов в социальном и медицинском аспектах, ежегодно удалось прооперировать только 49,8% из числа отобранных торакальным хирургом, что составило в среднем 7,8% от числа больных ФКТ, находившихся на учете в ПТД. Основными причинами, препятствующими проведению оперативного лечения, являлись: распространенность специфического процесса, постоянное употребление алкоголя и психоактивных веществ, уклонение от лечения.

*Бобырева Марина Геннадиевна
(Marina G. Bobyрева)
E-mail: doc.bobyрева@mail.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-68-69

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ СОЧЕТАНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА

Быхалов Л. С.¹, Смирнов А. В.^{1,2}, Соснин Д. С.¹, Ибраимова Д. И.¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Волгоград, РФ

²ГБУ «Волгоградский научный медицинский центр», г. Волгоград, РФ

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PERIPHERAL LYMPH NODES IN CONCURRENT HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS

Bykhalov L. S.¹, Smirnov A. V.^{1,2}, Sosnin D. S.¹, Ibraimova D. I.¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Volgograd Research Medical Center, Volgograd, Russia

Цель исследования: охарактеризовать морфометрические изменения периферических лимфатических узлов у больных при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза при разной выраженности иммунодефицита.

Материалы и методы. Исследовали периферические лимфатические узлы, взятые при аутопсийных случаях ($n = 133$) сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Забор аутопсийного материала проводили в ранние сроки после смерти больного (до 6 ч), после извлечения периферические лимфатические

узлы фиксировались в 10%-ном растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24-48 ч при комнатной температуре, обрабатывались по стандартной методике с дальнейшим обезвоживанием в батарее спиртов с изготовлением парафиновых блоков. Из парафиновых блоков изготавливали препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, фотопротоколирование осуществляли с использованием светового микроскопа «CarlZeiss» (Германия) со встроенной цифровой камерой. Морфометрический анализ проводили с использова-

нием программы Zen PRO Image Analysis. Относительную площадь герминативных центров, Т-зон, В-зон лимфатических фолликулов вычисляли по формуле – суммарная площадь измеренных объектов, отнесенная к площади тестовой системы. Статистическую обработку выполняли с использованием стандартного пакета программы Microsoft Office Excel 2013, полученные непараметрические данные обрабатывали в программе Statistica 10.0, разработанной для медико-биологических исследований, с вычислением критерия Краскела – Уоллиса, за величину уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Волгоградской области, проект «Прогностическая модель медико-социальной реабилитации больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (на примере Волгоградской области) № 17-16-34026.

Результаты. По данным этого исследования, туберкулез периферических лимфатических узлов имел место у 47% больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза, что обусловлено лимфогенной диссеминацией микобактерий туберкулеза и является ключевым механизмом развития генерализованных форм туберкулеза при ВИЧ-инфекции.

У больных генерализованным туберкулезом при снижении количества CD4-лимфоцитов до 200 кл/мкл в периферической крови часто отмечались гиперплазия лимфатических узлов шейной и паховой групп и увеличение размеров лимфатических узлов. Макроскопически чаще обнаруживались увеличенные лимфоузлы с изменением цвета в виде багровых гроздей с синюшным оттенком. При световой микроскопии отмечались явления полнокровия синусов, явления пролиферации и набухания ретикулярных и эндотелиальных клеток.

В синусах отмечено скопление большого количества макрофагов. В незначительном количестве обнаруживались клетки Пирогова – Лангханса, выявлялись участки казеозного некроза с опустошением лимфоидных узелков и герминативных центров, отмечалась атрофия Т-зон с гиперплазией В-зон лимфоидной ткани.

При снижении количества CD4-лимфоцитов от 200 до 100 кл/мкл в периферической крови из клинических проявлений туберкулеза были клинически чаще абсцессы и индуративные процессы в лимфатических узлах. Микроскопически это были экссудативные неспецифические реакции с преобладанием нейтрофилов и незрелых макрофагов с изменением архитектоники лимфатических узлов в виде инволюции и атрофии герминативных центров на фоне стертых границ коркового и мозгового вещества, а также наблюдались явления нарушения кровообращения в виде полнокровия преимущественно в корковом веществе.

При снижении количества CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл в периферической крови клинически чаще выявлялись свищевые формы туберкулеза периферических лимфатических узлов. Отмечалась тенденция к увеличению площади фокусов казеозного некроза. Микроскопически наблюдались массивные участки казеозного некроза на фоне полного опустошения лимфоидных узелков и герминативных центров, в которых отмечались выраженные явления гиалиноза, склеротические изменения с полным исчезновением лимфоцитов с появлением скоплений большого количества макрофагов в синусах и пульпе и наличием большого количества плазматических клеток.

Морфометрические параметры лимфатических узлов шейной группы представлены в таблице.

Таблица. Морфометрические параметры лимфатических узлов шейной группы

Table. Morphometric parameters of neck lymph nodes

Морфометрический параметр	CD4 ⁺ > 200 кл/мкл (n = 38)	CD4 ⁺ 200-100 кл/мкл (n = 42)	CD4 ⁺ < 100 кл/мкл (n = 53)
Площадь герминативных центров	4,3 ± 0,7*	3,9 ± 0,5	3,2 ± 0,8*
Площадь Т-зон лимфоидной ткани	2,7 ± 0,6*	2,1 ± 0,4*	1,8 ± 0,4*
Площадь В-зон лимфоидной ткани	8,8 ± 1,1*	11,2 ± 1,2*	9,8 ± 1,1

Заключение. При морфометрическом исследовании периферических лимфатических узлов умерших пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции при нарастании лабораторного иммунодефицита отмечалось снижение относительных параметров площади герминативных центров, площади Т-зон лимфоидной ткани фол-

ликулов и увеличение относительной площади В-зон, что свидетельствует о нарушении созревания и дифференцировки различных лимфоидных клеток.

Быхалов Л. С.

(Bykhalov L. S.)

E-mail: leonby-vgd@yandex.ru



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЭКСТРАТОРАКАЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

Вышеславцев В. В., Уртенев Р. Х., Тарасенко Л. Ю.

ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

EPIDEMIOLOGY OF EXTRATHORACIC TUBERCULOSIS IN STAVROPOL REGION

Vysheslavtsev V. V., Urtenov R. Kh., Tarasenko L. Yu.

Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

Цель исследования: изучить уровень и структуру заболеваемости экстраторакальными формами туберкулеза в Ставропольском крае с 2000 по 2018 г.

Материалы и методы. Выполнен анализ основных эпидемиологических показателей внелегочных форм туберкулеза с 2000 по 2018 г.

Результаты: соотношение находящихся в 2018 г. на диспансерном учете лиц с легочным и внелегочным туберкулезом (ВЛТ) в Ставропольском крае 16,6/1. Общее число больных с активными формами ВЛТ составляет 234 человека.

Проведен анализ основных эпидемиологических показателей по ВЛТ с 2000 по 2018 г. На фоне снижения заболеваемости туберкулезом органов дыхания с 55,2 (2000 г.) до 25,6 (2018 г.) на 100 тыс. населения отмечается и снижение показателя заболеваемости ВЛТ с 6,0 (2000 г.) до 3,2 (2018 г.) на 100 тыс. населения. Распространенность ВЛТ также снижалась с 32,1 до 8,4 на 100 тыс. населения. Снижение заболеваемости по отдельным локализациям было неравномерным. Наиболее выраженным было уменьшение заболеваемости абдоминальным и кожным туберкулезом. При этом заболеваемость урогенитальным туберкулезом сохранялась на высоком уровне, что обусловлено вне-

дрением новых методов диагностики и активными мероприятиями по своевременному выявлению больных. В итоге в Ставропольском крае в 2018 г. в структуре впервые выявленных случаев ВЛТ на первом месте находится туберкулез мочеполовой системы – 41,8%, затем туберкулез глаз – 28,6%, далее туберкулез костно-суставной системы – 22,0%, периферических лимфоузлов – 5,5%, кожи – 1,1%, абдоминальный – 0,1%. В возрастной структуре дети в возрасте 0-14 лет составили 0,2%, в возрасте 15-17 лет – 0. Существующее положение позволяет говорить о стабилизации заболеваемости экстраторакальными формами туберкулеза в Ставропольском крае. Однако в связи с особенностями патогенеза, трудностями диагностики у 36,8% выявленных пациентов имеются уже осложненные формы ВЛТ и, как следствие, высок процент инвалидизации больных (19,3%).

Заключение. Сохраняется актуальность своевременного выявления ВЛТ из-за высокой частоты осложненных форм и высокого процента инвалидизации.

*Уртенев Руслан Халитович
(Ruslan Kh. Urtenov)
E-mail: otbut@yandex.ru*



ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРИОДИЧЕСКИХ РЕНТГЕНОБСЛЕДОВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД

Гельберг И. С.¹, Лещук Т. Ю.²

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

УО «Гродненский государственный медицинский колледж», г. Гродно, Беларусь

EXPEDIENCY OF PERIODIC X-RAY EXAMINATIONS OF THE POPULATION IN THE CURRENT PERIOD

Gelberg I. S.¹, Leschuk T. Yu.²

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Grodno State Medical College, Grodno, Belarus

В настоящее время во многих странах, в том числе в Беларуси, как и в России, прослеживается

отчетливая тенденция к улучшению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. Так,

в 2018 г. заболеваемость с учетом рецидивов в Беларуси снизилась с 52,6 (2008 г.) до 24,3 на 100 тыс. населения. В этих условиях высказывается мнение о целесообразности сокращения периодических рентгенологических обследований (ПРО) органов грудной клетки, которые до настоящего времени широко применяются в республике у обязательных и угрожаемых контингентов. Во многих странах мира выявление туберкулеза осуществляется путем бактериоскопии мокроты у лиц с наличием симптомов, подозрительных в отношении туберкулеза.

Цель работы: определить значение ПРО в своевременном выявлении больных туберкулезом – бактериовыделителей.

Материал и методы. Оценивались результаты обследования пациентов, находившихся на лечении в клинике Гродненского областного противотуберкулезного диспансера в 2013-2018 гг., всего 539 человек. В 1-ю группу включено 247 лиц, находившихся на стационарном лечении по поводу активного туберкулеза органов дыхания, во 2-ю группу – 134 пациента с установленным бактериовыделением, в 3-ю группу – 158 пациентов, поступивших в отделение для пациентов с ограниченным туберкулезом без бактериовыделения.

Во всех группах преобладали мужчины (до 78%) трудоспособного возраста (87,9%). У всех пациентов проводилось исследование материала (мокрота, индуцированная мокрота, промывные воды трахеи и бронхоальвеолярный смыв) на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) и микобактерий туберкулеза (МБТ). Использовались методы бактериоскопии с окраской препаратов по Цилю – Нильсену в модификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посевы на жидкую (в системе Вастес), плотную (Левенштейна – Йенсена) питательные среды. С 2015 г. широко применяется молекулярно-генетический метод (Gene Xpert).

Результаты. Из 247 пациентов (1-я группа) у 188 (76,1%) туберкулез был выявлен при ПРО, у 45 (18,2%) – после обращения с жалобами на заболевания органов дыхания и у 14 (5,7%) – при бактериоскопии мокроты, проведенной согласно существующим инструкциям при наличии клинических проявлений, подозрительных на туберкулез. Бактериовыделение после обследования различными методами обнаружено у 110 пациентов, из них 79 (71,8%) были выявлены при ПРО.

Во 2-й группе из 134 бактериовыделителей впервые выявленных пациентов было 95 (70,9%), повторно леченных – 39 (29,1%). У 47 (35,1%) сохранялась лекарственная чувствительность МБТ, у 3 (2,2%) была монорезистентность МБТ к H, у 80 (59,7%) – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) (РУ) МБТ. Из них были выявлены 83/134 (61,9%) пациента при ПРО, 41/134 (30,6%) – обратился с жалобами и 10 (7,5%) – по результатам бактериоскопии мокроты.

В 3-й группе (158 человек) 156 (98,7%) ранее туберкулезом не болели, были выявлены при ПРО, жалоб на момент выявления у них не было. Большинство не выделяли мокроту. При дообследовании в стационаре частота бактериовыделения в этой группе оказалась неожиданно высокой – у 72/158 (45,6%). При бактериоскопии мокроты КУМ были обнаружены только у 9/72 (12,5%) человек, у остальных МБТ выявлены методом посева, МЛУ МБТ обнаружена у 28/72 (38,9%), из них у 2 была широкая лекарственная устойчивость МБТ.

Таким образом, из общего числа бактериовыделителей (316) при ПРО туберкулез был выявлен у 234 (74,05%) человек. Все они не обращались к врачам и не подлежали обследованию на туберкулез (исследование мокроты на МБТ и тест на лекарственную чувствительность) согласно рекомендациям ВОЗ.

Следует отметить, что в настоящее время при использовании цифровой аппаратуры значительно снижаются финансовые затраты на проведение скрининговых обследований. Не менее важным является резкое снижение уровня облучения пациента. Так, аппарат «Пульмоскан 760» (Беларусь), который в настоящее время используется для ПРО в Белоруссии, имеет лучевую нагрузку на одно исследование 0,015 мЗв, что в 33,3 раза меньше, чем более ранние флюорографы – 0,5 мЗв. Обследование стало практически безвредно.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что раннее выявление больных-бактериовыделителей возможно только при широком использовании ПРО, оборудование для которого в настоящее время стало недорогим, безопасным, к тому же ПРО позволяют, кроме туберкулеза, своевременно выявлять ряд заболеваний: онкопатологию, саркоидоз и др. Сокращение объема ПРО, по нашему мнению, нецелесообразно.

Гельберг И. С. (Gelberg I. S.)



ЧАСТОТА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ-ФЕРМЕНТОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА БИОТРАНСФОРМАЦИЮ КСЕНОБИОТИКОВ

Казаков А. В., Можокина Г. Н., Клевно Н. И., Смердин С. В., Пахлавонова А. Д., Сенчихин П. В., Дадашева Х. Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
МЗ РФ, Москва, РФ

FREQUENCY OF HEPATOTOXIC REACTIONS IN NEW PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH GENETIC POLYMORPHISM OF GENE-ENZYMES RESPONSIBLE FOR XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION

Kazakov A. V., Mozhokina G. N., Klevno N. I., Smerdin S. V., Pakhlavonova A. D., Senchikhin P. V., Dadasheva Kh. B.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных туберкулезом является отсутствие возможности соблюдения оптимальных (стандартных) режимов лечения в силу высокой частоты нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП). В настоящее время клинические рекомендации по назначению режимов приема ПТП содержат усредненные параметры фармакокинетики препаратов, что не обеспечивает максимальной эффективности лечения. Наиболее часто при назначении лечения впервые выявленным пациентам с туберкулезом органов дыхания наблюдаются гепатотоксические реакции (ГТР) на ПТП, особенно на рифампицин.

Цель исследования: повысить эффективность и безопасность химиотерапии у больных туберкулезом, используя генотипические характеристики пациента, полученные при молекулярно-генетических методах исследования.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 78 человек (38 мужчин и 40 женщин). 50 пациентов в возрасте 25-65 лет и 28 детей и подростков в возрасте 5-16 лет. Больным в схеме химиотерапии назначали изониазид, рифампицин и пиперазинид. ГТР регистрировали при наличии клинических проявлений (тошнота, рвота) и/или изменении уровня АлАТ и АсАТ более чем на 2 нормальных интервала. Такие реакции наблюдались у 23/78 (29,5%) пациентов: во взрослой группе – у 17/50 (34,0%), у детей и подростков – 6/28 (21,4%).

Статистически значимой разницы в частоте проявления ГТР между возрастными и гендерными категориями пациентов не выявлено. 14/23 (60,8%) больных имели ГТР в виде повышения АлАТ и АсАТ, а 9/23 (38,2%) пациентов – в дополнение к этому и клинические проявления.

При развитии ГТР гепатопротективную терапию назначали всем пациентам.

Для проведения лабораторных исследований брали цельную кровь, проводились выделение геномной ДНК пациента и постановка полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

У включенных в исследование пациентов в качестве возможных предикторов развития ГТР рассматривалось наличие генотипов, относящихся к генам: *rs1801279*, *rs1799931*, *rs1799930*, *rs1799929*, *rs1801280*, *rs1208*, *rs1041983*, *rs1045642*, *rs74837985*.

Для прогнозирования развития гепатотоксичности при применении ПТП в зависимости от наличия или отсутствия в геноме пациента определенных генотипов использовался метод логистического регрессионного анализа. Проводилось построение моделей логистической регрессии с поочередным включением каждого предиктора. Построение логистической регрессионной модели осуществляли методом пошагового включения прогностических факторов с оценкой коэффициента детерминации R^2 , показывающего долю влияния каждого из предикторов модели на дисперсию зависимой переменной. Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$ гипотеза о незначимости модели отвергалась. Чувствительность и специфичность предикторов оценивали при помощи ROC-анализа. Количественную интерпретацию результатов проводили по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

Результаты. У большинства 15/23 (65,2%) пациентов ГТР носили обратимый характер, однако у 8/23 (34,8%) из них потребовалась отмена рифампицина.

При проведении логистического регрессионного анализа получены 2 статистически значимые модели. Первая модель отражает ассоциированность генотипа AA гена *rs1799931* и генотипов AA и AG (аллеля A) гена *rs1799930* с

проявлениями гепатотоксичности ПТП, коэффициент детерминации $R^2 = 0,144$, $AUC = 0,685 \pm 0,064$ (95%-ный ДИ 0,560-0,811), $p = 0,008$. Вторая модель отражает связь проявления гепатотоксичности ПТП с генотипами ТТ и СТ (аллеля Т) гена *rs1041983*, $R^2 = 0,109$, $AUC = 0,655 \pm 0,063$ (95%-ный ДИ 0,532-0,779), $p = 0,026$.

Заключение. ГТР у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания чаще всего развиваются на рифампицин и носят обратимый

характер. Наличие генотипа АА гена *rs1799931* и генотипов АА и АГ (аллеля А) гена *rs1799930*, а также присутствие генотипов ТТ или СТ (аллеля Т) гена *rs1041983*, определяющие активность фермента NAT2, статистически значимо увеличивают риск развития ГТР при приеме ПТП у больных туберкулезом легких.

Казakov Алексей Владимирович

(Aleksey V. Kazakov)

E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-73-74

НОВЫЙ ВЕКТОР В ПРЕПОДАВАНИИ ФТИЗИАТРИИ СТУДЕНТАМ-ПЕДИАТРАМ

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

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

A NEW VECTOR IN TEACHING PHTHYSIOLOGY TO PEDIATRICIAN STUDENTS

Lozovskaya M. E., Vasilieva E. B., Klochkova L. V., Yarovaya Yu. A., Stepanov G. A.

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Цель исследования: провести анализ новых методов интерактивного преподавания дисциплины «фтизиатрия» студентам, обучающимся по специальности «педиатрия» во ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ» Минздрава России; разработать рекомендации по применению наиболее востребованных из них.

Материалы и методы. Проанализированы методы и технологии, применяемые в преподавании фтизиатрии на кафедре фтизиатрии СПб ГПМУ на протяжении последних трех лет (2016-2018 гг.) с использованием интерактивного подхода. Изучены динамика успеваемости студентов и результаты их анкетирования, определен рейтинг тематических занятий.

Результаты. В течение последнего десятилетия происходит модернизация российского высшего образования, которая заключается в переходе от учебно-образовательного к научно-образовательному процессу и подразумевает не усвоение студентами готовых знаний, а овладение методами познания. При этом основной задачей становится формирование у студентов самостоятельности и творческой активности, что требует применения методов и технологий обучения, адекватных компетентностному подходу к подготовке специалистов. Именно компетентностный подход является механизмом приведения педиатрического образования в соответствие с требованиями современности. С целью развития у студентов общекультурных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций

на кафедре фтизиатрии СПб ГПМУ применяются следующие методы активного обучения: учебно-исследовательская работа студентов, научно-исследовательская работа студентов, проблемное обучение (проблемные семинары, лекции, семинары, дискуссии, мозговой штурм), интерактивные лекции, ролевые игры, игровые педагогические упражнения. Последние включают несколько видов технологий, в 2016-2018 гг. внедрены упражнения «алгоритм», «гlossарий» и др.

Обращение к методу «алгоритм» связано с необходимостью овладения будущими врачами-педиатрами основными нормативными документами, регламентирующими их деятельность по туберкулезу. Это важно при работе в медицинских организациях различного уровня, особенно на уровне первичной врачебной медико-санитарной помощи. Медицинский алгоритм в клинической медицине – пошаговый протокол для решения задач врачебной практики, в настоящее время вытекающий из приказов, санитарных правил и федеральных клинических рекомендаций. Для того чтобы сделать самостоятельную работу студентов по овладению этой медицинской информацией творческой, увлекательной и современной, предлагаем им составление графических алгоритмов (блок-схем) с использованием компьютерной программы «Дракон-конструктор». Алгоритмический язык ДРАКОН (Дружелюбный Русский Алгоритмический язык, Который Обеспечивает Наглядность) используется в технике, биологии, медицине и образовании. Преимуществом

этого языка является то, что схемы легко рисовать и понимать, они очень наглядны. «DRAKON Editor Web» автоматически построит структуру диаграммы, автор лишь должен подсказать, что нужно нарисовать. Студентам нравится, что при выполнении задания используются современные цифровые технологии. Примеры алгоритмов составленных студентами: «Диагностика туберкулеза органов дыхания у детей», «Диагностика туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях муниципального уровня», «Обследование больного туберкулезом перед началом химиотерапии», «Выбор режима химиотерапии туберкулеза у детей» и др. Анализ показал, что составление медицинских алгоритмов на языке ДРАКОН способствует развитию у студентов всех групп компетенций: общекультурных, общепрофессиональных, профессиональных.

Поводом для внедрения педагогической технологии «гlossарий» послужила констатация того, что студенты выпускного курса плохо владеют профессиональной устной речью, это снижает уровень их ответа на экзамене, при аккредитации, а в дальнейшем коммуникативную компетенцию при практической деятельности. В связи с этим на кафедре начали вести электронный «Гlossарий по фтизиатрии» – словарь узкоспециализированных терминов с толкованием, иногда переводом на другой язык, комментариями и примерами. Студенты выполняют следующие виды заданий с использованием технологии «Гlossарий»: 1) знакомство с имеющимся набором терминов; 2) дополнение гlossария; 3) тестирование по различным схемам (выбрать правильный ответ, установить соответствие, дополнить определение); 4) тематическая группировка терминов, например по теме «санитарная профилактика туберкулеза»; 5) поиск англоязычного аналога термина.

Применение активных методов обучения, в частности описанных технологий и других, позволило активизировать студентов на занятиях, повысить средний балл на экзаменах с 4,1 балла в 2017 г. до 4,3 балла в 2018 г. На кафедре в 2018 г. проведено анкетирование студентов по выбору наиболее понравившегося и запомнившегося практического занятия по фтизиатрии (оценка по 10-балльной системе). На первом месте, по мнению студентов, оказалось занятие на тему «Иммунодиагностика», поскольку оно наиболее приближено к практике: студенты обучаются самостоятельно проводить и оценивать пробу Манту с 2 ТЕ.

Параллельно с появлением большого количества новых интересных интерактивных методов обучения на кафедре фтизиатрии СПб ГПМУ основным остается «классический» клинический метод работы у постели больного, написание и «защита» истории болезни на клиническом разборе. Курация больных детей проводится ежедневно, что является основой формирования компетенций, заложенных в Федеральном государственном образовательном стандарте.

Заключение. Повышение качества и эффективности обучения студентов прямо зависит от умелого подбора и использования разнообразных, наиболее адекватных тематике и ситуации методов обучения. Современные условия обучения студентов отличаются необходимостью внедрения инноваций, интерактивных методов обучения, активирующих творческий потенциал учащихся. Клинический метод обучения с приоритетом непосредственной работы с пациентом является основным.

Лозовская Марина Эдуардовна

(Marina E. Lozovskaya)

E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-74-75

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА BACTEC MGIT 960 ПО СРОКАМ ПРОВЕДЕНИЯ ПОСЕВА

Михайлова И. Г., Слынько Е. И., Гречко Е. С., Расторгуева Т. А., Пикалова М. Б.

ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

EXPERIENCE OF USING BACTEC MGIT 960 BY TIME FRAMES FOR CULTURE

Mikhaylova I. G., Slynko E. I., Grechko E. S., Rastorgueva T. A., Pikalova M. B.

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

В бактериологической лаборатории ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» посев на жидкие питательные среды с использованием автоматического анализатора Bactec MGIT 960 внедрен в 2010 г.

Цель исследования: определить возможность продления срока проведения посева на жидких питательных средах с использованием автоматического анализатора Bactec MGIT 960 для повышения эффективности выявления *M. tuberculosis*.

Методы и материалы. В 2012 г. исследованы культуральным посевом на жидкой питательной среде в автоматическом анализаторе Bactec MGIT 960 208 ПЦР-положительных проб мокроты. В 105 пробах получен рост культуры в следующие сроки: 27 (25,7%) культур – до 11-го дня, 42 (40%) культуры – 11-20-е сут, 16 (15%) культур – 21-30-е сут и 11 (10,4%) культур – 31-42-е сут.

Остальные 103 пробирки, выданные автоматизированной системой Bactec MGIT 960 на 42-е сут как негативные, оставлены нами в термостате при температуре 37°C. В 9/103 (8,7%) пробирках получен рост культуры *M. tuberculosis* на 43-51-е сут, при этом в 8 (89%) из 9 пробирок был материал от впервые выявленных больных,

то есть была улучшена микробиологическая диагностика.

Результаты. На основании проведенного исследования с 2013 г. срок инкубации в автоматическом анализаторе Bactec MGIT 960 был изменен на 56 сут. Анализ данных, представленных в таблице, показал, что от 7,9 до 11,1% культур микобактерий туберкулеза (МБТ) вырастают на 43-56-е сут. Такое встречается среди ПЦР-положительных и ПЦР-отрицательных проб. Основной биологический материал – мокрота, хотя используются и промывные воды бронхов и субстраты. Среди длительно растущих культур от 77,7 до 84,5% составляли образцы от впервые выявленных или диагностических больных.

Таблица. Анализ культур МБТ, полученных на жидких питательных средах с использованием автоматического анализатора Bactec MGIT 960, за 2012-2017 гг.

Table. Analysis of *M. tuberculosis* cultures on liquid media using Bactec MGIT 960 for 2012-2017

Год	Количество посевов на Bactec	Всего культур МБТ в год	Культуры МБТ со сроком позитивности 43 сут и более									
			абс.	% от всех культур	из них ПЦР			биологический материал			в/в и диагн. больные	
					отр	пол	н/в	мокрота	ПВБ	иное	абс	%
2013	1 114	367	36	9,8	6	21	9	35	1	0	28	77,7
2014	3 808	890	84	9,4	22	32	30	56	27	1	71	84,5
2015	3 971	987	86	8,7	19	43	24	61	23	2	71	82,6
2016	2 859	576	64	11,1	30	16	18	47	14	3	52	81,3
2017	2 864	495	39	7,9	11	8	20	25	12	2	32	82,1

Примечание: н/в – не выполнялся; ПВБ – промывные воды бронхов; в/в – впервые выявленные больные; диагн. – диагностические больные

Заключение. Рекомендуемый срок отрицательного протокола в системе Bactec MGIT 960 42 сут не достаточен для получения культуры из материала с низкой микробной нагрузкой. Оптимальный срок отрицательного протокола 56 сут, что способствует повышению эффективности ми-

кробиологической диагностики от 7,9 до 11,1%, в основном у впервые выявленных и диагностических больных.

Михайлова Инна Геннадьевна
(*Inna G. Mikhaylova*)
E-mail: baklab.skpntd@mail.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-75-77

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ РЕСУРСОВ ПРИ ПОСТДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ-ФТИЗИАТРОВ

Паролина Л. Е.

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, Москва, РФ

APPLICABILITY OF ELECTRONIC EDUCATIONAL RESOURCES FOR POST-GRADUATE TRAINING OF PHTHISIOLOGISTS

Parolina L. E.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

В настоящее время использование компьютерных технологий в процессе обучения занимает

одно из ведущих мест на всех этапах подготовки специалистов.

Цель исследования: проанализировать перспективы использования электронных образовательных ресурсов при проведении постдипломного обучения врачей по специальности «фтизиатрия».

Материалы и методы. Проведена оценка требований действующих нормативных документов по обеспечению непрерывного медицинского образования в Российской Федерации. Проанализированы открытые данные об использовании электронных образовательных ресурсов при постдипломной подготовке врачей по специальности «фтизиатрия» на основе отчетов по самообследованию кафедр, где ведется преподавание вопросов туберкулеза в 10 вузах Центрального, Приволжского и Южного федеральных округов.

Результаты. Действующими нормативными документами определено, что в соответствии со статьями 12 и 82 Федерального закона от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», приказом МЗ РФ «Об утверждении Концепции развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2021 года» от 21 ноября 2017 г. № 926, приказом Минобрнауки РФ от 15 ноября 2013 г. № 1244 «О внесении изменений в порядок организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам, утвержденный приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 1 июля 2013 г. № 499» требованиями к программам подготовки врачей кадров являются активное внедрение новых образовательных технологий с использованием компьютерного и дистанционного обучения, в том числе симуляционных и тренинговых классов, экспериментальных операционных, виртуальных ситуационных программ и дистанционных интерактивных сессий, электронных информационных баз и библиотек, систем помощи специалисту в принятии решений. Рабочая программа должна соответствовать требованиям федеральных государственных образовательных стандартов, а также целям и задачам конкретного образовательного учреждения. С 01 сентября 2017 г. вузам дано право самостоятельно определять структуру и содержание рабочих программ учебных дисциплин.

Анализ деятельности кафедр при проведении постдипломного образования врачей по фтизиатрии показал, что на всех 10 кафедрах внедрены те или иные технологии компьютерного и дистанционного обучения, сформирована база электронных учебных материалов и существуют кадровые и технические ресурсы для их внедрения в учебный процесс. При этом использование электронных учебных материалов реализуется по трем направлениям. Ведущее место принадлежит формированию информационной образовательной среды. В основном это теоретический материал, который представлен в виде электронных учебных посо-

бий и лекций в соответствии с учебной программой. Кроме ставшей уже традиционной лекции с компьютерными презентациями (используют все 10 кафедр), сотрудники только 3 кафедр при подаче материала используют техники визуализации, то есть материал лекции преобразовывается в графики, диаграммы, рисунки, анимационные ролики, и в ходе лекции проводится развернутое комментирование подготовленных визуальных материалов. Усвоение материала при такой подаче информации увеличивается в несколько раз. В учебном процессе используются обучающие видеофильмы, созданные сотрудниками 4 кафедр и ведущими специалистами фтизиатрической службы России. На 7 кафедрах разработаны и используются элементы дистанционного обучения – видео- и аудиолекции с мультимедийным сопровождением. На 5 кафедрах сформирована электронная библиотека, которая содержит не только материалы, выпущенные сотрудниками кафедры, но и находящиеся в открытом доступе электронные версии учебников и учебных пособий ведущих специалистов по проблемам туберкулеза в России. На 3 кафедрах сформирована электронная база нормативно-правовой документации.

Вторым направлением внедрения электронных учебных материалов является проведение тренингов в процессе обучения. С целью повышения качества практических занятий только на 3 кафедрах используются ситуационные задачи с разветвленным алгоритмом решения на основе прикладных программ, таких как PowerPoint. Такие задачи являются основным элементом технологии Case study – обучения на конкретной ситуации. Данная технология в корне интерактивна и является инструментом для включения обучающегося в компетентностное обучение. Электронный ресурс позволяет реализовать дидактические схемы и формы представления материала, которые совершенно недоступны традиционным учебным пособиям.

Третье направление использования электронных учебных материалов – это создание и использование фонда оценочных средств. При работе в группах преподаватели 7 кафедр активно используют проведение тестирования в онлайн-режиме, сотрудники 5 кафедр проводят опрос с использованием мультимедийных технологий.

Основной базой для внедрения электронных учебных материалов в процесс обучения является образовательный портал медицинского вуза. С целью дополнительного получения знаний обучающиеся всех 10 кафедр активно используют ресурсы Интернета. В то же время ни на одной из кафедр не используются симуляционные и тренинговые классы, экспериментальные операционные, виртуальные ситуационные программы и дистанционные интерактивные сессии.

Заключение. Модернизация системы дополнительного профессионального образования врачей

предъявляет требования к обязательному использованию в образовательном процессе новых технологий электронного и дистанционного обучения врачей. При этом в процессе подготовки фтизиатров в трех федеральных округах недостаточно используются инновационные образовательные ресурсы профессиональной подготовки и перепод-

готовки специалиста, что является основой расширения спектра уже используемых технологий и активизации работы по созданию и внедрению новых электронных средств обучения.

*Паролина Любовь Евгеньевна
(Lyubov E. Parolina)
E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-77-78

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА БРЮШИНЫ

Плоткин Д. В.^{1,2}, Решетников М. Н.¹, Синицын М. В.¹, Грицкова И. В.²

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

INTEGRAL DIAGNOSTICS OF ABDOMEN TUBERCULOSIS

Plotkin D. V.^{1,2}, Reshetnikov M. N.¹, Sinitsyn M. V.¹, Gritskova I. V.²

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Абдоминальный туберкулез, в том числе с поражением брюшины, является одним из наиболее распространенных внелегочных вариантов туберкулезной инфекции. Рост миграции населения, использование иммуносупрессивной терапии и эпидемия ВИЧ-инфекции способствовали возрождению этого заболевания в регионах, где ранее оно уже переставало выявляться. Туберкулезный перитонит может стать причиной осложнений у пациентов с асцитическим синдромом при почечно-печеночной и сердечной недостаточности, туберкулезом легких и других внеторакальных локализаций. Однако диагностика этого заболевания по-прежнему сопряжена с трудностями из-за его стертого характера, вариативности проявлений и ограниченности имеющихся диагностических тестов.

Цель исследования: изучение диагностических возможностей при туберкулезе брюшины и определение оптимальной последовательности диагностического поиска.

Материалы и методы. В период с 2010 по 2018 г. в туберкулезном хирургическом отделении клиники № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы были обследованы и оперированы 56 пациентов с туберкулезным перитонитом. В комплекс обследования пациентов включали лучевую диагностику (компьютерная томография – КТ, ультразвуковое исследование – УЗИ) брюшной полости и грудной клетки, диагностическую видеолaparоскопию, морфологические, молекулярно-генетические и бактериологические методы исследования биопсийного

материала. Все пациенты оперированы по экстренным показаниям в связи с развившимся болевым абдоминальным синдромом, явлениями перитонита или частичной тонкокишечной непроходимости. Оперативные вмешательства были следующими: срединная лапаротомия – у 17 (30,4%) пациентов, видеолaparоскопическая санация брюшной полости – у 39 (69,6%), из них в 8 случаях объем оперативных пособий был расширен за счет выполнения адгезиолизиса.

Результаты. Использованные лучевые методы диагностики (КТ и УЗИ) имели достаточно высокую диагностическую значимость и были информативными у 2/3 обследованных пациентов. При туберкулезном перитоните у 38 (67,9%) пациентов определялась свободная жидкость с высокой КТ-плотностью экссудата (от +20 до +45НУ). В 49 (87,5%) наблюдениях отмечались утолщение и гиперваскуляризация листков брюшины, иногда с мелкими очаговыми уплотнениями. Такие изменения при КТ крайне сложно дифференцировать с карциноматозом брюшины. В 8 (14,3%) случаях в брюшной полости визуализировался массивный спаечный процесс, в который вовлекались париетальная брюшина и большой сальник, формируя плотные околокишечные капсулы с небольшими содержащими жидкость полостями, отмечалось повышение плотности брыжеечного жира («мутная брыжейка»). Дилатация петель тонкой кишки (> 30 мм) имелась в 29 (53,7%) случаях, увеличение и неоднородность мезентериальных лимфатических узлов – в 39 (69,6%). Туберкулез легких был

верифицирован у 50 (89,3%) больных. ВИЧ-инфекция диагностирована у 42 (75%) больных. Интраоперационная картина имела следующие особенности. Серозный или серозно-фибринозный экссудат в объеме от 300 до 5 000 мл был выявлен в 44 (78,6%) случаях, гнойный – в 8 (14,3%), в 4 (7,1%) он практически не определялся. По распространенности процесса: местный перитонит выявлен у 6 (10,7%) пациентов, а у 50 (89,3%) больных он носил распространенный характер. Наличие как одиночных, так и сгруппированных белесоватых бугорковых высыпаний на париетальной и висцеральной брюшине (диаметром от 2 до 6 мм) отмечалось у 44 (78,6%) пациентов. Спаечный процесс в виде плоскостных и пластинчатых сращений между париетальной брюшиной и петлями тонкой кишки, большим сальником наблюдался в 41 (73,2%) случае, причем у 8 (14,3%) пациентов имело место образование окологидротических капсул (осумковывающий перивисцерит, abdominal сооуп) с явлениями частичной кишечной непроходимости, что послужило причиной более расширенного оперативного пособия (адгезиолизис). Цитологическое исследование перитонеального экссудата показало преобладание в его составе клеток лимфоцитарного ряда у 46 (82,1%) пациентов. ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) при молекулярно-генетическом анализе выпота была обнаружена у 22 (39,3%) больных. При микроскопии биоптатов брюшины типичная туберкулезная гранулема или «стертая» гранулема с преобладанием

казеозного некроза (при ВИЧ-инфекции) выявлялась в 52 (92,9%) случаях, при этом в 36 (64,3%) – окраска материала по Цилю – Нильсену установила наличие кислотоустойчивых микобактерий. Бактериологическое исследование экссудата определило рост МБТ лишь у 26,8% (15 больных).

Заключение. Туберкулез брюшины остается по-прежнему сложным объектом для диагностики. Неспецифичность клинической картины, явления асцита или частичной кишечной непроходимости, наличие бугорковых образований на брюшине, формирующийся спаечный процесс диктуют необходимость дифференцирования с канцероматозом брюшины, спаечной болезнью, асцитом при сердечной и почечно-печеночной недостаточности, вторичным перитонитом и другими системными заболеваниями. Анализ асцитической жидкости, как правило, дает неспецифическую картину лимфоцитарного преобладания, рост МБТ чаще всего не определяется. УЗИ брюшной полости и КТ все чаще используются для выявления абдоминальных форм туберкулеза, но могут лишь визуализировать патологический процесс в брюшной полости. Лапароскопия остается лучшим методом диагностики туберкулезного перитонита, прежде всего за счет возможности непосредственного осмотра органов брюшной полости и брюшины и взятия биопсии для дальнейшего лабораторного изучения.

*Решетников Михаил Николаевич
(Mikhail N. Reshetnikov)
E-mail: taxol@bk.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-5-78-79

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА В МЕСТАХ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ

Пономарев Д. С.¹, Стерликов С. А.³, Пономарев С. Б., Аверьянова Е. Л.²

¹Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний, Москва, РФ

²Псковский государственный университет, г. Псков, РФ

³Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, РФ

USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR PREDICTION MODELING IN THE PATIENTS WITH CONCURRENT HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS IN THE PENITENTIARY SYSTEM

Ponomarev D. S.¹, Sterlikov S. A.³, Ponomarev S. B., Averyanova E. L.²

¹Research Institute of the Federal Penitentiary System, Moscow, Russia

²Pskov State University, Pskov, Russia

³Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

Цель исследования: определение предикторов негативного прогноза течения у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза в местах лишения свободы.

Материалы и методы. Изучены сведения о 65 пациентах с ВИЧ-инфекцией, наблюдавшихся в одном из лечебно-исправительных учреждений уголовно-исполнительной системы Российской Федерации.

Проанализированы медицинские документы. Исход заболевания, а также сведения о присоединившемся туберкулезе у всех наблюдавшихся были известны. В качестве возможных предикторов использовалась информация о 17 входных (*inputs*) параметрах, характеризующих состояние пациента: возраст (годы, X_1); диагноз «ВИЧ-инфекция» (баллы, X_2); течение туберкулезного процесса (баллы, X_3); длительность ВИЧ-инфекции (годы, X_4); размер печени, определяемый по методике М. Г. Курлова (см, X_5); вирусная нагрузка (число копий ВИЧ/мл, X_6); CD4, число клеток (CD4/мкл, X_7); гемоглобин (г/л, X_8); скорость оседания эритроцитов (мм/ч, X_9); число лейкоцитов (10^9 лейкоцитов/л, X_{10}); доля лимфоцитов (% , X_{11}); доля нейтрофилов (% , X_{12}); число тромбоцитов (10^9 тромбоцитов/л, X_{13}); содержание аланинаминотрансферазы (ед/л, X_{14}); содержание аспаратаминотрансферазы (ед/л, X_{15}); общий белок крови (г/л, X_{16}); содержание креатинина (мкмоль/л, X_{17}). Безразмерные величины (такие как диагноз, течение туберкулезного процесса) кодировались в баллах по ранговому принципу. Для диагноза «ВИЧ-инфекция» выбрана следующая градация баллов: 1-я стадия – 0 баллов, 2-я стадия – 1 балл, 3-я стадия – 2 балла, 4А-Б стадия – 3 балла, 4Б-В стадия – 4 балла. Туберкулезный процесс кодировался следующим образом: «нет туберкулеза» – 0, «туберкулез в анамнезе» – 1, «туберкулез внутригрудных лимфоузлов» – 2, «очаговый туберкулез» – 3, «инфильтративный туберкулез» – 4, «диссеминированный туберкулез» – 5, «туберкулез с присоединением плеврита» – 6, «генерализованный туберкулезный процесс» – 7, «рецидив туберкулеза» – 8. Исход заболевания (показатель развития СПИДа, летальный исход, баллы) был выбран как исходящий сигнал (*Output*, Y).

Применяли алгоритм *box-counting*, суть которого заключается в оценке энтропии $H(X)$ входящих сигналов (*Inputs*, X_{1-17}) относительно исходящего (*Output*, Y). В данном алгоритме не используются никаких предположений о характерах зависимости между переменными. Значение методики состоит в том, чтобы быстро составить прогноз исходя из существующих данных.

В качестве рабочего инструментария при моделировании использовалась искусственная нейронная сеть (ИНС) с одним скрытым слоем и имеющая архитектуру «5 нейронов в первом слое (*Inputs*) – 3 нейрона в скрытом слое – 1 нейрон на выходе (*Output*)». В качестве функции активации нейронов скрытого слоя использовалась сигмоидальная функция (1):

$$f(s) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha}}$$

где α – сумма сигналов, поступающих на нейрон скрытого слоя, $f(s)$ – исходящий сигнал для

каждого нейрона скрытого слоя. Обратное распространение ошибки было сформировано исходя из выбранной функции активации (1) и структуры ИНС, проводилось по формуле (2):

$$\frac{dE}{dw_{jk}} = -(t_k - o_k) \frac{1}{1 + e^{\sum_j w_{jk} o_j}} \left(1 - \frac{1}{1 + e^{\sum_j w_{jk} o_j}} \right) o_j$$

где t_k – фактическое значение, которое соответствует выходу ИНС, o_k – выходной сигнал (*output*) ИНС, w_{jk} – весовые значения связей ИНС, o_j – выходной сигнал скрытого слоя, E – общая ошибка слоя, благодаря которой происходит корректировка весов ИНС.

Для выявления скрытых зависимостей и более глубокого понимания полученных результатов модели также разработано уравнение нейрорегрессии.

Результаты. В результате обучения нейронной сети и выведения формулы нейрорегрессии создана математическая модель, позволяющая определять прогноз для ВИЧ-носителей, находящихся в местах лишения свободы, с учетом присоединившегося туберкулезного процесса. Выяснен вклад каждой из составляющей модели в прогноз заболевания. Из исходных 17 параметров определены 5 наиболее значимых (X_2 – 15,1%, X_3 – 41,1%, X_5 – 28,8%, X_6 – 2,7%, X_8 – 9,5%, на остальные 12 параметров пришлось 2,8%). Верификация результатов исследования осуществлялась с использованием коэффициента Фишера. Доказано, что полученная модель адекватно рассчитывает необходимые показатели ($F_{\text{расчетное}} = 31,42 > F_{\text{табличное}} = 2,37$, при $p = 0,95$). Результаты моделирования хорошо коррелируют с фактическими данными ($r = 0,87$).

Заключение. В ходе исследований впервые разработана математическая модель, позволяющая определять прогноз для носителей ВИЧ-инфекции, отбывающих наказание в виде лишения свободы, в случае присоединения туберкулезного процесса. Применение предлагаемого метода может своевременно выявлять когорту больных, находящихся в зоне риска и нуждающихся в особом врачебном внимании. Максимумом информативности обладал параметр, отражающий течение туберкулезного процесса (41,1%). На втором ранговом месте находился параметр «размеры печени» (28,8%). Далее в порядке убывания следовали параметры диагноз «ВИЧ-инфекция» (15,1%), «гемоглобин» (9,5%) и «вирусная нагрузка» (2,7%). Остальные параметры обладали недостаточной информативностью для их практического использования. Предлагаемый метод обладает достаточной информативностью, а его результаты просты в использовании и могут быть применены в повседневной практике пенитенциарных врачей.

Пономарев Д. С. (*Ponomarev D. S.*)



КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ

Фадеев П. А.¹, Краснов Д. В.²

¹ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», г. Чита, РФ

²ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

VALVE BRONCHIAL BLOCK IN THE INCOMPLIANT PATIENTS WITH DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Fadeev P. A.¹, Krasnov D. V.²

¹Zabaykalskiy Regional Clinical Phthisiopulmonary Center, Chita, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Низкая приверженность к лечению является отрицательным прогностическим фактором эффективности терапии у больных туберкулезом легких.

Цель исследования: повысить эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению (пребывание в стационаре и прием противотуберкулезных препаратов) путем применения у них метода клапанной бронхоблокации (КББ).

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное клиническое исследование 125 пациентов, разделенных на две группы:

- I группа ($n = 65$) – больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, которым применен метод КББ и которые после этого самовольно прервали стационарный этап лечения;

- II группа ($n = 60$) – больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, у которых не применялся метод КББ и которые самовольно прервали стационарный этап лечения.

В исследовании использовались эндобронхиальные клапаны производства ООО «Медланг», КББ производилась под местной анестезией во время фибробронхоскопии. При локализации полостей в верхней доле эндобронхиальный клапан устанавливался в верхнедолевые бронхи, при локализации в шестом сегменте – в сегментарный бронх шестого сегмента. Удаление бронхоблокатора пациентам I группы производили через 12 мес. после установки, тогда же проводили оценку эффективности лечения, учитывались данные полного клинико-рентгенологического и бактериологического обследования. У пациентов II группы оценку эффективности лечения проводили через 12 мес. после включения в исследование по тем же параметрам, что и в I группе.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 и SPSS 22.0. Статистическая значимость различий (p)

определялась с помощью критерия χ^2 Пирсона, двустороннего точного теста Фишера (ТТФ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Перед включением в исследование бактериовыделение выявляли в наблюдаемых I и II группах у 61 (93,8%) и 57 (95,0%) пациентов ($p = 0,99$, ТТФ). В 41 (67,2%) случае в I и в 40 (70,2%) – во II группе ($p = 0,73$; χ^2) определялось массивное бактериовыделение, что свидетельствует о тяжести процесса у наблюдаемых больных. Среди всех больных множественную лекарственную устойчивость возбудителя отмечали в I группе в 57 (87,7%) случаях, во II – в 56 (86,7%) ($p = 0,37$; ТТФ).

Двустороннее субтотальное обсеменение легких наблюдали у 58 (89,2%) больных I группы и у 55 (91,7%) – II группы ($p = 0,76$, ТТФ). Деструктивный процесс был локализован в пределах верхней доли в 32 (49,2%) и 33 (55,0%) случаях в наблюдаемых группах ($p = 0,52$, χ^2). В остальных случаях отмечали поражение верхней доли и шестого сегмента или только шестого сегмента. В 20 (30,8%) и 21 (35,0%) случаях в наблюдаемых группах преобладали полости более 3 см в диаметре ($p = 0,62$, χ^2), поликавернозное поражение наблюдали в 40 (61,5%) и 42 (70,0%) случаях в обеих группах ($p = 0,32$; χ^2).

Результаты. Применение метода КББ при нерегулярном приеме химиопрепаратов позволило добиться прекращения бактериовыделения в 35 (57,4%) случаях и закрытия полостей распада примерно в 41 (63,1%) случае через 12 мес. после КББ. Среди больных II группы, которым не применялась КББ и которые также лечились нерегулярно, достигнуто прекращение бактериовыделения в 12 (21,1%) случаях ($p = 0,001$, χ^2), закрытие полостей распада в 14 (23,3%) случаях ($p = 0,001$; χ^2).

Заключение. Метод КББ показал высокую эффективность в лечении больных с низкой приверженностью к лечению и рекомендуется к широкому применению у пациентов данной категории.

Фадеев П. А.

(Fadeev P. A.)

E-mail: fadeipavel@mail.ru

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 Г.

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

www.tibl-journal.com

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Научно-практический журнал
«Туберкулез и болезни лёгких», Том 97, №5, 2019

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИЦ ФПИ Минздрава России.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

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

Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 97, no5, 2019

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Типография PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

E-mail: anna@fiot.ru

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

АКРИХИН – Ваш выбор в борьбе с туберкулезом

Российское производство по стандартам GMP®



акрихин
Люди заботятся о Людях



Терапия туберкулеза (различной формы и локализации)^{1,2,3}



Профилактика туберкулеза в том, числе и у больных с ВИЧ инфекцией^{1,3}




Снижают лекарственную нагрузку на пациента от 2 до 4 раз⁴



Список литературы:

1. Инструкции по применению препаратов, утвержденные МЗ РФ
2. Приказ №951 от 29.12.2014г «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания»
3. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных с ВИЧ инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, В.В. Покровского, Е.Е. Ворониной. - 2016
4. Г.В. Соколова, А.Л. Зуева, Л.В.Мохирева, Р.Д. Дубинский. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов. // Главный врач - 2005 - С.26-33
5. Good Manufacturing Practice - Надлежащая производственная практика.
6. Product GMP Standard - Продукт по стандартам GMP.

- ⊗ Новый механизм действия
- ⊗ Высокая бактерицидная активность
- ⊗ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊗ Сокращение длительности лечения
- ⊗ Сокращение периодов бактериовыделения*

 Sirturo™



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94



ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6), Geneva, World Health Organization, 2013