



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

Научно-практический
медицинский журнал

№ 1, 2013

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС № 1, 2013

Научно-практический медицинский журнал «МедАльянс»

основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

Главный редактор – П.К. Яблонский

Заместитель главного редактора – М.В. Шульгина

Научный редактор – М.Г. Бирон

Ответственный секретарь – Н.Ю. Исаева

Исполнительный директор – В.В. Локтионова

Д.В. Вахрушева, А.А. Визель, Т.И. Виноградова, И.А. Васильева, И.Ф. Довгалюк, Э.К. Зильбер, А.О. Марьяндышев, А.Ю. Мушкин, В.В. Романов, Д.Ю. Рузанов, Е.Г. Соколов, В.А. Стаханов, М.С. Сердобинцев, В.И. Трофимов, И.Е. Тюрин, В.А. Цинзерлинг, А.А. Яковлев.

Редакционный совет:

В.А. Аксенова (Москва), М.Л. Беляков (Санкт-Петербург), Д.Н. Голубев (Екатеринбург), Ричард Залескис (Латвия), А.М. Караськов (Новосибирск), В.А. Краснов (Новосибирск), А.О. Марьяндышев (Архангельск), Дж. Б. Миглиори (Италия), Т.И. Морозова (Саратов), В.А. Порханов (Краснодар), С.Н. Скорняков (Екатеринбург), Л.А. Шовкун (Ростов-на-Дону).

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

Учредитель: Ассоциация «Национальная Ассоциация Фтизиатров»

Адрес: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4

e-mail: medalliance@inbox.ru, congress2013@bk.ru, тел: +7 (812) 579-25-54, тел./факс: +7 (812) 740-74-62

Подписано в печать 15.01.2013, формат , печать офсетная, бумага мелованная. Тираж 3000 экз.

Дорогие коллеги!

Перед Вами – первый номер журнала Национальной ассоциации фтизиатров «Медицинский альянс», коротко «МедАльянс». Почему альянс? Создатели журнала надеются, что этот журнал объединит специалистов разных специальностей как платформа для обсуждения актуальных проблем в различных областях медицины, смежных с фтизиатрией и пульмонологией.

Современная медицина представлена различными самостоятельными клиническими дисциплинами, каждая из которых охватывает достаточно узкий круг профессиональных проблем, сужающих кругозор практического врача. При этом подходе системное лечение больного подчас подменяется лечением конкретной болезни пациента у «узкого» специалиста, что ограничивает возможности эффективного излечения больного. Это приводит и к разобщенности медицинского сообщества, что, в конечном счете, тормозит развитие медицины. Один из эффективных путей преодоления этой проблемы состоит в объединении потоков информации по разным направлениям современной медицины.

Другой особенностью сегодняшней медицины является резкое ускорение в области фундаментальных медико-биологических исследований, связанное с ним развитие новых медицинских технологий, обеспечивающих эффективность медицинских мероприятий. Альянс фундаментальной науки и практического здравоохранения позволяет находить решения ранее неразрешимым проблемам медицины, способствует сохранению и улучшению здоровья населения.

Многие вопросы, связанные с новыми подходами к организации здравоохранения, внедрения инновационных технологий, подвергаются горячему обсуждению среди практических специалистов. Не менее важен для нас опыт специалистов из других стран. Мы предлагаем наш журнал как платформу для проведения профессиональных дискуссий по актуальным вопросам медицины, с привлечением к обсуждению специалистов разных специальностей.

Новый научно-практический журнал «Медицинский альянс» ставит своей целью создание единого информационного пространства, позволяющего объединить усилия фтизиатров, пульмонологов, хирургов, онкологов, терапевтов, педиатров и врачей других специальностей в нашем общем деле – укреплении здоровья нации. Опыт внедрения инновационных технологий в практику здравоохранения, результаты новейших разработок ученых также должны стать темами публикаций в нашем журнале.

Разноплановая информация по многим направлениям медицины должна стать особенностью нашего журнала, и мы надеемся, что она будет интересна врачам всех специальностей: лишним профессиональных знаний, включая знания смежных специальностей, для нас никогда не бывает, врачу приходится учиться всю жизнь, в том числе и на опыте и достижениях своих коллег.

Редколлегия журнала рассчитывает, что Ваши публикации по различным актуальным медицинским вопросам достойно представят отечественное медицинское сообщество в информационной среде и будут полезны врачам самых разных специальностей. Мы надеемся на Ваше активное участие в инициированных журналом дискуссиях. Все присылаемые Вами материалы - научные статьи, аналитические обзоры, информационные сообщения, дискуссии, лекции и клинические наблюдения будут рассматриваться с должным интересом и вниманием.



*С глубоким почтением,
Главный редактор журнала «Медицинский альянс»,
Главный специалист по торакальной хирургии
и фтизиатрии Минздрава России,
Директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,
Д.м.н., профессор
П.К. Яблонский*

СОДЕРЖАНИЕ

Проекты методических рекомендаций.

Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе	5
--	---

Обзор. Р. Залескис

Актуальные вопросы химиотерапии туберкулеза в Европейском регионе ВОЗ	39
---	----

Обзор. В.А. Аксенова

Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI века.	46
---	----

Обзор. О.П. Фролова, И.Г. Шинкарева, О.А. Новоселова

ВИЧ-инфекция в Российской Федерации – фактор, замедляющий снижение заболеваемости туберкулезом	50
---	----

Обзор. М. Маркс Флориан, Клаус Магдорф

Подходы к лечению побочных проявлений при БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и у детей без ВИЧ инфекции	56
---	----

Оригинальная статья. Д.Н. Голубев, В.А. Подгаева, И.А. Черняев, П.Л. Шулев

Результаты комплексной интегральной оценки смертности населения от туберкулеза в территориях уральского региона	65
--	----

Оригинальная статья. В.Е. Одинцов, С.А. Стерликов

Лекарственно-устойчивый туберкулез в пенитенциарных учреждениях	68
---	----

Оригинальная статья. С.Е. Борисов, Н.В. Литвинова, Т.Н. Иванушкина, Ю.Д. Исаева, Ю.Ю. Гармаш, М.В. Матвеева

Лекарственная устойчивость возбудителя и результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания	74
--	----

Дискуссия. А.Ю. Мушкин, Е.М. Белиловский, А.А. Першин

Внелегочный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга	80
--	----

Оригинальная статья. А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгалюк

Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДИАСКИНТЕСТ®) и квантиферонового теста в определении активности туберкулезной инфекции у детей.	86
--	----

Оригинальная статья. Ю.М. Маркелов, Д.Л. Айзиков

Клинико-экономическое обоснование ускоренной диагностики лекарственной устойчивости бациллярных форм легочного туберкулеза.	91
--	----

Опыт работы. Э.В. Бирон, Е.А. Купавцева, Н.Д. Городилина

Диагностика саркоидоза у больной с атипичным течением заболевания.	95
--	----

Правила оформления статей, направляемых в журнал «Медицинский альянс»	99
---	----

Проекты методических рекомендаций: Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе

Введение: В условиях нарастания распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ, обострилась необходимость разработки стандартов его эффективной химиотерапии и этиологической диагностики¹, включающей в себя как подтверждение наличия возбудителя в диагностическом материале, так и определение спектра его лекарственной чувствительности. Однако современное состояние проблемы туберкулеза не учтено в российских нормативных документах, регулирующих деятельность противотуберкулезной службы.

В 2011 году при Профильной комиссии Экспертного совета при внештатном главном специалисте - фтизиатре Минздравсоцразвития РФ были созданы две рабочие группы специалистов: по химиотерапии и по микробиологическим и молекулярно-биологическим исследованиям для диагностики туберкулеза. В задачи этих групп входила разработка согласованных принципов химиотерапии туберкулеза и его лабораторной диагностики, направленной на этиологическое подтверждение диагноза, которые могли бы стать основой для разработки новых нормативных документов, определяющих стандарты диагностики и лечения больных туберкулезом.

Проект концепции по химиотерапии туберкулеза был разработан следующими специалистами:

- И. А. Васильева, А.Э.Эргешов, А. Г.Самойлова, В.Н.Зиминова, Т.Р.Багдасарян, М.А.Багиров - ФГБУ Центральный НИИ туберкулеза;
- Л. И. Арчакова, Г.С. Баласанянц, В.Б.Галкин, А. К. Иванов, А.Ю.Мушкин, М.В.Павлова, Сапожникова Н. В., М.В.Шульгина, Яблонский П.К. ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии;
- А. О. Марьяндышев - Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск
- Д. Н. Голубев, Ф.Д. Голубев, С. Н.Скорняков, Е. И. Кельдюшева - ФГБУ Уральский НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург
- Корниенко С. В. - КУЗ Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Похвисневой, г. Воронеж ;
- Мишустин С. П. - ОГУЗ Томский областной противотуберкулезный диспансер, г. Томск;
- Казенный Б.Я. - БУЗ Орловский противотуберкулезный диспансер, г. Орел.

В состав группы по разработке концепции этиологической диагностики туберкулеза вошли:

- Г.С. Баласанянц, Б.И. Вишневский, В.Б. Галкин, В.Ю. Журавлев, Н.В. Кечаева, Т.Ф. Оттен, М.В. Шульгина, П.К. Яблонский – ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии;
- О.И. Иванова – НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского Государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
- Е.Е. Ларионова, Э.В. Севастьянова, Т.Г. Смирнова, Л.Н. Черноусова – ФГБУ Центральный НИИ туберкулеза;
- Д.В. Вахрушева, С.Ю. Красноборова – Уральский НИИ фтизиопульмонологии;
- О.В. Ревякина, А.Г. Чередниченко – Новосибирский НИИ туберкулеза

Проект концепции химиотерапии определяет основные принципы лечения больных туберкулезом, описывает 5 режимов химиотерапии, основывающихся на данных о спектре лекарственной чувствительности возбудителя. Концепция этиологической диагностики определяет алгоритмы обследования больного с применением новейших ускоренных методов, позволяющих получить максимально достоверные результаты в кратчайшие сроки, что позволит в большинстве случаев избежать назначения необоснованных режимов химиотерапии. Разработанные концепции представлены ниже.

ПРОЕКТ КОНЦЕПЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

1. Список сокращений и определений

1.1. Лекарственная чувствительность – чувствительность МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам сохранена;

1.2. Лекарственная устойчивость - устойчивость МБТ к любому (-ым) противотуберкулезному (-ым препаратам);

1.3. Монорезистентность – устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату;

1.4. Полирезистентность – устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина;

1.5. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – устойчивость к сочетанию изониазида и

¹ Этиологическая диагностика – лабораторные исследования, направленные на подтверждение наличия возбудителя в диагностическом материале и его характеристику (видовую принадлежность и спектр лекарственной чувствительности) – этиологические исследования, микробиологическими, молекулярно-биологическими и иными методами, позволяющими выявить возбудителя заболевания в диагностическом материале и определить его свойства. Этиологическая диагностика направлена на этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез».



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добро-вольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Курение приводит к преждевременному старению организма, бесплодию, раку легких и других органов, повышает риск рождения детей с патологиями.



**БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ**

в отказе от курения

8 800 200 0 200

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**
www.takzdorovo.ru

рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

1.6. Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) - сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

1.7. Тотальная лекарственная устойчивость – устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам;

1.8. ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза;

1.9. МГМ – молекулярно-генетические методы;

1.10. Ускоренные методы диагностики лекарственной устойчивости - автоматизированные системы с использованием жидких сред и молекулярно-генетические методы;

1.11. Больные с высоким риском МЛУ ТБ - впервые выявленные из контактов с больными МЛУ ТБ, случаи повторного лечения, ВИЧ-инфицированные, больные из социально дезадаптированных групп высокого риска;

1.12. Качественные исследования диагностического материала на лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам - исследования, проведенные лабораториями противотуберкулезной службы в соответствии с действующими национальными стандартами (ГОСТами), нормативными документами и международными рекомендациями, ежегодно участвующими в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК) и имеющими удовлетворительные результаты тестирования ФСВОК по разделам, соответствующим проводимым исследованиям.

2. Общие принципы химиотерапии больных туберкулезом

2.1. Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект).

2.2. Химиотерапия должна быть начата в возможно ранние сроки после установления и верификации диагноза.

2.3 Химиотерапия проводится в 2 фазы: интенсивной терапии и фазы продолжения лечения (раздел II).

2.4 Режим химиотерапии включает комбинацию противотуберкулезных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных

исследований, а также организационные формы проведения лечения.

2.5 Режим химиотерапии определяется в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза, выделенных из патологического материала больного, или данными анамнеза при отсутствии данных ТЛЧ.

2.6 При обнаружении лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий по методам, сертифицированным в Российской Федерации (культуральные методы на твердых и жидких средах, молекулярно-генетические и др.), необходима своевременная коррекция химиотерапии (раздел III)

2.7 Режим химиотерапии с использованием любых препаратов резерва назначается врачебной комиссией (ВК) ЛПУ. Все изменения режима с использованием любых резервных противотуберкулезных препаратов утверждаются ВК.

2.8 В процессе химиотерапии обязателен непосредственный контроль медицинского персонала за приемом противотуберкулезных препаратов.

2.9 В процессе химиотерапии больным туберкулезом назначается сопутствующая терапия для предотвращения и коррекции побочных действий.

2.10 Перед назначением режима химиотерапии туберкулеза необходимо:

- назначить 2-кратное обследование мокроты или другого патологического материала на лекарственную чувствительность МБТ на жидких и/или твердых средах в лаборатории с удовлетворительными результатами ежегодного контроля внешней оценки качества;
- назначить обследование мокроты или другого патологического материала на лекарственную чувствительность МБТ молекулярно-генетическими методами (МГМ) диагностики лекарственной устойчивости МБТ всем больным;
- как можно скорее применить молекулярно-генетические методы диагностики лекарственной устойчивости МБТ больным с высоким риском туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя (см. п. 5), ВИЧ-инфекцией или остропрогрессирующим течением туберкулеза;
- определить режим химиотерапии в соответствии с данными ТЛЧ или данными анамнеза при отсутствии данных ТЛЧ и получить подтверждение правильности определения режима на ВК;
- оценить наличие необходимого комплекса препаратов в учреждении на курс химиотерапии или как минимум на один год лечения больного и возможности поставок препаратов в последующем до завершения курса химиотерапии;

- назначить препараты в дозах, соответствующих весу больного, корректировать дозы в период химиотерапии в зависимости от изменений массы тела;
- оценить риск возникновения побочных действий противотуберкулезных препаратов у больных с сопутствующей патологией, функциональными нарушениями органов и систем или по данным анамнеза;
- назначить сопутствующую терапию для предотвращения побочных действий противотуберкулезных препаратов;
- назначить патогенетическую терапию при наличии показаний;
- определить необходимость коллапсотерапии (пневмоперитонеум и/или пневмоторакс);
- определить необходимость клапанной бронхо-блокации;
- определить необходимость хирургического лечения;
- определить методы и сроки обследования больного с целью контроля за эффективностью лечения;
- выбрать наиболее рациональную(ые) организационную(ые) форму(ы) химиотерапии для каждого больного с обязательным соблюдением преемственности в лечении.

2.11. При проведении противотуберкулезной химиотерапии туберкулеза необходимо:

- проводить контрольные обследования (см. приложение №8)
- проводить сопутствующую терапию, предупреждающую возникновение побочных действий противотуберкулезных препаратов;
- проводить мониторинг побочных действий противотуберкулезных препаратов и их коррекцию в период лечения;
- обеспечить контролируемый прием пациентом назначенной комбинации противотуберкулезных препаратов на всех этапах лечения;
- способствовать повышению мотивации больного к лечению без перерывов и завершению полного курса лечения.

2.12. При наличии показаний наряду с противотуберкулезной терапией проводят:

- патогенетическую терапию (приложение №9)
- коллапсотерапию (пневмоперитонеум и/или пневмоторакс);
- клапанную бронхоблокацию;
- хирургическое лечение;

3. Режимы химиотерапии

3.1. Первый (I) режим химиотерапии – режим химиотерапии лекарственно чувствительного

туберкулеза назначают больным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением любым методом (бактериоскопия, посев на жидкие или твердые среды, молекулярно-генетическое исследование) и больным туберкулезом внелегочных локализаций:

- **всем больным с сохраненной чувствительностью МБТ к изониазиду и рифампицину (по данным ТЛЧ от начала настоящего курса химиотерапии).**
- **впервые выявленным больным до получения данных ТЛЧ возбудителя, кроме заболевших из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ;**
- **больным с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных ТЛЧ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась.**

3.1.1. В фазе интенсивной терапии назначают 4 основных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Рифабутин назначается при использовании в схеме антиретровирусного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов ингибиторов протеаз.

При противопоказаниях к назначению пиразинамида в интенсивной фазе он исключается из режима химиотерапии, а длительность фазы продолжения увеличивается не менее, чем на 3 месяца.

Интенсивную фазу химиотерапии продолжают не менее 2 месяцев. За этот срок больной должен принять 60 суточных доз комбинации из 4 основных препаратов. Рекомендуется не допускать перерывы в лечении, однако в редких случаях пропуска приема полных доз длительность фазы интенсивной терапии увеличивают до приема 60 доз.

При отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев химиотерапии и положительной клинко-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии по решению ВК.

Решением ВК фаза интенсивной терапии может быть продлена свыше 60 доз:

1. На 1 месяц (до 90 доз), в том числе до получения результатов ТЛЧ – при отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев, но при отсутствии положительной клинко-рентгенологической динамики.

2. На 2 месяца (до 120 доз) – при тяжелом и осложненном течении туберкулеза любой локализации.

При получении данных о лекарственной устойчивости возбудителя до окончания интенсивной фазы химиотерапии по решению ВК проводят коррекцию химиотерапии (раздел 3.3.).

3.1.2. В фазе продолжения терапии назначают 2 или 3 основных препарата с обязательным включением изониазида и рифампицина.

3.1.2.1. При подтвержденной данными ТЛЧ чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину в фазе продолжения назначают 2 основных препарата – изониазид и рифампцин:

- при туберкулезе органов дыхания и внелегочном туберкулезе – в течение 4 месяцев (120 доз),
- при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе – 12 месяцев (360 доз).

3.1.2.2. При распространенных формах туберкулеза любой локализации в фазе продолжения терапии назначают 3 основных препарата – изониазид, рифампцин и этамбутол – с той же продолжительностью фазы. При противопоказаниях к назначению этамбутола он заменяется на пиразинамид.

3.1.3. При отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения необходимо повторить ТЛЧ молекулярно-генетическим методом и по его результатам принять решение о режиме терапии.

В редких случаях при невозможности проведения ускоренных ТЛЧ по решению ВК больной может быть переведен на IV режим в случае выполнения следующих условий:

- принято не менее 90 доз всех препаратов, составляющих режим интенсивной фазы,
- лечение проводилось под строгим контролем,
- отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием препаратов и др.
- обеспечена приверженность больного к лечению.

3.1.4. При получении результата ТЛЧ проводится коррекция в зависимости от спектра ЛУ:

- при ЛУ к изониазиду – начинается новый курс по II режиму химиотерапии;
- при ЛУ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину – начинается новый курс по IV режиму химиотерапии
- при ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно – начинается V режим химиотерапии.

3.2. Второй (II) режим химиотерапии назначают всем больным с лекарственной устойчивостью МБТ по крайней мере к изониазиду, но не к сочетанию изониазида и рифампицина, по данным ТЛЧ на начало настоящего курса химиотерапии.

Таблица 1.

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I	2-3* H R** Z E	4*** H R** 4*** H R** E 12**** H R** 12**** H R** E
II	2-3* Km /Am R Z Fq [E]	6-9 ***R Z Fq[E]
III	2-3* H R** Z E	4*** H R** E
IV	6***** Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx]	12-18***** Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	6-12***** Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd + [E] [Amx Imp Clr H]	12-18Mfx Z Cs/Trd PAS + [E] [Lzd Amx Imp Clr H]

Примечания:

* Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии в месяцах при туберкулезе органов дыхания или любой другой локализации у взрослых больных – 2-3 месяца или более до конверсии мазка мокроты и получения результата ТЛЧ.

** При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией с назначением в схеме антиретровирусного лечения ингибиторов протеаз R заменяется на Rb.

*** Длительность фазы продолжения лечения при туберкулезе легких – не менее 4-х месяцев

**** Длительность фазы продолжения лечения при туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе до 12 месяцев

***** Длительность интенсивной фазы 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность фазы продолжения лечения 12 месяцев и более для пациентов, повторно получающих лечение по III режиму.

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолоны последнего поколения, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – ПАСК, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатинем, Clr – кларитромицин.

Возможные варианты режимов и включения в них отдельных препаратов указаны после знака "/". В квадратных скобках приведены режимы и препараты, назначение которых основывается на данных о лекарственной чувствительности микобактерий.

3.2.1. При устойчивости к изониазиду назначают режим из 5-ти препаратов: рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин)/или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду составляет не менее 9 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения).

3.2.2. При устойчивости к изониазиду и этамбутолу назначают 4 препарата: рифампицин, пиразинамид, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду и этамбутолу составляет 12 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения).

3.2.3. При выявлении лекарственной устойчивости к канамицину и/или амикацину, назначают капреомицин.

3.2.4. Пиразинамид включается во второй режим химиотерапии на протяжении всего курса лечения.

3.3. Третий (III) режим химиотерапии (режим химиотерапии лекарственно чувствительного туберкулеза) назначают больным органов дыхания без бактериовыделения и высокого риска МЛУ (см. п. 2.6):

- впервые выявленным больным, кроме заболевших из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ;
- больным с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных ТЛЧ, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду и/или рифампицину была сохранена или не определялась.

В фазе интенсивной терапии назначают 4 основных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Интенсивную фазу химиотерапии продолжают не менее 2 месяцев (60 доз). При отрицательных результатах микроскопии мокроты после 2 месяцев химиотерапии и положительной клинико-рентгенологической динамике переходят к фазе продолжения химиотерапии по решению ВК.

В фазе продолжения терапии назначают 3 основных препарата с обязательным включением изониазида и рифампицина в течение 4 месяцев (120 доз).

3.4. Четвертый (IV) режим химиотерапии (режим химиотерапии МЛУ туберкулеза) назначают больным с установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину одновременно или только к рифампицину.

Кроме того, по решению ВК IV режим может быть назначен до получения результата ТЛЧ больным туберкулёзом, в том числе без бактериовыделения, с высоким риском МЛУ МБТ:

- заболевшим из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);

- больным туберкулёзом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;

- больным с рецидивом туберкулеза и других случаях повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;

- при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ молекулярно-генетическим методом в случае выполнения следующих условий:

- о принято не менее 90 доз,
- о лечение проводилось под строгим контролем,
- о отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.
- о обеспечена приверженность больного к лечению.

До начала лечения тесты лекарственной чувствительности как минимум на чувствительность к рифампицину должны проводиться ускоренными молекулярно-генетическими методами диагностики.

3.4.1. При установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину, но отсутствии данных ТЛЧ к другим препаратам основного и резервного ряда назначают следующую комбинацию препаратов: Sm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto - капреомицин, левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин или теризидон, ПАСК, протионамид или этионамид, которая при получении результатов ТЛЧ корректируется.

В интенсивной фазе IV режим должен включать как минимум пять наиболее эффективных препаратов с обязательным применением аминогликозида или полипептида, левофлоксацина, пиразинамида.

По результатам ТЛЧ молекулярно-генетическими или методами посева на жидких средах, опираясь на данные о чувствительности МБТ к препаратам первого ряда, канамицину, офлоксацину, проводится коррекция:

- замена капреомицина на аминогликозид при сохранении чувствительности МБТ к канамицину/амикацину;
- замена левофлоксацина на моксифлоксацин при выявлении устойчивости к офлоксацину или левофлоксацину;
- при сохранении чувствительности к этамбутолу, его вводят в схему и применяют на протяжении всего курса лечения (таблица 2);
- пиразинамид, применяют на протяжении всего курса лечения;
- циклосерин, ПАСК включаются в режим химиотерапии в независимости от данных ТЛЧ

В фазе продолжения по IV режиму назначается 4 препарата с обязательным включением левофлоксацина и пиразинамида.

3.4.2. При отсутствии результатов ТЛЧ назначается стандартный режим – 6 См Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto + 12-18 Lfx Z PAS Cs/Trd (Pto/Eto).

В интенсивной фазе назначается следующая схема препаратов: капреомицин, левофлоксацин,

пиразинамид, циклосерин или теризидон, ПАСК, протионамид или этионамид

В фазе продолжения лечение продолжается с отменой аминогликозида или капреомицина: левофлоксацин, пиразинамид, циклосерин/ теризидон, ПАСК или протионамид /этионамид

3.4.3. При тяжелом течении туберкулеза в схему лечения могут быть добавлены препараты группы 5 (таблица2)

Таблица 2. Алгоритм составления IV режима химиотерапии по результатам ТЛЧ

Последовательность включения препаратов в режим	Противотуберкулезные препараты	Комментарии
Группа №1 – Аминогликозиды и полипептид	Канамицин, амикацин, капреомицин	Назначить один из препаратов. Капреомицин назначить при устойчивости к канамицину/ или амикацину или при отсутствии данных ТЛЧ на канамицин/ или амикацин.
Группа № 2 - Фторхинолоны	Левофлоксацин, моксифлоксацин	Назначить один из фторхинолонов в максимальной дозировке. Предпочтение должно быть отдано левофлоксацину и/или моксифлоксацину. Моксифлоксацин назначить при ЛУ МБТ к офлоксацину.
Группа № 3 - Препараты основного ряда	Этамбутол, пиразинамид	Этамбутол назначить при сохранении к нему чувствительности МБТ. Пиразинамид назначить на протяжении всего курса лечения.
Группа №4 Бактериостатические препараты резервного ряда	ПАСК циклосерин /или теризидон этионамид/ или протионамид	Предпочтение должно быть отдано циклосерину/или теризидону и ПАСК Этионамид/или протионамид применять с учетом переносимости и лекарственной устойчивости.
Группа № 5 –Антибактериальные препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью	Линезолид, амоксициллина клавуланат, имепенем/ циластатин, кларитромицин	Предпочтение должно быть отдано антибиотiku класса оксазолидинонов (линезолиду).

3.4.4. Длительность интенсивной фазы должна составлять 6 месяцев и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц. Длительность фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев. Общая длительность химиотерапии МЛУ ТБ – 18-24 месяца.

3.4.5. Интенсивная фаза лечения МЛУ ТБ проводится в специализированном стационаре (отделении) для лечения больных МЛУ ТБ. Фаза продолжения лечения проводится в санаторных и амбулаторных или условиях только при соблюдении всех принципов химиотерапии.

3.4.6. Во всех случаях вопрос о переходе к фазе продолжения и длительности лечения решает ВК.

3.4.7. Химиотерапия по IV режиму назначается только при гарантии наличия полного набора противотуберкулезных препаратов на весь курс лечения и приверженности больного к лечению.

3.4.8. При выявлении широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий, а также при подозрении на нее, назначается V режим химиотерапии.

В случае туберкулеза с устойчивостью к рифампицину и чувствительностью к изониазиду по результатам как минимум двух разных методов ТЛЧ, один из

которых - бактериологический метод с применением промышленно изготовленных жидких сред/наборов реагентов, в режим химиотерапии включается изониазид взамен одного или двух препаратов группы №4 , а продолжительность курса химиотерапии может быть сокращена до 15 месяцев.

3.5. Пятый (V) режим химиотерапии (режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза) назначают всем больным туберкулезом с установленной ЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов/или полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно (по решению ВК).

Режим лечения в интенсивной фазе больного ШЛУ ТБ включает 5 групп препаратов (см. таблицу 2):

- Аминогликозид или полипептид (канамицин, капреомицин или амикацин). При наличии устойчивости к препаратам из группы аминогликозидов, препаратом выбора является капреомицин. При сохраненной чувствительности к аминогликозидам оправдано использование амикацина или канамицина
- Препарат из группы фторхинолонов последнего поколения (моксифлоксацин);

- Пероральные противотуберкулёзные препараты основного ряда с сохраненной чувствительностью. Пиразинамид используется на протяжении всего курса лечения с учетом переносимости. При сохранении лекарственной чувствительности к этамбутолу он применяется на протяжении всего курса лечения

- Бактериостатические противотуберкулезные препараты резервного ряда (этионамид/протионамид, циклосерин, ПАСК). Циклосерин/или теризидон и ПАСК используются на протяжении всего курса лечения с учетом переносимости.

- Линезолид, амоксициллин-клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, изониазид в высоких дозах. Предпочтение должно быть отдано антибиотику класса **оксазолидинонов (линезолиду)**.

3.5.1. Режим лечения в интенсивной фазе больного ШЛУ ТБ включает минимум 6 препаратов с обязательным включением моксифлоксацина и препаратов 3-го ряда. Схема лечения ШЛУ ТБ: капреомицин, моксифлоксацин, пиразинамид, ПАСК, циклосерин, линезолид, кларитромицин или амоксициллин/клавуланат.

3.5.2. В фазу продолжения применяют минимум 4 противотуберкулезных препарата с обязательным включением моксифлоксацина и препаратов 3-го ряда: моксифлоксацин, пиразинамид, ПАСК, циклосерин/или теризидон, линезолид.

3.5.3. Длительность интенсивной фазы при ШЛУ ТБ - 6 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или твердых средах.

Общая длительность лечения больных ШЛУ ТБ не менее 24 месяцев.

3.6. Прием препаратов по IV и V режимам осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе, и 6 дней в неделю в фазе продолжения.

Суточная доза в стационаре принимается в один, два или три приема, а амбулаторных условиях – в один прием. Больные, получающие ПТП дробно в стационаре,

по меньшей мере, за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием.

Химиотерапия по IV и V режимам назначается с учетом веса и коррекцией дозировок по мере его увеличения.

Рекомендуемые суточные дозы ПТП назначаются в соответствии с приложением № 3 к настоящей инструкции.

Индивидуальные режимы лечения в особых условиях описаны в приложении № 6.

4. Коррекция химиотерапии, основанная на результатах ускоренных молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности

Перед началом лечения у каждого больного туберкулезом исследуются два образца патологического материала на содержание МБТ молекулярно-генетическим и культуральным методом на жидких и твердых средах с определением спектра лекарственной чувствительности возбудителя.

При использовании молекулярно-генетических методов диагностики лекарственной чувствительности МБТ назначение/коррекцию режима химиотерапии проводят в два этапа:

4.1. Первоначально на основании данных индивидуального ТЛЧ, полученного с использованием молекулярно-генетических методов.

4.2. В последующем на основании результата ТЛЧ на жидких или твердых средах к препаратам основного и резервного ряда. При двукратном подтверждении ЛУ к изониазиду и рифампицину молекулярно-генетическим методом на предыдущем этапе исследования лекарственной чувствительности методами посева к этим препаратам не проводятся.

4.3. При расхождении данных ТЛЧ для принятия клинических решений учитывается обнаружение лекарственной устойчивости микобактерий к изониазиду и/или рифампицину любым сертифицированным методом исследования.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

1. Целью лечения больных туберкулезом является не только их излечение (ликвидация клинических проявлений болезни, стойкое прекращение бактериовыделения, стойкое заживление туберкулезных изменений, восстановление трудоспособности), но и предупреждение передачи возбудителя туберкулеза, предотвращение летальных исходов и тяжелых осложнений, а также предупреждение развития лекарственной резистентности МБТ.

Добиться поставленных целей лечения можно только при соблюдении следующих принципов: своевременное начало лечения, применение комплекса лечебных мероприятий в течение длительного времени, использование рациональных организационных форм лечения, удобных для больного.

2. В условиях широкого распространения случаев МЛУ и ШЛУ ТБ в РФ основным принципом формирования режимов терапии является индивидуализированный подбор схемы химиотерапии (раздел II). Определение эффективных индивидуальных схем химиотерапии основывается на результатах качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных от больных. Приоритетным подходом к составлению режима терапии является использование результатов ускоренных молекулярно-генетических и/или культуральных методов определения лекарственной

чувствительности МБТ, зарегистрированных в установленном порядке в РФ.

3. Лечение больных туберкулезом проводят комплексно. Оно включает гигиено-диетический режим, химиотерапию (этиотропную противотуберкулезную терапию), коллапсотерапию (искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум), хирургическое лечение, патогенетическую терапию, а также лечение осложнений и сопутствующих заболеваний. При этом основным компонентом комплекса является этиотропная противотуберкулезная химиотерапия.

4. Критериями эффективности лечения больных туберкулезом являются:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления;
- стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями;
- регресс проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных), оцененных комплексом лучевых и специальных инструментальных (аппаратных) методов, специфичных для конкретного пораженного органа (системы);
- восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

Приложение №2

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Противотуберкулезные препараты подразделяются на основные (препараты для лечения лекарственно чувствительного ТБ) и резервные (препараты выбора для лечения полирезистентного и МЛУ/ШЛУ ТБ). Для усиления схем терапии в лечении больных МЛУ/ШЛУ ТБ используются антибактериальные препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью.

1.1. Основные препараты (1-го ряда): изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Стрептомицин в I режиме лечения не рекомендуется использовать при высоком уровне (50% и более) первичной ЛУ к этому препарату

1.2. Резервные препараты (2-го ряда): канамицин (амикацин), капреомицин, фторхинолоны последних поколений, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, ПАСК.

1.3 Антибактериальные препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью (3-го ряда): линезолид, амоксициллина клавуланат, имепенем/циластатин, кларитромицин.

2. Резервные препараты и антибактериальные

препараты широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью применяют под наблюдением противотуберкулезного учреждения, в котором систематически осуществляется внешний контроль качества микробиологических исследований (в т.ч. ТЛЧ) и централизованный контроль лечения туберкулеза со стороны ВК регионального противотуберкулезного диспансера.

3. Рекомендуемые суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых (табл. 1).

4. Суточные дозы противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин - назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточные дозы препаратов: протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, ПАСК, и препаратов 3-го ряда могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный приём всей суточной дозы.

Таблица 1. Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых

Препарат	Суточные дозы (при ежедневном приеме)			
	до 33 кг	33-50 кг	51-70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)
Изониазид	5-10 мг/кг	300 мг	300-600 мг	600 мг
Рифампицин	10 мг/кг	450-600 мг	600 мг	600 мг
Рифабутин	5 мг/кг	150 мг	300-450 мг	450 мг
Пиразинамид	30-40 мг/кг	1000-1500 мг	1500-2000 мг	2000-2500 мг
Этамбутол	25 мг/кг	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Канамицин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин	750 мг	750 мг	750 мг	750-1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
Протионамид, этионамид	15-20 мг/кг	500-мг	750 мг	750-1000 мг
Капреомицин	15-20 мг/кг	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Циклосерин	15-20 мг/кг	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Теризидон	15-20 мг/кг	600 мг	600 мг	900 мг
ПАСК	1500 мг/кг	8 г	8-12 г	12 г
Линезолид	10-15 мг/кг	600 мг	600 мг	600-1200 мг
Амоксициллина клавуланат	45 мг/кг считая на амоксициллин	1500 мг	1500-1750 мг	1500-1750 мг
Кларитромицин	15 мг/кг	750 мг	1000 мг	1000 мг
Имепенем/циластатин	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 6 часов	500-1000 мг каждые 6 часов	1000 мг каждые 6 часов

Приложение № 3

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ВЫШЕСТОЯЩЕЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

В региональные (областные, республиканские, краевые, окружные) противотуберкулезные учреждения с возможностью проведения ускоренных методов определения лекарственной чувствительности должны быть направлены:

- больные с остро прогрессирующими формами туберкулеза;
- больные с высоким риском МЛУ ТБ и сопутствующими заболеваниями;
- больные с тотальной лекарственной устойчивостью или при сохранении чувствительности к одному или двум резервным противотуберкулезным препаратам;
- больные с сохраняющимся бактериовыделением по методу микроскопии мокроты после 3-х месяцев интенсивной фазы химиотерапии по I режиму, если к этому времени отсутствуют данные о наличии лекарственной устойчивости возбудителя;
- больные с отрицательной клинико-

рентгенологической динамикой, но с негативацией мазка мокроты, после 3-х месяцев интенсивной фазы химиотерапии по I режиму.

В вышестоящих учреждениях лечение таких больных проводят в соответствии с результатами ускоренных методов определения ЛУ МБТ (предпочтительнее молекулярно-генетических). В ожидании результатов ТЛЧ МБТ лечение проводят в соответствии с показаниями по I или IV режиму. При невозможности транспортировки больного в региональные (областные, республиканские, краевые, окружные) противотуберкулезные учреждения, необходимо направить патологический материал в бактериологическую лабораторию вышестоящего учреждения для проведения ТЛЧ. Коррекция химиотерапии может быть проведена по решению ВК учреждения, в котором находится больной, но после получения результата ТЛЧ и рекомендаций по продолжению химиотерапии из вышестоящего учреждения.

Приложение № 4

ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается на ВК с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога, при внелегочном туберкулезе – специалиста по соответствующей органной патологии.

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

- Химиотерапия перед проведением операции должна продолжаться не менее двух месяцев за исключением случаев туберкулезного спондилита, осложненных прогрессирующими неврологическими расстройствами, при которых операция проводится максимально рано по отношению к началу химиотерапии.
- Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.
- В послеоперационном периоде продолжается

или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 2 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и при моно- и полирезистентности МБТ, не менее 6 месяцев при МЛУ/ШЛУ ТБ.

- Химиотерапия после операции должна быть продолжена еще не менее, чем на 3 месяца при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, на 6 месяцев при наличии моно- или полирезистентности МБТ, на 12 месяцев при МЛУ/ШЛУ ТБ вне зависимости от длительности дооперационного периода.

- Режимы химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ, подвергшихся хирургическому вмешательству, составляются в соответствии с ранее описанным алгоритмом по результатам ТЛЧ молекулярно-генетическим и/или методом посева на жидких/плотных средах, полученного из операционного материала.

ПРОВЕДЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ В ОСОБЫХ УСЛОВИЯХ

1. Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее второго триместра беременности.

При лечении лекарственно чувствительно туберкулеза у беременной женщины из режима исключается пиразинамид и стрептомицин.

При необходимости применения препаратов резерва лечение начинают во втором триместре беременности или же ранее в случае тяжелого состояния пациентки. Решение о задержке начала терапии принимается ВК на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и основывается на оценке тяжести процесса. Если принимается решение о проведении химиотерапии, то назначают три или четыре пероральных препарата. После родов режим усиливается назначением инъекционных и других препаратов.

При беременности нельзя назначать этионамид, пиразинамид, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, препараты фторхинолонового ряда.

2. Грудное вскармливание. При лечении активного туберкулеза у кормящей матери, ребенка переводят на искусственное вскармливание.

3. Сахарный диабет. Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Не желателен прием этионамида или протионамида. Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем – ежемесячно). При наличии противопоказаний к назначению этамбутола он должен быть заменен на два препарата резервного ряда в зависимости от результатов индивидуального ТЛЧ по решению ВК.

4. Почечная недостаточность. В зависимости от уровня клиренса креатинина у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом (таблица 1).

5. Печеночная недостаточность. Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, ПАСК, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 4 и более раз служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.

Таблица 1. Коррекция противотуберкулезной химиотерапии при почечной недостаточности

Препарат	Рекомендованные дозы и частота для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и при гемодиализе
Изониазид	300 мг однократно ежедневно или 900 мг 3 раза в неделю
Рифампицин	600 мг однократно ежедневно или 600 мг 3 раза в неделю
Пиразинамид	25 – 35 мг/кг/день 3 раза в неделю
Этамбутол	15 – 25 мг/кг/день 3 раза в неделю
Офлоксацин	600 – 800 мг 3 раза в неделю
Левифлоксацин	750 – 1000 мг 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в день
Циклосерин	250 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в неделю*
Протионамид	250 – 500 мг в день
Этионамид	250 – 500 мг в день
ПАСК**	4 г 2 раза в день
Капреомицин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***
Канамицин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***
Амикацин	12 - 15 мг/кг 2 – 3 раза в неделю***

* - приемлемость дозы 250 мг точно не установлена.

Необходим строгий мониторинг признаков нейротоксичности (при возможности контроль уровня в сыворотке и соответствующая коррекция).

** - натриевая соль ПАСК может дать избыточную нагрузку натрием и не рекомендована у больных с почечной недостаточностью.

*** - возможна повышенная ото- и нефротоксичность.

6. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. При постановке первичного диагноза язвенной болезни больного необходимо пролечить его одновременно от язвенной болезни и туберкулеза. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 часа после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута.

7. Судорожные состояния. У больных с активными судорожными состояниями не поддающимися медикаментозному контролю, нельзя применять циклосерин и теризидон, с осторожностью - изониазид. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

8. Психические нарушения. Перед началом лечения лекарственно устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании

циклосерина, теризидона, моксифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром

9. Наркотическая зависимость. Назначение циклосерина пациентам с алкогольной и с наркотической зависимостью решается совместно с наркологом.

10. ВИЧ – инфекция. До начала лечения необходимо проведение ускоренных молекулярно-генетических тестов для определения ЛУ МБТ как минимум к изониазиду и рифампицину.

- Длительность лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ- инфекцией должна составлять не менее 9 месяцев при туберкулезе с сохраненной чувствительностью МБТ или 12 месяцев – с лекарственной устойчивостью, но не МЛУ. Длительность фаз лечения может быть увеличена по решению ВК. Длительность лечения при МЛУ/ШЛУ туберкулезе - в соответствии с IV и V режимами химиотерапии.

- Рекомендованные режимы лечения как лекарственно чувствительного, так и лекарственно устойчивого туберкулеза остаются одинаковыми вне зависимости от наличия или отсутствия у больных ВИЧ – инфекции

- При использовании в схеме антиретровирусного лечения ингибиторов протеаз рифампицин необходимо заменять рифабутином. При назначении антиретровирусных препаратов необходимо учитывать их взаимодействие с рифабутином (таблица 2).

- Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 месяца по I режиму или режиму лечения с ЛУ, но не МЛУ, без применения антиретровирусной терапии (АРВТ), наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным молекулярно-генетическим методом.

- Прогрессирование туберкулезного процесса в первые три месяца АРВТ может быть связано с синдромом восстановления иммунной системы (СВИС). Для дифференциальной диагностики СВИС и МЛУ ТБ

необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления ЛУ МБТ.

- При высоком риске МЛУ по решению ВК больной может быть переведен на IV режим химиотерапии после 1 месяца лечения до получения результатов ТЛЧ

- Противовирусная терапия должна назначаться и контролироваться врачом-инфекционистом

Таблица 2. Взаимодействие рифабутина (Rb) и противовирусных препаратов

Препарат	Коррекция режима дозирования
Ненуклеозидные ингибиторы	Применяют стандартные дозы
Фозампренавир (FPV)	FPV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю
Эфавиренз (EFV)	EFV - в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю
Индинавир (IDV)	IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю
Невирапин (NVP)	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; Rb – 300 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю
Нелфинавир (NFV)	NFV - 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю
Ритонавир (RTV)	RTV – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю
Саквинавир (Инвираза SQV)	Не рекомендуется без усиления ритонавирином
Лопинавир/Ритонавир (LPV/r)	LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю
Атазанавир (ATV)	ATV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю
Схемы ингибиторов протеаз с усилением ритонавиром	ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю
Ралтегравир (RAL)	Стандартные дозы обоих препаратов
Энфувиртид (T-20)	Стандартные дозы обоих препаратов
Этравирин (ETR)	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза Rb – 300 мг/сут. Если ETR применяется вместе с LPV/r, то доза Rb – 150 мг/сут. или 3 раза в неделю

ОРГАНИЗАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

1. Лечение больных туберкулезом проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который обеспечивает правильность и эффективность лечения.

2. Весь курс лечения или его отдельные этапы проводят в стационаре с круглосуточным или только дневным пребыванием, а также в санаторных и амбулаторных условиях. Организационную форму лечения определяют с учетом тяжести течения заболевания, эпидемической опасности больного, материально-бытовых условий его жизни, психологических особенностей больного, степени социальной адаптации и местных условий.

Санаторный этап лечения является обязательным в комплексном лечении больных туберкулезом. Фаза продолжения химиотерапии должна осуществляться на санаторном этапе при строгом соблюдении преемственности в лечении.

3. Лечение больных туберкулезом органов дыхания с выделением МЛУ/ШЛУ микобактерий проводят в специализированном отделении противотуберкулезной службы с круглосуточным пребыванием в течение всей интенсивной фазы до получения 2-х отрицательных результатов посева мокроты или «стационаре на дому».

4. Контролируемый приём противотуберкулёзных препаратов на амбулаторном этапе должен быть организован как можно ближе к месту проживания больного и обеспечен медицинскими работниками противотуберкулёзных учреждений и подразделений, а при необходимости сотрудниками ближайшего учреждения общей лечебной сети (районных и городских

поликлиник, врачебных амбулаторий, районных и участковых больниц, ФАПов). Возможно использование «стационара на дому».

5. Независимо от организационной формы лечения должны быть соблюдены стандарт лечения и контроль за его проведением, а также преемственность между лечебными учреждениями при переходе больного от одной организационной формы лечения к другой.

6. Необходимо использовать все возможности мотивации больного на прием химиопрепаратов без перерывов и завершение полного курса лечения (социальная, психологическая, наркологическая помощь).

7. Лечение должно проводиться при строгом соблюдении мер инфекционного контроля.

8. Назначение противотуберкулёзных препаратов резерва должно осуществляться только при наличии комплекса препаратов как минимум на один год лечения и при условии гарантированных регулярных поставок в требуемом количестве в последующем.

9. Результат лечения оценивают с использованием всех критериев эффективности и оформляют соответствующую документацию. Контроль эффективности лечения осуществляет вышестоящее противотуберкулёзное учреждение.

10. Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии необходим квартальный когортный анализ с использованием стандартных определений исхода лечения.

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ**1. Обследование больных перед началом лечения:**

- определение формы, распространенности и фазы процесса;
- определение бактериовыделения и лекарственной чувствительности возбудителя;
- выявление нарушений функции пораженного органа;
- выявление осложнений туберкулеза;
- выявление сопутствующих заболеваний и контроль их течения;
- выявление противопоказаний к назначению лекарственных препаратов.

2. В обязательный комплекс обследования больных при всех локализациях туберкулеза перед началом лечения входит следующее:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала на микобактерии туберкулеза (молекулярно-генетический метод, микроскопия, посев на жидкие/плотные питательные среды) не менее, чем двукратно;
- исследование мокроты и иного доступного диагностического материала из двух образцов на лекарственную чувствительность МБТ молекулярно-генетическим и методом посева на жидкие/или плотные среды. При двукратном выявлении ЛУ к рифампицину и изониазиду исследования лекарственной чувствительности к этим препаратам не дублируются;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, включая рентгеномографическое исследование на оптимальных срезах, при возможности компьютерная томография;
- клинические анализы крови, мочи, кала;
- серологическое исследование на сифилис;
- исследование крови на антитела к ВИЧ;
- исследование крови на антитела к вирусам гепатита;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
- определение содержания глюкозы/сахар в крови;
- определение содержания креатинина сыворотки крови у больных МЛУ ТБ;
- ЭКГ;
- осмотр окулиста перед назначением этambutola ;
- осмотр ЛОР-врача перед назначением аминогликозидов или полипептида;

- по показаниям – трахеобронхоскопия и функциональное исследование легких.
- при внелегочном туберкулезе проводят комплекс исследований, соответствующий особенностям пораженного органа

В случае наличия сопутствующих заболеваний в комплекс обследования включают консультации соответствующих специалистов и необходимый комплекс обследования.

3. Контрольные обследования больных туберкулезом служат для определения динамики бактериовыделения и инволюции туберкулезных изменений в органах, контроля эффективности курса лечения и его переносимости, а также для контроля сопутствующих заболеваний.

4. Обязательными компонентами контрольного обследования являются:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания креатинина сыворотки крови ежемесячно ;
- определения уровня калия сыворотки крови ежемесячно при назначении препаратов резерва и антибиотиков широкого спектра действия;
- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протинамида и/или ПАСК;
- при химиотерапии по I, II и III стандартным режимам микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала в интенсивной фазе лечения проводят не реже 1 раза в месяц, а на фазе продолжения – каждые 3 месяца и по завершению лечения - не менее чем из 2-х образцов;
- при химиотерапии по IVрежиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 2-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;

- при химиотерапии по V режиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;
 - определение лекарственной чувствительности МБТ в интенсивной фазе проводят ежемесячно после 2-го месяца лечения. В фазе продолжения определение лекарственной чувствительности МБТ проводят при обнаружении микобактерий туберкулеза любым методом с использованием ускоренных ТЛЧ. При химиотерапии по II, IV и V режимам повторные ТЛЧ проводятся только к тем противотуберкулезным препаратам, к которым прежде МБТ была чувствительна.
 - рентгенологические исследования пораженного органа (органов), проводимые в интенсивной фазе лечения 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения – каждые 2 месяца при лечении по I, II, III режимам и каждые 3 месяца - при лечении по IV и V режимам.
 - осмотр ЛОР-врача ежемесячно при назначении аминогликозидов и полипептида;
 - исследование мочевой кислоты при назначении пиразинамида и других препаратов, влияющих на обмен пуринов.
5. При осложнениях туберкулезного процесса или необходимости обсуждения показаний к хирургическому вмешательству показано внеочередное проведение необходимых исследований.
6. Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции побочных эффектов химиотерапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (психиатра, нарколога, невролога, психолога, эндокринолога и др.).

Приложение № 8

Группы препаратов, рекомендуемые для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза

1. Группы препаратов патогенетического воздействия, рекомендуемые к использованию при химиотерапии туберкулеза в соответствии с показаниями:

- Иммуностимулирующие препараты, разрешенные к использованию при туберкулезе
- Дезинтоксикационные
- Противовоспалительные
- Десенсибилизирующие
- Антиоксидантные
- Антигипоксантные
- Витаминные препараты

2. С целью предотвращения и купирования побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза, по показаниям применяются следующие группы препаратов:

- Гепатопротекторные
- Витамины группы В
- Препараты калия
- Антигистаминные
- Бронходилататоры
- Противовоспалительные нестероидные
- Кортикостероидные
- Тиреозамещающие гормоны
- Противосудорожные
- Противорвотные
- Пробиотические
- H₂-блокаторы, ингибиторы протонного насоса, антацидные
- Антидепрессанты, седативные, нейролептические, анксиолитические

Приложение № 9

Побочные действия на противотуберкулезные препараты и способы их коррекции

Нежелательное явление	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая стратегия ведения
Судороги	Cs, H, Fq	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отмена препарата, вызвавшего судороги. 2. Консультация психиатра. 3. Противосудорожная терапия (фенитоин, вальпроевая кислота) по рекомендации психиатра. 3. Назначить Пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу. 5. Прекратить назначение препарата, если это не повредит лечению.
Периферическая нейропатия	Cs, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto, Fq	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить пиридоксин в максимальной суточной дозе (200 мг в день). 2. Заменить аминогликозид на капреомицин, если к нему сохранена чувствительность. 3. Начать терапию трициклическими антидепрессантами типа амитриптилина, нестероидными противовоспалительными препаратами. 4. Снизить дозу соответствующего препарата. 5. При неустраиваемых побочных действиях отменить препарат.
Снижение слуха	S, Km, Am, Cm, Clr.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Провести аудиографию. 2. Назначить капреомицин, если к нему сохранена чувствительность. 3. Снизить дозу препарата или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю). 4. При неустраиваемых побочных действиях отменить препарат. 5. Слухопротезирование при снижении слуха.
Психоз	Cs, H, Fq, Eto/Pto,	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить препарат до устранения симптомов психоза. 2. Назначить консультацию психиатра. 3. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (возможно на протяжении всего курса химиотерапии будет необходим прием психотропных препаратов). 4. Возобновить прием препарата или снизить его дозу. 5. При неустраиваемых побочных действиях отменить препарат.
Депрессия	Cs, H, Eto/Pto, Fq	<ol style="list-style-type: none"> 1. Групповые или индивидуальные консультации психолога. 2. Консультация психиатра. 3. Назначить антидепрессивную терапию по рекомендации психиатра (прозак, амитриптилин) 3. Снизить дозу соответствующего препарата. 4. При неустраиваемых побочных действиях отменить препарат.
Гипотиреоз	PAS, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исследовать уровень гормонов щитовидной железы. 2. Назначить консультацию эндокринолога. 3. Назначить курс лечения тироксином по рекомендации эндокринолога.
Тошнота и рвота	R,PAS, Eto/Pto, H, E, Z.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить степень дегидратации, провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса. 2. Назначить противорвотную терапию (церукал). 3. При неустраиваемых побочных действиях отменить препарат.
Гастрит	Eto/Pto, PAS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить соответствующие препараты на 1 – 7 дней. 2. Назначить H₂ – блокаторы, ингибиторы протонной помпы и/или антациды (антациды назначают за четыре часа до или через четыре часа после приема противотуберкулезных препаратов) 3. Снизить дозу соответствующего препарата. 4. При неустраиваемых побочных действиях отменить препарат.
Гепатит	Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, Fq	<ol style="list-style-type: none"> 1. При повышении уровня трансаминаз в 4 и более раз прекратить химиотерапию до разрешения гепатита. 2. Исключить другие вероятные причины гепатита. 3. Провести дезинтоксикационную и гепатопротекторную терапию. 4. Исключить наиболее гепатотоксичные препараты 5. Возобновить прием остальных противотуберкулезных препаратов под строгим контролем функции печени.
Нефротоксичность	S,Km, Am, Cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить соответствующий препарат. 2. Решить вопрос о применении капреомицина, если ранее назначались аминогликозиды. 3. Назначить препарат 2 или 3 раза в неделю под контролем функции почек 4. Уточнить влияние всех других противотуберкулезных препаратов на клиренс креатинина.
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	Cm, Km, Am, S	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить уровня калия в сыворотке крови. 2. При снижении уровня калия исследовать также и уровень магния, а при показаниях ещё и кальция. 3. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция
Неврит зрительного нерва	E	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить этамбутол. 2. Назначить консультацию офтальмолога. 3. При подтверждении диагноза препарат исключить
Артралгия	Z, Fq	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. 2. Снизить дозу соответствующего препарата. 3. При неустраиваемых побочных действиях отменить препарат.

Проект концепции этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации

1. Общие положения

1.1. Концепция этиологической диагностики направлена на создание рациональной и эффективной системы этиологической диагностики туберкулеза. Этиологическая диагностика туберкулеза должна основываться на действующей нормативной базе, регламентирующей ее деятельность, и направлена на обеспечение:

- доступности обследования для всего населения вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента;
- быстрой диагностики заболевания и определения лекарственной чувствительности возбудителя;
- использования методов исследования с доказанной эффективностью с целью наиболее полного удовлетворения требований к качеству диагностики и контроля лечения больных туберкулезом,
- эффективного мониторинга распространения лекарственно устойчивых форм туберкулеза;
- высокого качества, экономической эффективности и безопасности лабораторных исследований;
- устойчивой системы развития этиологической диагностики туберкулеза, в том числе быстрого внедрения и эффективного использования инновационных подходов.

1.2. Концепция основывается на:

- Федеральном законе РФ ФЗ №77 «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.2001;
- государственных стандартах по лабораторной медицине;
- приказах уполномоченных органов РФ об организации мероприятий по борьбе с туберкулезом и клинических лабораторных исследованиях;
- рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких.

1.3. Этиологическая диагностика туберкулеза, основывающаяся на методах лабораторной диагностики, направленных на подтверждение наличия возбудителя в диагностическом материале и его характеристику (видовую принадлежность и спектр лекарственной чувствительности) – **этиологические исследования**, должна применяться в комплексе обследований для выявления туберкулеза у пациентов с симптомами этого заболевания, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения больных туберкулезом.

Лабораторное обследование на двух первых этапах должно обеспечивать подтверждение/исключение наличия возбудителя туберкулеза в диагностическом материале, определение массивности бактериовыделения (степени инфекционной опасности больного) и исключение/подтверждение МЛУ с максимальным качеством (в кратчайшие сроки и с наибольшей достоверностью, которые могут обеспечить методы последнего поколения).

На этапе расширенного исследования должно быть проведено исследование лекарственной чувствительности к основным противотуберкулезным препаратам, а при необходимости и к препаратам резервного ряда.

Этиологические методы не могут использоваться для профилактических обследований населения и/или групп риска с целью выявления туберкулеза!

1.4. Организация исследований должна обеспечивать получение результатов исследования в **кратчайшие сроки и их наибольшую достоверность**, возможные при применении методов последнего поколения и внедрением системы управления качеством во всех лабораториях, проводящих исследования для подтверждения диагноза «туберкулез», вне зависимости от уровня подчиненности и вида исследований.

1.5. Если в лаборатории медучреждения, проводящего обследование пациента, отсутствует возможность проведения исследования с указанными выше диагностической чувствительностью и специфичностью и в указанные сроки, пациенту должна быть гарантирована возможность проведения такого обследования в другой лаборатории, оснащенной соответствующим образом.

1.6. Результаты лабораторных исследований могут применяться для принятия клинических решений или учитываться при мониторинге противотуберкулезных мероприятий только при наличии в лаборатории системы управления качеством, гарантирующей стабильную работу и достоверность исследований. В лабораториях противотуберкулезной службы, проводящих этиологическую диагностику туберкулеза, начиная с 2013 года должно начаться поэтапное внедрение системы управления качеством исследований и ее сертификации. На переходный период лаборатории, выполняющие исследования для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» и характеристики возбудителя, должны подтверждать качество проводимых ими исследований участием в ФСВОК по соответствующим видам исследования.

Приложение 1.

Программа реализации концепции этиологической диагностики туберкулеза в Российской Федерации

1. Список сокращений и определений

Индикатор МЛУ – выявление мутаций (молекулярно-генетическими методами), определяющих устойчивость к рифампицину без определения чувствительности к другим препаратам

ИФ – интенсивная фаза химиотерапии

ЖС – посев на жидкие среды

ККИ – контрольный комплекс исследований

КУБ+ – кислотоустойчивые бактерии методом микроскопии выявлены

КУБ– – кислотоустойчивые бактерии методом микроскопии не выявлены

ЛЧ – лекарственная чувствительность МБТ

МБТ – микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*)

МБТ+ – наличие бактериовыделения (микобактерий туберкулезного комплекса), подтвержденное методом микроскопии и/или посева

МБТ– – бактериовыделение (микобактерий туберкулезного комплекса) не подтверждено методами микроскопии и посева

МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса, включающего, помимо МБТ, микобактерии: *M.bovis*, *M.bovis-BCG*, *M.africanum*, *M.microti*, *M.canetti*, *M.caprae*, *M.pinnipedii*

МГМ – молекулярно-генетические методы

МГМ+ – микобактерии туберкулезного комплекса МГМ выявлены

МГМ– – микобактерии туберкулезного комплекса МГМ не выявлены

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость МБТ

МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

МС – микроскопия

МС– – пациент с отрицательным результатом микроскопического исследования материала

МС+ – пациент с положительным результатом микроскопического исследования материала

НИЛЧ – не прямое исследование лекарственной чувствительности (выделенной культуры)

НТМБ – микобактерии, не относящиеся к комплексу микобактерий туберкулеза (нетуберкулезные микобактерии)

Образец диагностического материала – проба диагностического материала собранная/взятая у пациента и предназначенная для лабораторного исследования. Два образца – образцы, собранные/взятые у пациента в разное время.

ОПЭМ – организационно-противоэпидемические мероприятия по случаю бактериовыделения, включая регистрацию бактериовыделителя, инициацию работы в очаге инфекции, выбор организационных форм лечения (госпитализация в соответствующее отделение)

ПДз – подтверждение диагноза туберкулеза с последующей регистрацией (постановкой на диспансерный учет) больного ТБ и началом лечения

ПИЛЧ – прямое исследование лекарственной чувствительности (без предварительного выделения культуры, непосредственно в первичном диагностическом образце)

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПТП 1го ряда (ПТП1) – рифампицин, изониазид, стрептомицин, этамбутол, пиразинамид

ПТПрезервногоряда(ПТП2) – в этом документе – ПТП, иные чем ПТП 1го ряда, к которым установлены критические концентрации (в инструкциях производителей или иных, утвержденных в установленном порядке)

РХТ – режим химиотерапии

ТБ – туберкулез

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Уст. – устойчивость культуры микобактерий к ПТП1 и/или ПТП2, иным, чем изониазид и рифампицин, определенная методом посева на жидкие среды или МГМ

Чув. – чувствительность культуры микобактерий к ПТП1 и/или ПТП2, иным, чем изониазид и рифампицин, определенная методом посева на жидкие среды или МГМ

2. Цели и задачи лабораторных исследований для этиологической диагностики туберкулеза

2.1. Для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» необходимо:

- подтвердить/исключить наличие микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале (с диагностической чувствительностью не менее 70%, диагностической специфичностью – 95%, временем оборота исследования – не более двух рабочих дней с момента поступления диагностического материала в лабораторию). Для этого должны применяться лучшие по соотношению качества и цены методы, доступные на момент исследований;

- определить степень инфекционной опасности больного для окружающих людей, в том числе и для принятия решения о госпитализации пациента в отделение МБТ+ или МЛУ туберкулеза, определения режима химиотерапии, а также характеристики случая для статистического учета, мониторинга и проведения противоэпидемиологических мероприятий.

Для определения степени инфекционной опасности больного должны применяться:

- **микроскопическое исследование** двух образцов респираторного диагностического материала для выявления КУБ методом люминесцентной микроскопии или микроскопии по Цилю-Нильсену (со временем оборота исследования не более двух рабочих дней с момента поступления материала в лабораторию); полученные данные о характеристике случая ТБ уточняются и корректируются в дальнейшем по результатам исследования материала методом посева;

и

- **исследование МГМ:** выявление случая МЛУ ТБ – подтверждение/исключение наличия устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду, или хотя бы к рифампицину как индикатору МЛУ (чувствительностью не менее 95%, специфичностью – 98%, при времени оборота исследования не более четырех рабочих дней с момента поступления диагностического материала в лабораторию или выделения культуры возбудителя). Приоритетным является подтверждение/исключение наличия устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду. Подтверждение/исключение наличия МЛУ ТБ по выявлению индикатора МЛУ – устойчивости к рифампицину допустимо, если невозможно организовать ПЦР – лабораторию или организовать пересылку диагностического материала (первичного или выделенной ДНК) во вспомогательные (субподрядные) лаборатории.

***ВНИМАНИЕ!** Для микроскопических исследований для выявления КУБ для диагностики приоритетным является люминесцентная микроскопия с использованием светодиодных микроскопов или, при возможности обеспечить техническое обслуживание, люминесцентных микроскопов с ртутными лампами. На переходный период или при незначительном числе (менее 20) исследований в день допустимо использование световой микроскопии в проходящем свете (с окраской мазков по Цилю-Нильсену).*

В случае отрицательного результата исследования МГМ для подтверждения/исключения наличия микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале должно быть проведено методом посева на жидкие среды *(не применимо, если чувствительность МГМ не менее 95% от метода посева на жидкие среды)*.

На переходный период допустимо использование комплекса исследований микроскопическими и культуральными методами в соответствии с инструкциями (Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г №109).

2.2. В случае выявления МЛУ туберкулеза органов дыхания – **для определения тактики дальнейшего лечения больного и характеристики случая для**

статистического учета и мониторинга программы и эпидемиологического надзора необходимо (схемы расширенных обследований, подбор режима химиотерапии):

- исключение/подтверждение наличия ШЛУ ТБ, а также определение спектра чувствительности возбудителя к ПТП молекулярно-генетическими методами (время оборота исследований – не более четырех рабочих дней с момента поступления материала в лабораторию – для КУБ+ образцов, или с момента выделения культуры возбудителя – для КУБ– образцов, чувствительность не менее 95%, специфичность – 98%);

- определение спектра чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам на жидких средах с использованием промышленно изготовленных готовых сред (среднее время оборота исследований: заключение об устойчивости к препаратам для КУБ+ образцов – в среднем через 18-25 дней с момента поступления материала, для КУБ– образцов – 7-12 дней с момента выделения культуры, заключение о чувствительности – через 42 дня).

2.3. Исследования для постановки диагноза «туберкулёз внелёгочной локализации» – цели и задачи исследований, а также их номенклатура аналогичны применяемым для диагностики туберкулеза органов дыхания (см. пункт 3.1), если они применимы для исследуемых видов диагностических материалов. Если инструкции к наборам реагентов для молекулярно-генетических исследований и/или для посева на жидкие среды не распространяются на диагностический материал, который необходимо исследовать, для выделения возбудителя следует использовать плотные среды.

2.4. Выявление НТМБ. В случае выявления возбудителя, относящегося к микобактериям иным, чем микобактерии туберкулезного комплекса необходимо провести определение видовой (групповой) принадлежности НТМБ – в течение не более трех рабочих дней с момента поступления в лабораторию диагностического материала или выделения культуры микобактерий.

3. Алгоритмы исследования диагностического материала для выявления и дифференциальной диагностики больных туберкулезом этиологическими методами

Организация диагностических исследований должна обеспечивать анализ хотя бы одного образца диагностического материала (или выделенной из него культуры, или ДНК) всеми методами, определенными соответствующими алгоритмами исследования как первого, так и последующих этапов.

Если исследование проводится с целью диагностики, анализируется диагностический материал (или выделенная из него культура, или ДНК), собранный только до начала химиотерапии (Не применимо для

случаев повторных курсов химиотерапии после неэффективного лечения или его прерывания).

Если указанные в алгоритмах исследования не могут быть проведены в лаборатории, в которую первоначально поступил диагностический материал, лаборатория должна провести тесты, которыми она владеет, а вторичный материал (предварительно обработанный материал, выделенная культура и/или ДНК) должен быть передан (с нарочным или курьерской почтой) в лабораторию, которая может провести расширенные исследования (вспомогательную/субподрядную лабораторию). Для возможности передачи материала в другие лаборатории, а также для повторения исследования (при необходимости) его часть (аликвота) после пробоподготовки должна сохраняться (путем замораживания при -180С).

В случае если применяемый метод не предусматривает возможность дальнейшего исследований материала или после установления диагноза больной направляется в учреждение противотуберкулезной службы для дообследования и лечения, допустимо исследование контрольного образца с применением только алгоритма исследования первого этапа (см. раздел 3.1).

3.1. Диагностика пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания

Среди лиц, подлежащих обследованию на туберкулез в соответствии с действующим Порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации, обследованию **с целью этиологической диагностики** ТБ органов дыхания подлежат пациенты с подозрением на ТБ органов дыхания, имеющие кашель с мокротой, или другие пациенты, при наличии соответствующей клинко-рентгенологической картины и после консультации фтизиатра, в том числе выявленные при диспансеризации по изменениям в рентгено/флюорограммах.

3.1.1. Диагностический материал. При туберкулезе легких, наиболее распространенной и эпидемически опасной форме заболевания, доступным и часто исследуемым диагностическим материалом является мокрота. При подозрении на другие формы туберкулеза органов дыхания или при невозможности собрать мокроту у пациента с подозрением на ТБ легких, могут исследоваться и другие виды диагностических материалов (промывные воды бронхов, аспирационный материал, БАЛ, браш-биоптат, биоптат, экссудат и др.).

3.1.2. Кратность обследования

Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце. Исследование мокроты методом микроскопии и посева на жидкие и плотные среды проводится не менее чем в двух образцах (два из них также исследуются МГМ). В случае исследования

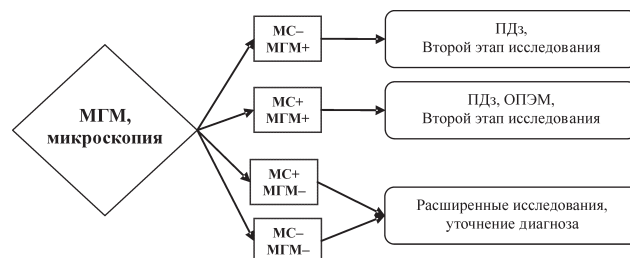
других видов отделяемого трахеобронхиального дерева допустимо исследование одного образца.

Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, исследования МГМ должны проводиться из аликвоты той же пробы, которая исследуется методами посева и микроскопии.

3.1.3. Первый этап диагностики для пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания

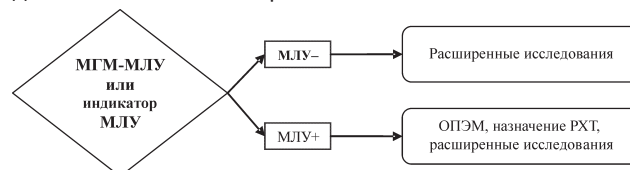
На первом этапе диагностический материал от пациента с подозрением на ТБ органов дыхания должен быть исследован для подтверждения/исключения наличия **микобактерий туберкулезного комплекса** и определения **степени инфекционной опасности** больного (**МС+/МС-**) (раздел 2.1). Для этого может быть проведено исследование диагностического материала методом микроскопии, а также МГМ в общей лечебной сети или в противотуберкулезном учреждении. Время получения результата исследования – два рабочих дня, но не более трех рабочих дней после получения лабораторией диагностического материала.

На первом этапе возможно применение МГМ, позволяющих одновременно с подтверждением/исключением наличия **микобактерий туберкулезного комплекса** исключить/подтвердить наличие МЛУ обнаруженного возбудителя. В этом случае второй этап совмещается с первым.



3.1.4. Второй этап исследования для пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания

Второй этап исследования проводится молекулярно-генетическими методами **для выявления/исключения диагноза МЛУ ТБ (по определению индикатора МЛУ или устойчивости к рифампицину и изониазиду)**. Время получения результата исследования – не более четырех рабочих дней после получения лабораторией диагностического материала.



На переходный период допустимо исследование спектра лекарственной чувствительности только на жидких средах, с применением промышленно изготовленных сред.

3.1.5. Расширенные лабораторные исследования (третий этап исследований)

3.1.5.1. Общие требования к проведению исследований

Для получения культуры для дальнейших исследований и на случай пророста посевов на жидких средах, **одновременно с посевом на жидкие среды проводится посев на одну пробирку среды Левенштейна-Йенсена.**

В случае выявления устойчивости к изониазиду или рифампицину дважды МГМ, исследования лекарственной чувствительности к этим препаратам не должны дублироваться методом посева. При выявлении устойчивости дважды любыми методами к любому препарату, при дальнейших исследованиях лекарственной чувствительности образцов от этого пациента, чувствительность к этому препарату исследоваться не должна.

Исследования чувствительности к пиразинамиду проводятся по запросу клинициста. При выявлении устойчивости к пиразинамиду и в других случаях, указанных в разделе 3.5., необходимо МГМ **исключить принадлежность выявленных МБТК к *M.bovis* или *M.bovis* BCG.**

Исследования чувствительности к препаратам резервного ряда должно проводиться после определения спектра лекарственной чувствительности (ЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1го ряда по клиническим показаниям, или при выявлении МЛУ (или хотя бы устойчивости к рифампицину, как индикатору МЛУ), или полирезистентности. Исследования чувствительности к амикацину, фторхинолону и капреомоцину проводятся обязательно, исследование к другим резервным препаратам проводятся при наличии валидированного метода исследования.

Исследования ЛЧ могут проводиться прямым методом (ПИЛЧ)– МГМ и/или посевом деконтаминированного диагностического материала на среды с ПТП, при высокой концентрации микобактерий туберкулеза (МБТ) – при положительном результате микроскопии, или непрямым методом (НИЛЧ) – исследованием выделенной культуры.

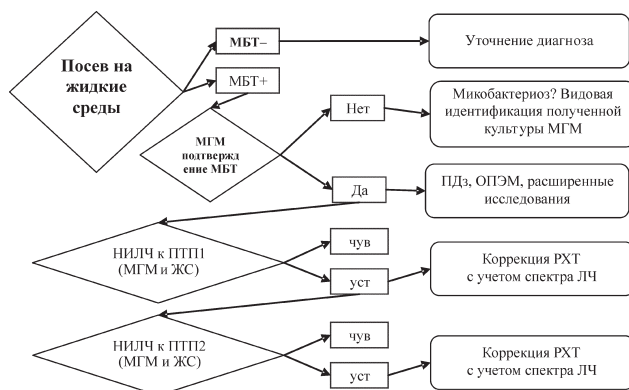
3.1.5.2. Время получения результата исследования на расширенном этапе не должно превышать:

- для выделения культуры на жидких средах – 10-20 дней – для положительного результата, включая подтверждение принадлежности выделенной культуры к МБТ, и не более 42 дней – для отрицательного результата, с момента поступления диагностического материала в лабораторию;
- ПИЛЧ – при посеве на жидкие среды – 4-12 дней (4-20 дней для пиразинамида)

- ПИЛЧ-МГМ – не более четырех рабочих дней;
- НИЛЧ – при посеве на жидкие среды – 4-12 дней (4-20 дней для пиразинамида), после получения культуры и ее идентификацию;
- НИЛЧ-МГМ – не более четырех рабочих дней после получения культуры.

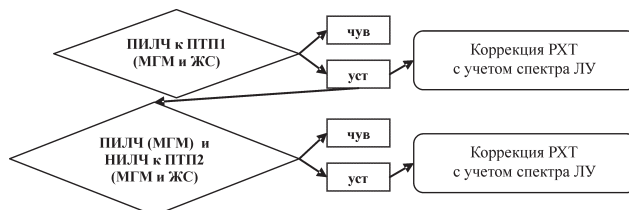
3.1.5.3. Расширенные исследования для случаев МГМ– до начала лечения.

Целью расширенного исследования для случаев МГМ– является подтверждение/исключение наличия микобактерий туберкулезного комплекса (МБТ+/МБТ–) в диагностическом материале и определение спектра лекарственной чувствительности выявленных МБТ.



3.1.5.4. Расширенные исследования при выявлении МС+МГМ+ МЛУ– до начала лечения.

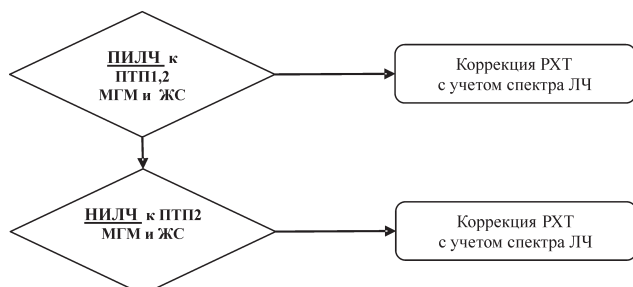
Целью расширенного исследования для случаев МС+МГМ+МЛУ– является уточнение спектра лекарственной чувствительности возбудителя для назначения/коррекции курса химиотерапии, последующего слежения (наблюдения) за нарастанием устойчивости (для мониторинга (выявления) случаев нозокомиального заражения), а также получение культуры для проведения дальнейших исследований.



3.1.5.5. Расширенные исследования при выявлении МС+МГМ+ МЛУ+ до начала лечения

Целью расширенного исследования при выявлении МС+МГМ+МЛУ+ является уточнение спектра лекарственной чувствительности возбудителя для назначения/коррекции курса химиотерапии, последующего слежения (наблюдения) за нарастанием устойчивости (для мониторинга (выявления) случаев нозокомиального заражения), а также получение культуры для проведения дальнейших исследований.

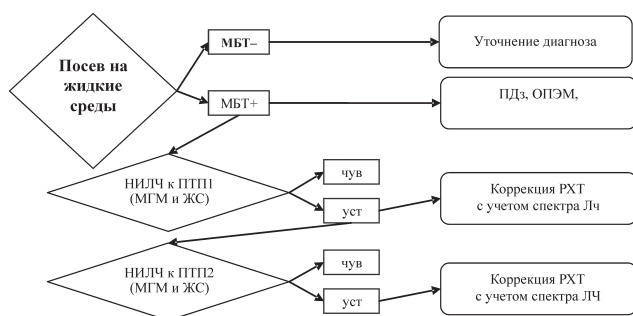
Исследование ЛЧ к препаратам первого и резервного ряда проводится МГМ и методом посева на жидкие среды – ПИЛЧ для исследований чувствительности к препаратам первого и резервного (только МГМ) ряда и НИЛЧ – для препаратов резервного ряда (при выявлении МЛУ, полирезистентности или по клиническим показаниям)



Для препаратов резервного ряда, для которых отсутствуют МГМ выявления устойчивости с чувствительностью не менее 90% и/или методы посева на жидких средах (по инструкции их производителя), могут быть использованы микробиологические методы исследования лекарственной чувствительности, валидированные для этих препаратов.

3.1.5.6. Расширенные исследования при выявлении МС–МГМ+ МЛУ– до начала лечения

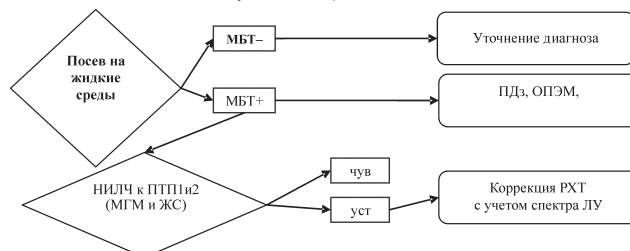
Целью расширенного исследования при выявлении МС–МГМ+МЛУ– является уточнение диагноза, получение культуры для проведения дальнейших исследований (уточнения спектра лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП 1го и, по клиническим показаниям, резервного ряда, для возможной коррекции курса химиотерапии, последующего слежения (наблюдения) за нарастанием устойчивости – для мониторинга (выявления) случаев нозокомиального заражения).



3.1.5.7. Расширенные исследования при выявлении МС–МГМ+ МЛУ+ до начала лечения

Целью расширенного исследования при выявлении на первых этапах МС–МГМ+МЛУ+ является уточнение диагноза, получение культуры для проведения дальнейших исследований (уточнения спектра лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП 1го и резервного ряда для возможной коррекции курса химиотерапии, последующего контроля за

нарастанием устойчивости – для мониторинга случаев нозокомиального заражения).



3.2. Исследования для подтверждения диагноза «туберкулез внелегочной локализации».

3.2.1. Исследования внелегочных диагностических материалов

проводятся только с целью дифференциальной диагностики туберкулеза внелегочной локализации, при наличии показаний, по назначению фтизиатра и/или после консультации фтизиатра соответствующего профиля.

3.2.2. Обследование пациентов с целью дифференциальной диагностики туберкулеза внелегочной локализации.

Обследованию подлежат больные с длительными хроническими процессами, с выраженными клинико-лабораторными и рентгенологическими показаниями и рефракторные к неспецифической антибактериальной и/или другим методам терапии. В случае пациентов с ВИЧ инфекцией или иных случаев иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний (с уровнем СД4 <200 кл./мкл), при проявлении симптомов заболеваний внелегочной локализации необходимо проведение исследований для исключения диагноза «туберкулез» или «микобактериоз».

3.2.3. Приоритетным является подтверждение/исключения наличия микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале с максимальной доступной чувствительностью и специфичностью. В связи с этим основными методами исследования являются исследования методом посева (на плотных и/или на жидких средах, в зависимости от исследуемого диагностического материала) и МГМ.

3.2.4. Первый этап диагностики для пациентов с подозрением на туберкулез внелегочной локализации

На первом этапе диагностический материал от пациента с подозрением на ТБ внелегочной локализации должен быть исследован для подтверждения/исключения наличия микобактерий туберкулезного комплекса (разделы 2.1. и 3.1.3.). Для этого в противотуберкулезном учреждении могут быть проведены исследования диагностического материала МГМ, методом микроскопии и посева на жидкие среды и плотные (среда Левенштейна-Йенсена и Финна II).

3.2.5. Кратность обследования пациентов с целью диагностики туберкулеза внелегочной локализации.

Кратность обследования зависит от вида диагностического материала:

- клинический материал, полученный без применения инвазивных методов: моча, секрет предстательной железы, эякулят, отделяемое свищей и послеоперационных ран, мазки из половых путей, соскобы эндометрия и прочее – до выявления одного положительного результата, но не более чем три образца;

- клинический материал, получаемый с использованием малоинвазивных технологий: синовиальная жидкость, ликвор, пункционный и биопсийный материал абсцессов, лимфоузлов, аспираты и соскобы, перитонеальная жидкость, кровь (только в случае септических состояний у пациентов с ВИЧ инфекцией или других случаев иммунодефицитов) – двукратно/однократно (при каждой инвазивной манипуляции, параллельно с цитологическими и гистологическими исследованиями);

- операционный материал: гной, грануляции, секвестры, костные фрагменты и патологически измененная ткань – однократно или при каждом операционном вмешательстве.

В случае получения отрицательных результатов первых исследований, они могут повторяться по клиническим показаниям, при прогрессировании процесса.

3.2.6. Второй этап диагностики и расширенные исследования – как в случае туберкулеза органов дыхания (см. 3.1.). Дополнительно к посеву на жидкие среды необходим посев на две плотные яичные среды – Левенштейна-Йенсена и Финна II.

3.2.7. Расширенные исследования при выявлении МС+МГМ– до начала лечения. Нетуберкулезные микобактерии.

Случаи МС+МГМ– могут быть связаны с принадлежностью возбудителя к нетуберкулезным микобактериям (НТМБ). Если при исследовании двух диагностических образцов от одного пациента получен такой результат, необходимо исследовать этот образец на содержание нетуберкулезных микобактерий молекулярно-генетическими методами и/или произвести его посев на плотную среду с последующим определением вида выделенной культуры молекулярно-генетическими методами.

Для установления диагноза «микобактериоз» необходимо выделение одного и того же вида НТМБ не менее двух раз от одного пациента, при отсутствии выделения МБТК и с учетом того, что исследование назначается при наличии симптомов заболевания.

Исключения: Для этиологического подтверждения диагноза «микобактериоз» достаточно однократного выделения НТМБ:

- из пробы, полученной в стерильных условиях, из закрытого очага (абсцесс, биопсия, операционный материал),
- из обычно стерильной ткани или жидкости (костный мозг, кровь, спинномозговая жидкость),
- если появление выраженных симптомов туберкулезоподобного заболевания совпадает по времени с моментом взятия пробы, из которой были выделены НТМБ.

Необходимо провести видовую идентификацию выделенной культуры микобактерий молекулярно-генетическими методами. *На переходный период допустимо применение биохимических методов идентификации.*

3.3. Контроль эффективности химиотерапии.

3.3.1. Этиологические исследования для контроля эффективности химиотерапии должны применяться только для принятия клинических и организационных решений по ведению больного. Обследование больных на этапе лечения проводится в соответствии с действующей инструкцией по химиотерапии.

3.3.2. Для контроля эффективности химиотерапии проводится комплекс контрольных исследований (ККИ), включающий, в том числе, микроскопическое исследование для выявления КУБ (два образца) и посев на жидкие среды (из одного образца), в сроки, указанные в действующей инструкции по химиотерапии. При выявлении МБТ на этапах химиотерапии (см. действующую Инструкцию по химиотерапии) должно быть проведено исследование лекарственной чувствительности выявленного возбудителя МГМ или методом посева на жидкие среды только к тем препаратам, к которым при предыдущем исследовании была сохранена чувствительность МБТ.

3.3.3. При выявлении устойчивости МБТ к препаратам, к которым в предыдущих тестах была выявлена чувствительность, проводится исследование новой порции диагностического материала МГМ и методом посева на жидкие среды с последующим подтверждением принадлежности выделенного возбудителя к МБТК и исследования лекарственной чувствительности. При двукратном подтверждении устойчивости возбудителя к ПТП любыми методами, в дальнейшем исследование к этим препаратам не проводится.

3.3.4. Если при проведении исследований на этапах лечения выявляется изменение спектра лекарственной чувствительности возбудителя по сравнению с результатами первого обследования

больного, должно быть проведено эпидемиологическое расследование, в том числе, по возможности, сравнение генотипов штаммов, выделенных до начала лечения и приобретенных в процессе лечения.

3.4. Обследование при диспансерном наблюдении.

При диспансерном наблюдении излечившихся больных этиологические обследования проводятся при появлении у них клинико-рентгенологических симптомов, позволяющих предположить рецидив заболевания. При диагностике рецидивов заболевания должны применяться алгоритмы обследования для пациентов с подозрением на туберкулез (см. 3.1. – 3.2.)

3.5. Исключение/подтверждение *M.bovis* или *M.bovis BCG* как этиологической причины заболевания.

При обследовании больных с поствакцинальными осложнениями, включая костные поражения, во всех случаях подтверждения наличия МБТК МГМ и/или выделения культуры МБТК, или в случае выявления устойчивости выделенной культуры к пиразинамиду у других больных ТБ, необходимо исключить наличие *M.bovis* или *M.bovis BCG* в диагностическом материале. Для этого необходимо провести идентификацию возбудителя в диагностическом материале (выделенной культуры) МГМ (на переходный период – биохимическими методами).

4. Регистрация и предоставление результатов исследований

4.1. Формы направлений, журналов регистрации исследований должны соответствовать утвержденным уполномоченным органом здравоохранения. Направления для исследования должны содержать всю предусмотренную формой информацию.

4.2. Сведения о цели исследований, пациентах (новый случай, рецидив и др.) должны ежемесячно сверяться с организационно-методическими отделами (кабинетами).

4.3. Для стандартизации ведения регистрационно-отчетной документации, мониторинга нагрузки лаборатории и формирования отчетов рекомендуется применение компьютерных лабораторных информационных систем. Применяемая лабораторная информационная система должна формировать отчет в режиме и форме, согласованной с организационно-методическим отделом (кабинетом) или отделением мониторинга регионального учреждения противотуберкулезной службы.

4.4. Результаты лабораторных исследований должны быть переданы лечащему врачу, заказавшему исследование, не позднее чем через 24 часа после указанных в разделе 3.1. сроков – лично, нарочным, по факсу или иным способом. Способ доставки результатов исследования должен обеспечивать их конфиденциальность.

4.5. Не реже 1 раза в месяц лаборатория должна представлять противотуберкулезной службе (организационно-методический отдел/кабинет или отделение мониторинга) для контроля за учетом, ведением больных ТБ и проведением противоэпидемических мероприятий, списки выявленных случаев МБТ+ и МЛУ/ШЛУ ТБ.

5. Определение лекарственной чувствительности возбудителя с целью эпидемиологического надзора и исследований распространенности лекарственно устойчивого туберкулеза

Для целей надзора за распространенностью (исследований распространенности) лекарственно устойчивого возбудителя туберкулеза могут использоваться результаты только тех лабораторий, исследования лекарственной чувствительности в которых сертифицированы, или, на переходный период, качество исследований которых документально подтверждено функционирующей системой внутрилабораторного контроля качества и удовлетворительными результатами внешней оценки качества путем панельного тестирования, или путем повторного исследования лекарственной чувствительности культур не менее чем в трех предыдущих циклах ФСВОК или других систем внешней оценки качества.

6. Организация сети лабораторий противотуберкулезной службы и их взаимодействие.

6.1. Внедрение новых высокотехнологичных методов лабораторных исследований требует пересмотра структуры сети микробиологических лабораторий и схем их взаимодействия. Организация сети лабораторий противотуберкулезной службы должна учитывать географические, демографические и эпидемиологические особенности каждого отдельного региона.

6.2. Планирование спектра исследований, проводимых в лабораториях разного уровня, организации и оснащения лабораторий, должно учитывать требования к возможной нагрузке на лабораторию с учетом обслуживаемого населения, соответствия имеющихся в наличии помещений требованиям, указанным в инструкциях производителей конкретных приборов, и действующим санитарным требованиям, в том числе к наличию бесперебойного энергообеспечения и вентиляции, размерам и количеству помещений, поддержанию постоянной температуры в них и к квалификации персонала, подтвержденной, в том числе, результатами внешней оценки качества.

6.3. Разработка структуры сети микробиологических лабораторий и схем их взаимодействия должна быть проведена каждым регионом при участии курирующих институтов.

6.4. Если в месте первичного обращения/выявления пациента как подозреваемого на туберкулез или в месте диагностики и лечения больного туберкулезом невозможно организовать его обследование в соответствии вышеприведенными требованиями и алгоритмами, сбор диагностического материала должен проводиться в медучреждении, выявившем пациента с подозрением на ТБ (проводящем лечение больного туберкулезом), с последующей доставкой материала с нарочными или курьерской почтой в лабораторию, которая может провести такие исследования (вспомогательную/субподрядную лабораторию)

6.5. Во вспомогательную/субподрядную лабораторию может быть направлен как первичный, так и вторичный (обработанный диагностический материал или его аликвота, выделенная ДНК, выделенная культура) диагностический материал.

Пациент также может быть направлен в специализированное медицинское учреждение противотуберкулезной службы для дообследования.

7. Качество лабораторных исследований

7.1. С целью обеспечения качества исследований для этиологической диагностики туберкулеза в лабораториях должны использоваться промышленно изготовленные наборы реагентов и среды, а также оборудование, разрешенные для применения в РФ как изделия медицинского назначения. Для микроскопии и посевов на плотные среды могут применяться как промышленно изготовленные наборы реагентов/среды/компоненты сред, так и реагенты и среды, приготовленные в лаборатории по прописям из инструкций, утвержденных уполномоченным органом здравоохранения.

7.2. Профильная комиссия при внештатном главном специалисте – фтизиатре Минздравсоцразвития РФ регулярно оценивает эффективность применяемых для лабораторной диагностики туберкулеза методов и тест-систем на основании анализа, представляемого рабочей группой, и доводит результаты этого анализа до руководителей органов, уполномоченных регулировать оборот изделий медицинского назначения для диагностики *in vitro*.

7.3. Для координации деятельности по внедрению инновационных методов и подходов в лабораторной диагностике туберкулеза и для оказания консультативной помощи рабочей группе при Профильной комиссии при внештатном главном специалисте – фтизиатре Минздравсоцразвития РФ создается постоянно действующая экспертная группа специалистов по лабораторной диагностике туберкулеза, в задачи которой входит разработка рекомендаций для Профильной комиссии по вопросам перечня применяемых технологий и оснащения сети лабораторий противотуберкулезной службы.

7.4. Начиная с 2012 года, лаборатории должны проводить работу по поэтапному внедрению/завершению создания собственных систем управления качеством в соответствии с приказом МЗ РФ от 07.02.2000 №45 и рекомендациями ГОСТ Р ИСО 15189-2006, ГОСТ Р 53022.1-2008, ГОСТ Р 53022.3-2008, ГОСТ Р 53022.4-2008, ГОСТ Р 53079.1-2008, ГОСТ Р 53079.2-2008, ГОСТ Р 53079.3-2008, ГОСТ Р 53079.4-2008 при организационно-методической поддержке научно-методических центров и Федеральных референс-лабораторий. Качество лабораторных исследований должно подтверждаться сертификацией исследований, предусматривающей, наряду с другими обязательными требованиями, наличие у лаборатории собственной системы управления качеством и ее регулярное участие в соответствующих разделах ФСВОК.

7.5. Сертифицированные исследования (на переходный период – качество которых подтверждено участием лаборатории в ФСВОК по соответствующим разделам), вне зависимости от ведомственной принадлежности или географического расположения лаборатории или медицинского учреждения, в состав которого входит лаборатория, не должны дублироваться в других лабораториях (например, в лабораториях при стационарах) и их результаты должны учитываться при принятии клинических решений, регистрации больного и мониторинге во всех противотуберкулезных учреждениях.

8. Финансирование лабораторных исследований

8.1. Финансирование лабораторных исследований во вспомогательных (субподрядных) лабораториях должно проводиться на основании тендеров/конкурсов/аукционов на выполнение работ.

8.2. При принятии решения о выборе поставщика услуги (выполнения лабораторных исследований для диагностики и характеристики этиологического агента) преимущества должны предоставляться лабораториям/медучреждениям, имеющим санитарно-эпидемиологическое заключение Роспотребнадзора о возможности проведения работ с патогенными биологическими агентами 3 группы патогенности. Лаборатории, выигравшие конкурс, должны подтверждать качество проводимых ими исследований их сертификацией (на переходный период – участием в ФСВОК по соответствующим разделам).

9. Реализация концепции

9.1. Реализация концепции потребует существенного переоснащения лабораторной службы и пересмотра действующих нормативных документов по проведению противотуберкулезных мероприятий и оценке их эффективности.

9.2. Разработка структуры сети молекулярно-биологических и микробиологических лабораторий

и схем их взаимодействия должна быть проведена каждым регионом при участии курирующих институтов и представлена на утверждение экспертному совету при главном специалисте не позднее ноября 2012 года.

9.3. Система добровольной сертификации исследований в лабораториях, проводящих исследования для этиологической диагностики ТБ,

должна быть разработана и начать функционировать к марту 2014 года, поэтапно вводя систему управления качеством в клинические лаборатории. На переходный период подтверждением качества лабораторных исследований будет участие лаборатории в ФСВОК по соответствующим разделам исследований с удовлетворительным результатом.

Приложение 2

Сравнительные характеристики методов молекулярно-биологической и микробиологической диагностики туберкулеза

Название метода	Цель исследования	Характеристика метода (по данным производителей)	Время оборота теста
Метод посева на жидкие питательные среды BACTEC MGIT 960	Подтверждение/исключение наличия МБТ в диагностическом материале (за исключением мочи)	Предел обнаружения $10^1 - 10^2$ КОЕ/мл	4-42 дня
	Определение спектра лекарственной чувствительности МБТ	Чувствительность для выявления устойчивости к препаратам первого ряда – 93-100%	до 14 дней (до 20 для пипразинамида)
Иммунохроматографический тест	Подтверждение принадлежности выделенной культуры к микобактериям туберкулезного комплекса	Специфичность – 100%	15 мин
ПЦР в режиме реального времени	Для выявления <i>M.tuberculosis</i> complex в клиническом материале	Предел обнаружения: - не менее 10^2 КОЕ/мл, - не менее 20 копий ДНК в пробе ДНК, Диапазон количественного определения: от 10^3 до 10^7 копий ДНК Специфичность: 100%	24 – 48 часов
ПЦР в режиме реального времени	Дифференциация микобактерий <i>M.tuberculosis</i> , <i>M.bovis</i> и <i>M.bovis</i> BCG в клиническом материале и культурах микроорганизмов	Предел обнаружения для: <i>M.tuberculosis</i> (штамм H37 Ra) 5×10^3 копий ДНК <i>M.bovis</i> BCG (штамм <i>M.bovis</i> BCG-1) 1×10^3 копий ДНК Специфичность: 100%	24 – 48 часов
ПЦР в режиме реального времени с определением устойчивости к рифампицину	Выявление МБТК в мокроте	Предел обнаружения комплекса МБТ: 10^2 КОЕ/ мл Диагностическая чувствительность – 77 % Диагностическая специфичность – 100%	2-4 часа
	Выявление мутаций, определяющих устойчивость к рифампицину	Диагностическая чувствительность – 97% Диагностическая специфичность – 99%	
ПЦР в режиме реального времени	Выявление мутаций определяющих устойчивость к рифампицину и изониазиду	Предел обнаружения: 5×10^2 клеток в пробе Специфичность: 99-100%	24 – 49 часов
ПЦР с дальнейшей гибридизацией на биологических микрочипах	Выявление мутаций определяющих устойчивость к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам в мокроте	Предел обнаружения: 500 геном-эквивалентов микобактерий (100-300 КОЕ в 1 мл мокроты)	24 – 96 часов

Название метода	Цель исследования	Характеристика метода (по данным производителей)	Время оборота теста
	Определение устойчивости к рифампицину и/или изониазиду (для культур)	<p>Чувствительность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):</p> <ul style="list-style-type: none"> - для рифампицина 98,7% - для изониазида 92% <p>Специфичность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):</p> <ul style="list-style-type: none"> - для рифампицина 100% - для изониазида 100% 	24-48 часов
	Определение устойчивости к рифампицину и/или изониазиду в диагностическом материале (для М+ образцов, после деконтаминации)	<p>Чувствительность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):</p> <ul style="list-style-type: none"> - для рифампицина 96,8% - для изониазида 90,2% <p>Специфичность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):</p> <ul style="list-style-type: none"> - для рифампицина 95% - для изониазида 100% 	
ПЦР с дальнейшей гибридизацией на стриповых мембранах	Определение устойчивости к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и/или аминогликозидам/циклическим пептидам и/или этамбутолу (для культур)	<p>Чувствительность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):</p> <ul style="list-style-type: none"> - для офлоксацина 90,6% - для амикацина/капреомицина 84,8% - для этамбутола 69,2% <p>Специфичность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):</p> <ul style="list-style-type: none"> - для офлоксацина 100% - для амикацина/капреомицина 100% - для этамбутола 100% 	
	Определение устойчивости к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и/или аминогликозидам/циклическим пептидам и/или этамбутолу в диагностическом материале (для М+ образцов, после деконтаминации)	<p>Чувствительность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):</p> <ul style="list-style-type: none"> для офлоксацина 88,9% - для амикацина/капреомицина 75% - для этамбутола 38,5 <p>Специфичность (по сравнению с определением лекарственной чувствительности традиционным бактериологическим методом):</p> <ul style="list-style-type: none"> для офлоксацина 100 % - для амикацина/капреомицина 100 % - для этамбутола 100% 	

Название метода	Цель исследования	Характеристика метода (по данным производителей)	Время оборота теста
ПЦР с дальнейшей гибридизацией на стриповых мембранах	Дифференциация внутри <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (для культур)	Чувствительность (по сравнению с биохимическими тестами и молекулярно-генетическими методами) – 100% Специфичность (по сравнению с биохимическими тестами и молекулярно-генетическими методами) – 100%	
	Идентификация – определение вида нетуберкулезных микобактерий (из культур)	Чувствительность (по сравнению с секвенированием и биохимическими тестами) – 96% Специфичность (по сравнению с секвенированием и биохимическими тестами) – 94%	
	Идентификация – определение вида наиболее распространенных видов нетуберкулезных микобактерий (из культур)	Чувствительность (по сравнению с секвенированием и биохимическими тестами) – 97% Специфичность (по сравнению с секвенированием и биохимическими тестами) – 94%	
	Идентификация – определение вида <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. malmoense</i> (для М+ образцов, после деконтаминации), определение РНК	Чувствительность (по сравнению с результатами посева) – 97,5% Специфичность (по сравнению с результатами посева) – 99%	
	Идентификация – определение вида <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. malmoense</i> (для М- образцов, после деконтаминации), определение РНК	Чувствительность (по сравнению с результатами посева) – 83,3% Специфичность (по сравнению с результатами посева) – н.д.	



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Курение приводит к преждевременному старению организма, бесплодию, раку легких и других органов, повышает риск рождения детей с патологиями.



БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения

8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

РЕКОМЕНДАЦИИ**по обеспечению обследования пациентов с подозрением на туберкулез и больных туберкулезом микробиологическими и молекулярно-биологическими методами**

1. Организация лабораторного обследования для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» и контроля химиотерапии. Все пациенты с клинико-рентгенологической картиной, позволяющей подозревать туберкулез, должны быть обследованы молекулярно-биологическими и/или микробиологическими методами, вне зависимости от географического расположения их места жительства или социального положения, или ведомственной принадлежности медицинского учреждения, в которое они обратились, или были идентифицированы как пациенты с подозрением на туберкулез. Противотуберкулезные учреждения должны обеспечить обследование больных туберкулезом на этапе диагностики (до начала лечения) и для контроля химиотерапии, пациенты должны быть обследованы в соответствии с требованиями Концепции и Программы развития системы молекулярно-биологических и микробиологических исследований для диагностики туберкулеза молекулярно-биологическими и микробиологическими методами. Медицинское учреждение, ответственное за обследование пациента/больного, может обеспечить его несколькими способами:

а) проведя весь комплекс молекулярно-биологических и микробиологических исследований (первый и второй этапы и расширенные исследования) в своих микробиологической и молекулярно-биологической лабораториях;

б) проведя часть исследований в своей лаборатории и передав диагностический материал для проведения исследований, которые не могут быть проведены в этом учреждении, во вспомогательную/субподрядную лабораторию (например, другого противотуберкулезного диспансера);

в) проведя весь комплекс исследований во вспомогательной/субподрядной лаборатории, переслав в эту лабораторию диагностический материал;

г) направив больного в противотуберкулезное учреждение, имеющее возможность провести весь комплекс исследований.

2. Требования к лабораториям, проводящим исследования. При принятии решения об организации молекулярно-биологических и микробиологических исследований в лаборатории учреждения противотуберкулезной службы необходимо учитывать те высокие требования, которые предъявляют современные молекулярно-биологические и микробиологические

технологии к инфраструктуре лабораторий, также как к подготовке персонала и системе управления качеством исследований. Помимо выполнения требований к организации безопасных исследований ПБА 3 группы патогенности, которое должно быть подтверждено санитарно-эпидемиологическим заключением органов Роспотребнадзора или другого разрешающего документа на проведения таких работ, выданного уполномоченным органом, необходимо:

- обеспечение бесперебойного энергопитания, защиты оборудования от скачков напряжения и/или силы тока;

- достаточное количество персонала, обученного работе с используемым в лаборатории оборудованием и обеспечивающего функционирование системы обеспечения качества.

Для организации ПЦР – лаборатории также необходимо соответствие помещений лаборатории, как по количеству, так и по их устройству действующим методическим указаниям по организации работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы 1 – 4 групп патогенности, применимых к методам, используемым в лаборатории.

Современные МГМ предъявляют разные требования к помещениям лаборатории и квалификации персонала. При использовании «закрытых» автоматизированных систем ПЦР в реальном времени, наиболее инфекционно опасным этапом исследования является добавление лизирующего раствора к мокроте и внесение лизированного материала в катридж, все последующие этапы проводятся в автоматическом закрытом режиме. Однако возможности таких автоматизированных систем в настоящее время ограничены, для проведения полного комплекса обследования потребуется применение дополнительного оборудования и/или привлечения вспомогательных/субподрядных лабораторий.

3. Подтверждение качества исследований. Лаборатории, проводящие исследования для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез», должны быть готовы к сертификации соответствующих исследований или (на переходный период) ежегодно участвовать во внешнем контроле качества по разделам микробиологических исследований для диагностики туберкулеза с удовлетворительными результатами.

4. Мощности приборов, применяемых для молекулярно-генетических и микробиологических исследований.

Учитывая высокую стоимость оборудования, инфраструктуры и подготовки персонала лаборатории, проводящей такие исследования, необходимо обеспечить полную загрузку мощностей приобретаемых приборов:

- для Бактек 960 – не менее 7500 пробирок в год на один прибор (например, 5000 посевов для выявления и 2500 пробирок для исследования лекарственной чувствительности)

- для ДНК-стрип-технологии (Line- probe assay, Hain тест) – не менее 3500 исследований для выявления лекарственной устойчивости к препаратам 1го и 2го ряда в год (при наличии автомата для выделения ДНК возможно выполнение 12000-24000 исследований для выявления устойчивости к ПТП 1го и 2го ряда в год), на один прибор;

- для Xpert MTB/RIF (4 блока) – не менее 2000 исследований в год на один прибор;

- для Xpert MTB/RIF (8 блоков) – не менее 4000 исследований в год на один прибор;

- для Xpert MTB/RIF (16 блоков) – не менее 8000 исследований в год на один прибор

- для других реал-тайм ПЦР систем – не менее 5500 исследований в год на один прибор;

- для других реал-тайм ПЦР систем, дополненных системой автоматического выделения ДНК: аппарат на 48 образцов – не менее 12000, аппарат на 96 образцов – не менее 24000 исследований в год на один прибор

- для Биочип – технологии – не менее 3000 исследований в год.

5. Исследования, рекомендуемые для проведения в лабораториях различных уровней. С учетом требований к организации молекулярно-биологических исследований и исследований с использованием жидких сред и автоматических микробиологических анализаторов рекомендуется организация следующих исследований в учреждениях противотуберкулезной службы (см. таблицу).

В лабораториях общей лечебной сети, для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание, а также для оценки степени эпидемической опасности больного (интенсивности бактериовыделения и МЛУ МБТ) – микроскопические методы выявления КУБ и, при наличии ПЦР-лаборатории, или при использовании «закрытых» систем – МГМ.

В лабораториях районных, межрайонных и городских противотуберкулезных диспансеров (обслуживающих районы с населением не менее 100 000 человек), или в региональных противотуберкулезных диспансерах в регионах с населением менее 500 000 и заболеваемостью менее 100 на 100 тыс. населения:

- **выявление микобактерий** методами люминесцентной микроскопии и/или молекулярно-генетическими методами,

- **выявление/исключение МЛУ ТБ-** определение устойчивости к изониазиду и рифапицину, или хотя бы к рифампицину молекулярно-генетическими методами (если применяемые методы предусматривают одновременное определение микобактерий туберкулезного комплекса и мутаций, определяющих устойчивость только к рифампицину).

В лабораториях в региональных противотуберкулезных диспансерах в регионах с населением менее 500 000 и заболеваемостью более 100 на 100 тыс. населения:

- **выявление микобактерий** методами люминесцентной микроскопии и/или молекулярно-генетическими методами и методами посева на жидкие и плотные среды,

- **выявление/исключение МЛУ ТБ-** определение устойчивости к изониазиду и рифапицину, или хотя бы к рифампицину молекулярно-биологическими методами (если применяемые методы предусматривают одновременное определение микобактерий туберкулезного комплекса и мутаций, определяющих устойчивость только к рифампицину)¹.

- **исследования лекарственной чувствительности** к препаратам первого и резервного ряда на жидких средах.

В лабораториях межрайонных и/или региональных противотуберкулезных диспансеров, обслуживающих регионы или районы с населением более 500 000 человек:

- **выявление микобактерий** методами люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетическими методами, методом посева (преимущественно на жидкие среды, с использованием промышленно изготовленных готовых сред) и подтверждение принадлежности выделенных культур к комплексу микобактерий туберкулеза молекулярно-генетическими¹ и/или иммунологическими методами. Для лабораторий с числом исследований более 4000 в год рекомендуется использование автоматических систем для выделения ДНК;

- **исключение/подтверждение диагноза МЛУ или ШЛУ туберкулеза** молекулярно-генетическими методами, определение спектра устойчивости к препаратам 1го и 2го ряда,

- **выявление лекарственной устойчивости** молекулярно-генетическими методами – к **препаратам первого и второго ряда** (для лабораторий с числом исследований более 2500 в год рекомендуется использование тест-систем с возможностью автоматизации процесса),

и/или

- **определение спектра лекарственной чувствительности** на жидких средах с применением автоматических анализаторов – **к препаратам 1го ряда, пиразинамиду и резервного ряда.**

В лабораториях межрегиональных противотуберкулезных учреждений (НИИ фтизиопульмонологии/туберкулеза, научно-производственных центров по борьбе с туберкулезом или иных лабораториях, оборудованных и имеющих квалифицированные кадры для проведения перечисленных ниже исследований), дополнительно к исследованиям, проводимым в лабораториях регионального уровня:

- **определение видовой принадлежности микобактерий туберкулезного комплекса** (с применением молекулярно-генетических методов),

- **определение видовой принадлежности нетуберкулезных микобактерий** (с применением молекулярно-генетических методов),

- **определение лекарственной устойчивости МБТК** молекулярно-генетическими методами – **к препаратам первого и второго ряда**

- **определение спектра чувствительности микобактерий туберкулезного комплекса** к препаратам второго ряда на жидких средах с применением автоматических анализаторов,

- **определение спектра чувствительности нетуберкулезных микобактерий** с применением автоматических микробиологических анализаторов или молекулярно-генетических технологий,

- **проведение генотипирования** изолятов микобактерий туберкулеза.

3. Пересылка материала для проведения исследований во вспомогательных (субподрядных) лабораториях. При невозможности проведения полного комплекса исследований (первого и второго этапов и расширенных исследований) медицинское учреждение должно обеспечить пересылку диагностического материала, его аликвоты, выделенной ДНК или культуры во вспомогательную/субпод-рядную лабораторию в кратчайшие сроки. Время пересылки материала не должно увеличивать сроки получения результата исследований более чем на 3 дня.

Ответственность за выбор вспомогательной (субподрядной) лаборатории, в том числе и по принципу их компетенции, лежит, в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р ИСО 15189-2006, на руководителях медучреждения/лаборатории, организующих обследование пациента/больного.

4. Организация обследования пациентов в регионах/районах с малым населением или низкой плотностью населения.

В регионах/районах с малым населением или с низкой плотностью населения (менее 10 человек на кв. км) может быть организован сбор диагностического материала и его доставка во вспомогательные/субподрядные лаборатории.

В крайнем случае, при высоком уровне заболеваемости туберкулезом в регионе/районе с населением, меньшим указанного в п. 5, и при географических особенностях, препятствующих быстрой доставке диагностического материала во вспомогательные/субподрядные лаборатории, может быть принято решение об организации проведения молекулярно-генетических исследований для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» и выявления/исключения МЛУ туберкулеза хотя бы по выявлению устойчивости к рифампицину как индикатору МЛУ, с применением «закрытых» автоматизированных систем ПЦР в реальном времени, с последующим направлением выявленного больного в противотуберкулезное учреждение для расширенных лабораторных исследований и лечения. В этом случае лаборатория, проводящая молекулярно-генетические исследования, должна соответствовать всем требованиям нормативных документов, предъявляемым к лабораториям, проводящим такие исследования, и требованиям к качеству исследований, определенным в Концепции.

При невозможности пересылки диагностических материалов или направления пациентов с подозрением на туберкулез в специализированное медицинское учреждение, **в регионах с низкой плотностью населения, для работы в изолированных труднодоступных поселениях** могут быть организованы рейды мобильных отрядов, оснащенных, в том числе, аппаратурой и наборами реагентов для экспресс-диагностики туберкулеза, с возможностью выявления этиологического агента в диагностическом материале на месте, с диагностической чувствительностью не менее 75% и временем оборота анализа – не более 6 часов, или проводящих сбор/взятие диагностического материала с его последующей транспортировкой в стационарные лаборатории, проводящие такие исследования.

5. Организация обследования пациентов в регионах/районах с высокой плотностью населения и развитой транспортной сетью

В регионах с высокой плотностью населения и развитой транспортной сетью должна рассматриваться возможность создания одной крупной лаборатории, имеющей возможность проводить исследования на жидких средах и МГМ с применением систем автоматического выделения ДНК, обслуживающих несколько регионов.

6. Определение вида НТМБ и исследования их лекарственной чувствительности может проводиться только в межрегиональных лабораториях

Микробиологические и молекулярно-биологические методы, рекомендуемые для применения в лабораториях разных уровней

Тип учреждения, к которому относится лаборатория	Цель обследования	Метод, применяемый сегодня	Цель обследования (в соответствии с новой концепцией)	Рекомендуемый метод
ОЛС	Выявление больных туберкулезом	Микроскопия по Цилю-Нильсену	1. Этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание (только по клинико-рентгенологическим показаниям)	1. Люминесцентная (светодиодная) микроскопия – при количестве ежедневных исследований более 20 в день 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале (по возможности)
Районные, межрайонные ПТД	1. Выявление и дифференциальная диагностика 2. Определение лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда (в некоторых лабораториях) 3. Контроль химиотерапии (в некоторых лабораториях) 4. Исследования в процессе диспансерного наблюдения	1. Микроскопия (преимущественно по Цилю-Нильсену) 2. Посев на плотные среды 3. Исследования лекарственной чувствительности на плотных средах (в некоторых лабораториях)	1. Этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание (только по клинико-рентгенологическим показаниям) 2. Определение инфекционной опасности больного 2. Выявление МЛУ 3. Контроль химиотерапии	1. Люминесцентная (светодиодная) микроскопия 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале 3. МГМ выявление устойчивости хотя бы к рифампицину (если это позволяет применяемая система МГМ)
Региональные/межрегиональные ПТД, МЛУ центры	1. Выявление и дифференциальная диагностика 2. Определение лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда 3. Контроль химиотерапии 4. Исследования в процессе диспансерного наблюдения	1. Микроскопия (преимущественно люминесцентная) 2. Посев на плотные среды 3. Идентификация выделенных культур преимущественно фенотипическими методами 4. Исследования лекарственной чувствительности на плотных средах	В дополнение к перечисленному для районных/межрайонных ПТД: 2. Выявление МЛУ/ШЛУТБ 3. Определение спектра ЛЧ МБТ 4. Уточнение диагноза для КУБ–МГМ– или КУБ+МГМ– пациентов 5. Контроль нозокомиальной инфекции 7. Участие в исследованиях распространённости лекарственной устойчивости	1. Микроскопия (люминесцентная) 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале 3. Посев на жидкие среды 4. МГМ/биохимическая идентификация выделенных культур (МБТ туберкулезного комплекса/ НТМБ, <i>M.tuberculosis/M.bovis/M.bovis-BCG</i>) 5. МГМ исследования лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда 6. На жидких средах: исследования лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда
Межрегиональные центры, НИИ фтизиопульмонологии/туберкулеза	1. Дифференциальная диагностика 2. Определение лекарственной чувствительности к препаратам 1 го и резервного ряда 3. Контроль химиотерапии	1. Микроскопия (люминесцентная) 2. Посев на плотные среды 3. Идентификация выделенных культур преимущественно фенотипическими методами 4. Исследования лекарственной чувствительности на плотных средах 5. Посевы на жидкие среды (выделение возбудителя и исследования лекарственной чувствительности) 5. Молекулярно-генетические методы для выявления возбудителя, видовой идентификации, определения лекарственной чувствительности.	То же, что и для региональных/межрегиональных ПТД, МЛУ центров + исследования НТМБ, молекулярно-генетические эпидемиологические исследования	Дополнительно к методам, применяемым в региональных/ межрегиональных ПТД, МЛУ центрах 1. Определение вида и спектра лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий, 2. Проведение генотипирования изолятов МБТ



ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ
ADVANCED TRADING

www.atcl.ru



ФТИЗАМАКС
МАК-ПАС
ЭТОМИД
ПРОТОМИД
КОКСЕРИН
КОКСЕРИН ПЛЮС
МАКРОЗИД
ФОРКОКС
МАКОКС
ЕКОКС
КАПОЦИН

Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.19, корпус 2, этаж 1
Тел.: 8 (499) 720-43-80; 8 (499) 193-71-11; 8 (499) 190-97-10
Факс: 8 (495) 942-52-81; E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

Обзор: Актуальные вопросы химиотерапии туберкулеза в Европейском регионе ВОЗ

Ричард Залескис

Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания

Прошло более 100 лет после открытия Робертом Кохом возбудителя туберкулеза (ТБ) и более 60 лет как стали доступны для лечения этой болезни противотуберкулезные препараты. Однако ТБ по-прежнему является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [1,2]. В конце 70-х гг. прошлого века появилась надежда на ликвидацию этого грозного заболевания. Но, к сожалению, эта надежда не оправдалась, и, как известно, ТБ и сейчас является одной из главных причин смертности и потери трудоспособности, особенно в странах с низким и средним экономическим уровнем.

Согласно последним расчетным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2010 г. в мире было инфицировано *Mycobacterium tuberculosis* почти 2 миллиарда человек, 8,8 миллионов человек заболели ТБ (включая 650 000 больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и 1,1 миллиона лиц с ВИЧ-инфекцией) и 1,4 миллиона умерли от ТБ [1]. В Европейском регионе ВОЗ (53 страны) за последние несколько лет заболеваемость ТБ постепенно снизилась. В 2010 г. было зарегистрировано 330 000 впервые выявленных больных ТБ (34 на 100 000 населения), что составило 5,6% от заболевших мире ТБ [1]. Казалось бы, это не так плохо. Однако эпидемиологическая ситуация по ТБ в 18 высокоприоритетных странах по ТБ¹ остается весьма напряженной. Регистрируемая заболеваемость ТБ в этих странах в 2 раза выше, чем в целом по региону и в 14 раз выше, чем в странах Европейского Союза, что составляет 87% от всей заболеваемости в Регионе. Кроме того, в этих странах зарегистрирован самый высокий уровень МЛУ-ТБ среди всех стран мира [3].

Следует отметить, что одной из важнейших причин неудовлетворительной эпидемиологической ситуации по ТБ в Европейском регионе является неэффективное лечение больных. Среди всех регионов мира наш регион имеет самый низкий показатель успешного лечения ТБ – 68% среди впервые выявленных больных (целевой показатель – 85%). Вероятно, это может быть связано с высоким уровнем лекарственной устойчивости. Но нельзя также не принимать во внимание неэффективное лечение больных ТБ вследствие несоблюдения общепринятых принципов и режимов химиотерапии, отсутствия надлежащего контроля за приемом противотуберкулезных препаратов, поддержки больных и ряда других причин.

История вопроса

Лечение туберкулеза имеет длинную историю. До открытия *Mycobacterium tuberculosis* и эффективных противотуберкулезных препаратов практиковался целый ряд различных методов лечения: кровопускание, очищение кишечника, постельный режим, верховая езда, лечение на горных и морских курортах, применение рыбьего жира, касторового масла. Использовались также и хирургические методы лечения: прерывание диафрагмального нерва, торакопластика, пневмоторакс, пневмоперитонеумидр. [4]. В течение почти двух столетий до появления современной противотуберкулезной химиотерапии хирургические методы играли ведущую роль в лечении ТБ. Еще в 1726 г. британский хирург Barry вскрыл гнойную каверну. В конце 80-х гг. 19 века Carlo Forlanini ввел в практику пневмоторакс. В 1890 г. Spengler выполнил первую торакопластику. В 1891 г. Tuffier произвел клиновидную резекцию легкого больному ТБ. В 1938 г. Monaldi предложил торакостомию для лечения кавернозного ТБ. В 1933 г. Liliental выполнил первую успешную пневмонэктомию по поводу ТБ, а в 1947 г. Лев Константинович Богущ впервые подобную операцию по поводу ТБ в Советском Союзе [4].

Роберт Кох вслед за открытием *Mycobacterium tuberculosis* в 1890 г. применил в качестве лечебного средства туберкулин. К сожалению, эта попытка закончилась неудачей, и туберкулин не был признан как лечебный препарат.

Эра противотуберкулезной химиотерапии берет свое начало с 1944 г., когда S. Waxman и A. Schatz открыли стрептомицин, а в 1952 г. был синтезирован изониазид. В период 1952 – 1955 г.г. была предложена первая схема химиотерапии туберкулеза, состоящая из трех противотуберкулезных препаратов: изониазида, стрептомицина и ПАСК. Следует помнить, что тысячи больных ТБ были спасены, благодаря этой комбинации препаратов. В 1958 г. была предложена методика лечения, предусматривающая контроль медперсонала за приемом противотуберкулезных препаратов больными, что актуально до настоящего времени. Наконец, в начале 1970 г.г. в клиническую практику были введены рифампицин и пипразинамид, которые в комбинации с изониазидом и стрептомицином (или этамбутолом) положили начало современной химиотерапии лекарственно-чувствительного ТБ [5].

К сожалению, имеющиеся в нашем распоряжении средства контроля и профилактики ТБ, достаточно стары. Так «возраст» многих диагностических средств составляет более 100 лет, лекарственных препаратов –

¹ Армения, Азербайджан, Беларусь, Болгария, Эстония, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Республика Молдова, Румыния, Российская Федерация, Таджикистан, Турция, Туркменистан, Украина и Узбекистан.

более 40 лет, а вакцины БЦЖ - более 85 лет. Безусловно, для эффективной борьбы с ТБ в настоящее время жизненно необходимы новые диагностические лабораторные технологии, противотуберкулезные препараты и вакцины. В 1998 г. был раскрыт геном *Mycobacterium tuberculosis*, что явилось основой для разработки новых вакцин и противотуберкулезных препаратов.

Основные принципы контроля и профилактики ТБ и стратегия «Остановить ТБ»

Современная эпидемиологическая ситуация по ТБ, к сожалению, свидетельствует о том, что профилактика и борьба с ТБ далеки от совершенства и требуют срочной оптимизации для их улучшения. Особенно это касается химиотерапии ТБ как важнейшего в настоящее время средства контроля ТБ. Поступающие в ВОЗ из разных стран данные наглядно свидетельствуют о том, что предпринимаемые усилия по реализации стратегии «Остановить ТБ», в частности, по стратегии лечения ТБ, еще не достаточны. Большое число больных туберкулезом в мире, особенно с МЛУ-ТБ, а также в сочетании с ВИЧ-инфекцией, значительное число лиц (около 2 млн.) ежегодно умирающих от ТБ, представляют большую проблему. Основные положения стратегии «Остановить ТБ», базируется на трех основных принципах профилактики и контроля ТБ:

1. Раннее выявление, диагностика и лечение контагиозных (МБТ+) больных ТБ.
2. Раннее выявление, диагностика и лечение неконтагиозных (МБТ-) больных ТБ (чтобы они не стали контагиозными).
3. Профилактика ТБ:
 - не допустить перехода ТБ инфекции в болезнь
 - не допустить, чтобы неинфицированные *Mycobacterium tuberculosis* лица стали инфицированными.

В 2006 г. ВОЗ разработала новую стратегию «Остановить ТБ» с целью существенно сократить к 2015 г. глобальное бремя туберкулеза в соответствии цели развития тысячелетия в области развития (ЦРТ) и задачами Партнерства "Остановить туберкулез" [6].

Эта стратегия является в настоящее время единым международным подходом для качественного контроля ТБ и состоит из 6 компонентов:

1. Продолжение распространения эффективно реализуемой стратегии DOTS:
 - политическая приверженность в сочетании с адекватным и устойчивым финансированием;
 - своевременное выявление и диагностика заболевания с помощью бактериологических исследований гарантированного качества;

- стандартная контролируемая химиотерапия в сочетании с оказанием поддержки пациентам;
- эффективная система снабжения и управления лекарственными средствами;
- мониторинг и оценка эффективности противотуберкулезных мероприятий.

2. Борьба с ТБ-ВИЧ, МЛУ-ТБ с учетом потребностей больных из малоимущих и уязвимых групп населения.
3. Содействие укреплению системы здравоохранения на основе развития первичной медико-санитарной помощи.
4. Привлечение всех поставщиков медицинских услуг.
5. Расширение прав и возможностей лиц с ТБ и общественных организаций через партнерское сотрудничество.
6. Поддержка и развитие научных исследований.

Если внимательно проанализировать все компоненты стратегии «Остановить ТБ», то практически все из них, так или иначе, относятся к лечению ТБ как одного из главных направлений для эффективной борьбы с ТБ. А какова же ситуация с лечением ТБ в Европейском регионе? Она весьма плачевна, о чем свидетельствуют последние данные официальной статистики ВОЗ [1].

В то время как показатель выявления ТБ в Европейском регионе ВОЗ в последние годы постоянно возрастал и в 2010 г. достиг 74%, будучи самым высоким в мире (ЦРТ² – 70% от расчетного количества больных с положительным результатом микроскопии мокроты), Региональный показатель успешного лечения является самым плохим по сравнению с другими Регионами ВОЗ и в 2009 г. составил 68% у впервые выявленных больных [1]. Это гораздо ниже, чем показатель, соответствующий глобальной цели (ЦРТ - 85%) (рис. 1).

Главными причинами безуспешного лечения являются:

- Запоздалое выявление ТБ. С одной стороны это происходит из-за позднего обращения пациентов за медицинской помощью, а с другой - из-за несвоевременной диагностики ТБ. В результате у больных развивается запущенный, тяжелый ТБ, уже не поддающийся химиотерапии, а нередко больные погибают еще до начала лечения.

- Неэффективное лечение больных ТБ. Нередко больные прерывают лечение из-за недостаточной поддержки со стороны медицинского персонала и сообщества. Наблюдается длительная госпитализация с плохими условиями пребывания пациентов в стационарах и плохим инфекционным контролем, что часто приводит к суперинфекции, в том числе резистентными

² ЦРТ – цели развития тысячелетия, установленные на Генеральной Ассамблее ООН в 2000 году

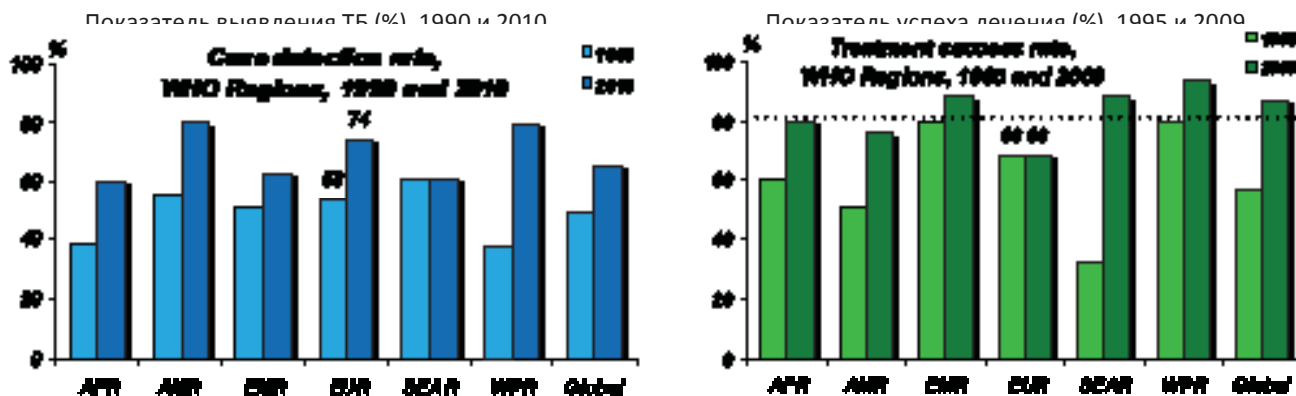


Рис. 1. ЦРТ 6с, Европейский регион ВОЗ (EUR)

штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Нельзя не упомянуть также об ошибках врачей в назначении рациональных схем химиотерапии и недостаточном индивидуальном подходе к каждому пациенту.

- Несомненно, МЛУ-ТБ является одним из главных факторов безуспешного лечения больных в нашем Регионе. Однако следует помнить, что проблема МЛУ-ТБ вызвана, прежде всего, неудачным лечением впервые выявленных больных со штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, чувствительными к противотуберкулезным препаратам. Поэтому первичной является профилактика МЛУ-ТБ, т.е. своевременное выявление и правильное лечение впервые выявленных больных ТБ, у большинства из которых заболевание вызвано *Mycobacterium tuberculosis*, чувствительными к противотуберкулезным препаратам [7].

- В последние годы в Европейском регионе стремительно растет число больных ТБ, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией [1]. ВИЧ-инфекция является решающим фактором риска развития ТБ. Среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), риск развития ТБ в 20-37 раз выше, чем среди лиц, не инфицированных ВИЧ. На ТБ приходится более четверти всех смертей среди ЛЖВ. В 2009 г. доля ВИЧ-инфицированных лиц среди впервые выявленных больных ТБ составила 3,9%. У больных ТБ, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, наблюдаются тяжелые и прогрессирующие формы туберкулеза, что приводит к безуспешному лечению и частым летальным исходам.

Принципы химиотерапии ТБ в свете рекомендаций ВОЗ

Как уже было подчеркнуто выше, одной из важных задач работы национальных программ борьбы с ТБ (НПТ) является раннее выявление и лечение всех больных ТБ. Однако лечение больных ТБ можно назвать краеугольным камнем деятельности любой НТП.

В 2010 г. вышло в свет 4-е издание рекомендаций ВОЗ по лечению ТБ (5). Для разработки этих рекомендаций была сформирована рабочая группа независимых экспертов, которая определила семь ключевых

вопросов: длительность лечения рифампицином впервые выявленных больных; дозировка и частота применения лекарств у этих больных; исходный режим химиотерапии в странах с высоким уровнем устойчивости к изониазиду; лечение ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией; мониторинг исследования мокроты в процессе лечения; продление лечения; повторное лечение. Затем был проведен всесторонний обзор имеющихся научных данных по каждому вопросу. После этого рабочая группа сформулировала рекомендации на основании качества доказательств, эффективности и стоимости лечения, а также сравнительной оценки пользы и вреда. Качество доказательств оценивалось по системе GRADE (система уровней оценки, разработки и определения рекомендаций). В процессе оценки с применением GRADE качество массива доказательств определяется, как степень, до которой специалист может быть уверен в том, что оценки эффекта (желательного или нежелательного), полученные на основе имеющихся данных, близки к реальному эффекту рассматриваемых мер. Полезность оценки эффекта (мероприятия) зависит от уровня уверенности в этой оценке. Чем выше качество доказательств, тем вероятнее возможность предложить настоятельную рекомендацию. Сила рекомендаций и качество доказательств представлены в таблице 1.

Ниже приводятся рекомендации по химиотерапии различных категорий больных ТБ (5). Химиотерапия впервые выявленных больных ТБ с сохраненной чувствительностью микобактерий к противотуберкулезным препаратам показана в таблице 2.

Следует особо подчеркнуть, что ранее рекомендованный режим химиотерапии **2HRZE/6HE** для лечения вновь выявленных больных ТБ рекомендуется больше не применять. Это настоятельная рекомендация с высоким качеством доказательств.

На территориях с высоким уровнем устойчивости к изониазиду (Н) рекомендуется следующая стандартная схема химиотерапии вновь выявленных больных ТБ: **2HRZE/4HRE** (Слабая рекомендация/Недостаточно доказательств, мнение экспертов).

Таблица 1. Сила рекомендаций и качество доказательств по системе GRADE

Сила рекомендации	Качество доказательств
Настоятельная	Желаемый эффект применения этой рекомендации перевешивает нежелательные последствия. Отвечает на вопрос «должно» ли «не должно»
Условная	Желаемый эффект применения рекомендации, возможно, перевесит последствия, но доказательства в поддержку этой рекомендации неопределенные. Отвечает на вопрос «может быть»
Слабая	Недостаточно доказательств в поддержку этой рекомендации, и они основаны на мнении экспертов и практическом опыте. Отвечает на вопрос «может быть»

Таблица 2. Стандартные режимы химиотерапии у вновь выявленных больных ТБ

Интенсивная фаза	Фаза продолжения	Сила рекомендаций
HRZE*/ежедн./ 2 мес. Н – изониазид R – рифампицин Z – пиразинамид Е – этиambutол <i>*при ТБ менингите применять стрептомицин вместо Е</i>	HR/ежедн./ 2 мес.	Настоятельная рекомендация/ высокое качество доказательств
	HR/3 раза в нед./2 мес.	Условная рекомендация/ высокое или умеренное качество доказательств

Известно, что больные неохотно принимают любые лекарства, особенно токсические противотуберкулезные препараты и в таком большом количестве. А нерегулярный прием химиопрепаратов приводит к плохим результатам лечения и развитию лекарственной устойчивости. Поэтому уместно еще раз напомнить, что прием противотуберкулезных препаратов должен осуществляться под непосредственным контролем медперсонала и с оказанием всяческой поддержки больным.

Нередко со стороны медицинского персонала приходится слышать упреки в адрес больных ТБ (особенно социально дезадаптированных) в нарушении режима, отказе от приема лекарств, самовольных отрывах от лечения и т.д. На основании тщательного и достоверного анализа противотуберкулезной работы многих стран можно категорически утверждать, что постоянная поддержка пациентов во время лечения (повторные объяснительные беседы, непосредственное наблюдение за приемом противотуберкулезных препаратов, минимальная материальная помощь в виде

проездных билетов до медицинского учреждения и продуктовых пакетов и др.) приводит к значительному улучшению результатов лечения. Поэтому в настоящее время возлагать вину на пациентов из-за плохих исходов лечения не всегда корректно. Прежде всего, медицинский персонал и общество в целом должны внимательно анализировать свою работу и особенно ошибки.

Недавно ушедший от нас профессор John Sbarbago писал, что «Приблизительно одна треть пациентов не принимает лекарства регулярно, как было назначено врачом, и, возможно, одна треть пациентов, которые принимают лекарства, делают ошибки при самостоятельном приеме» (*Ann. Allergy 1990*). Более того, «...несоблюдение требований – это естественная реакция нормальных, здравомыслящих людей: человек, который продолжает глотать таблетки или получать инъекции с абсолютной регулярностью при отсутствии поддержки и помощи со стороны других людей, – это аномалия» (*Annik Rouillion, Bull IUAT 1972; 47; 68-75*).

В дополнение к вышесказанному следует отметить, что комбинации противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами доказанной биодоступности предотвращают монотерапию, а следовательно, препятствуют развитию лекарственной устойчивости.

Значение лабораторной службы в диагностике и лечении ТБ

Анализируя современные рекомендации по химиотерапии ТБ очень важно затронуть чрезвычайно важный вопрос, касающийся **бактериологической службы**. Не будет преувеличением подчеркнуть, что хорошо налаженная лабораторная служба является фундаментальной частью борьбы с ТБ. Сегодня невозможно себе представить выявление и диагностику ТБ, качественный эпиднадзор за ТБ, включая МЛУ-ТБ, назначение правильных режимов химиотерапии в самом начале лечения, и наконец, мониторинг лечения без лабораторной поддержки.

В 1882 г. Роберт Кох в Берлине сделал свой гениальный доклад об открытии возбудителя ТБ и сформулировал три постулата, ставшие общей концепцией медицинской бактериологии (рис. 2). Поэтому Роберт Кох по праву считается основателем медицинской бактериологии. Бактериоскопия мокроты по Цилю-Нильсену, а в дальнейшем и люминисцентная микроскопия базируются именно на основе открытия Р. Коха. Бактериоскопия мокроты пережила века и до сих пор является одним из главных методов быстрого (1-2 дня) выявления бациллярных больных, что помогает в решении эпидемиологических и клинических задач, включая назначение химиотерапии сразу после обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУБ), если быстрые молекулярные методы не доступны.

Конечно, нельзя не упомянуть и о недостатках данного метода, а именно, слабой чувствительности (необходимо, по крайней мере, 5000 микробных тел/мл); обнаружение КУБ (туберкулезных и нетуберкулезных) как живых, так и мертвых; низкой чувствительности при сочетании ТБ и ВИЧ-инфекции.



Рис. 2. Портрет Р. Коха и публикация об открытии возбудителя ТБ

Современный алгоритм бактериоскопической диагностики ТБ заключается в следующем:

- Исследовать два образца мокроты, при гарантированном качестве исследования и надлежащей организации работы;
- Положительный результат: обнаружение в мазке в 100 полях зрения одной или более КУБ;
- Последним руководством ВОЗ подтверждена точность микроскопического исследования двух последовательно взятых мазков, так называемого метода «диагностика в тот же день» (8).

Данный алгоритм ускоряет выявление больных, подозрительных на ТБ, а следовательно способствует незамедлительному назначению противотуберкулезной химиотерапии.

Само собой разумеется, что современные особенности ТБ - быстрое распространение МЛУ-ТБ и ВИЧ-ассоциированного ТБ – диктуют новые требования к диагностике и лечению ТБ. К сожалению, не оправдалось предсказание знаменитого G. Canetti, который писал: «Поскольку оптимальная химиотерапия туберкулеза, вызванного дикими штаммами, решительно снижает частоту возникновения устойчивости, преобладает всеобщее мнение, что устойчивость станет достоянием истории.» (9). Таким образом, остро необходимы инновационные и быстрые методы лабораторной диагностики ТБ, включая определение устойчивости микобактерий ТБ к противотуберкулезным препаратам. Даже так называемый «золотой стандарт», т.е. культуральное исследование с помощью посева мокроты на плотные питательные среды по Левенштейну-Йенсену, нас сегодня не может удовлетворить ввиду

длительности ожидания ответа (от 30 до 60 дней), а также трудоемкости процесса (приготовление питательных сред вручную) и значительных финансовых затрат.

Новые методы лабораторной диагностики ТБ, в том числе молекулярные, необходимы по следующим причинам:

- с целью ранней диагностики ТБ, в том числе бактериологически отрицательных случаев ТБ, часто ассоциированных с ВИЧ;
- для быстрой диагностики лекарственно-устойчивого ТБ и
- для назначения правильных режимов химиотерапии в самом начале лечения, особенно больным, ранее получавшим противотуберкулезную химиотерапию, и больным МЛУ-ТБ.

Введение в практику инновационных бактериологических методов при ТБ во временном аспекте, сравнительной длительности исследования и чувствительности методов представлены в таблице 3 (8, 9).

Мы не будем останавливаться на подробной характеристике новых бактериологических методов, т.к. планируем специальную публикацию по этой теме. Этот вопрос мы затронули лишь для того, чтобы перейти к описанию химиотерапии больных ТБ, ранее получавших лечение, и больных МЛУ-ТБ.

Химиотерапия больных ТБ, ранее получавших лечение.

Перед тем как назначить лечение больным ТБ, получавшим противотуберкулезную химиотерапию в прошлом, рекомендуется культуральное исследование мокроты и тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) до начала или во время лечения, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину. При возможности быстрого молекулярного ТЛЧ необходимо руководствоваться результатами теста. При невозможности быстрого молекулярного ТЛЧ рекомендуется назначить эмпирический режим химиотерапии МЛУ-ТБ (5). Рекомендации по стандартным режимам химиотерапии больных ТБ, ранее получавших противотуберкулезное лечение, приведены в таблице 4.

Химиотерапия больных МЛУ-ТБ.

Для лечения больных МЛУ-ТБ необходимы противотуберкулезные препараты 2-го ряда гарантированного качества. Рекомендации ВОЗ по химиотерапии МЛУ-ТБ, включая силу рекомендаций по системе GRADE, представлены в таблице 5 (10).

Следует отметить, что все перечисленные в таблице 5 рекомендации имеют очень низкое качество доказательств, поскольку в мире немногие страны имеют возможность лечения МЛУ-ТБ по индивидуальным схемам. Постепенное накопление мирового опыта лечения МЛУ-ТБ, несомненно, позволит увеличить достоверность данных рекомендаций.

Таблица 3. Новые технологии бактериологической диагностики ТБ

Год	Технология	Длительность исследования	Чувствительность
До 2007 г.	Бактериоскопия по Цилю-Нильсену (ЦН)	2-3 дня	Базовый уровень по Левенштейну-Йенсену (ЛЙ)
2007 г.	Культура (плотные среды)	30-60 дней	
2007 г.	Культура (жидкие среды)	15-30 дней	+ 10% по сравн. с ЛЙ
2008 г.	Молекул. ген. анализ -Line Probe Assay (1ряд: Rif & INH)	2-4 дня	Только БК+ по мазку
2009 г.	СД-люминисцентная микроскопия	1-2 дня	+ 10% по сравн. с ЦН
2010 г.	NAAT - тест амплификации нуклеиновой кислоты (ТБ, Rif), включая Xpert MTB/RIF	90 мин.	+ 40% по сравн. с ЦН

Таблица 4. Стандартные режимы химиотерапии больных ТБ, ранее получавшим противотуберкулезное лечение.

Возможность теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)	Вероятность МЛУ-ТБ (регистрационная группа)	
Возможен рутинно	Высокая (безуспешное лечение)	Средняя или низкая (рецидив, прерванное лечение)
Быстрый молекулярный ТЛЧ	Результат ТЛЧ возможен в течение 1-2 дней для подтверждения или исключения МЛУ-ТБ и для выбора режима лечения	
Конвенциональный ТЛЧ	Ожидая результаты ТЛЧ	
	Эмпирический режим для МЛУ-ТБ Модифицировать после получения результатов ТЛЧ	2HRZE^s/1HRZE/5HRE Модифицировать после получения результатов ТЛЧ
ТЛЧ не возможен	Эмпирический режим для МЛУ-ТБ Модифицировать после возможности ТЛЧ и получения результатов	2HRZE^s/1HRZE/5HRE Модифицировать после возможности ТЛЧ и получения результатов

Таблица 5. Химиотерапия МЛУ-ТБ

Рекомендация	Сила рекомендаций
Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин	Настоятельная/ очень низкое качество доказательств
Фторхинолоны поздней генерации	Условная/ высокое качество доказательств
Этионамид (протионамид)	Настоятельная/ очень низкое качество доказательств
Интенсивная фаза: 4 препарата 2-го ряда (включая один из п/э: канамицин, амикацин, капреомицин) + пиразинамид	Условная/ очень низкое качество доказательств
Пиразинамид, фторхинолон, п/э препарат, этионамид (протионамид) и либо циклосерин или ПАСК (если циклосерин не может быть применен)	Условная/ очень низкое качество доказательств

Что касается длительности химиотерапии при МЛУ-ТБ, то ВОЗ рекомендует следующее (10):

Интенсивная фаза – 8 мес. мин.

- Общая продолжительность – 20 мес. мин. (если лечение МЛУ-ТБ проводится впервые)

(Условные рекомендации/очень низкое качество доказательств)

Критические вопросы, связанные с лечением больных ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ ТБ).

Как в свое время отмечал профессор Stefan Grzybowski, известный канадский ученый и специалист по вопросам болезней легких и ТБ, одних лекарств для лечения ТБ не достаточно. С этим нельзя не согласиться. Ярким примером является безуспешное лечение больных ТБ с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам. Несчастные люди становятся больными М/ШЛУ-ТБ не из-за отсутствия противотуберкулезных препаратов, а в силу ряда организационных причин, упомянутых выше. Поэтому крайне необходимо обеспечить следующий чрезвычайно важный комплекс мер для эффективной борьбы с М/ШЛУ-ТБ:

- Укрепление **базового контроля ТБ** (качественная реализация стратегии «Остановить ТБ»).
- Обеспечение наличия противотуберкулезных **препаратов 1го ряда гарантированного качества** и их рационального использования.
- Улучшение доступа к противотуберкулезным **препаратам 2го ряда гарантированного качества** по доступным ценам.
- Правильный выбор **режима лечения** больных ТБ, включая М/ШЛУ-ТБ.
- Определение показаний, противопоказаний и методов для **хирургического лечения** больных М/ШЛУ-ТБ.
- Нарастивание **лабораторного потенциала**, включая молекулярные тесты для быстрого выявления ТБ и определения лекарственной чувствительности.
- Улучшение **инфекционного контроля** на всех уровнях.
- Безотлагательное решение проблемы **кризиса с рабочей силой** в здравоохранении.
- Мобилизация **финансовых ресурсов** для предотвращения и лечения М/ШЛУ-ТБ.
- Участие в научно-практических исследованиях в разработке **новых диагностических средств, противотуберкулезных лекарственных препаратов и вакцин.**

Все эти вопросы подробно описаны в новом документе Европейского регионального бюро ВОЗ «Консолидированный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011-2015 г.г.» (7).

Список литературы

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011, ISBN 978 92 4 156438 0 www.who.int/tb
2. Lönnroth K., Castro K.G., Chakaya J.M. Tuberculosis control and elimination in 2010-50: cure, care, and social development. Lancet (Tuberculosis) May 2010: 13-28.
3. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf
4. Залескис Р. Роль хирургических методов в лечении туберкулеза. Пробл. туб. 2001, 1: 3-5.
5. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines fourth edition: 2010. WHO/HTM/TB/2009.420. ISBN 978 92 4 154783 3 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf
6. World Health Organization. The Stop TB Strategy: Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals: WHO/HTM/TB/2006.368. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf
7. World Health Organization Regional Office for Europe. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011-2015, 2011. ISBN 978 92 890 0246 2-<http://www.euro.who.int/pubrequest>
8. World Health Organization. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics: WHO 2010 http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_rev_june2011.pdf
9. Canetti G. Drug-resistant tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1965; 92: 687-703.
10. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update: WHO/HTM/TB/2011.6. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf

Обзор: Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI века

В.А. Аксенова

НИИ фтизиопульмонологии ГОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Анализ эпидемиологических показателей заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков показал, что, не смотря на их стабилизацию в последние годы, данные о структуре заболеваемости и также о заболеваемости в группах диспансерного учета свидетельствуют о сохраняющейся неблагоприятной ситуации. Показатели заболеваемости детей и подростков на Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах, как и показатели заболеваемости взрослого населения, значительно выше, чем в западных округах. В связи с этим особое значение приобретает совершенствование методов диагностики туберкулеза у детей. Поскольку эффективность туберкулинодиагностики как диагностического теста выявила только 48,1% детей, больных туберкулезом, необходимо более широкое применение более специфичных методов – ДИАСКИН и Квантиферонового тестов.

В последние годы наметилась устойчивая тенденция к улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации [2]. Однако заболеваемость среди детей и подростков, несмотря на улучшение, продолжает вызывать озабоченность у специалистов.

Тенденции изменения эпидемиологических показателей заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков.

В целом по Российской Федерации показатель регистрируемой заболеваемости туберкулезом детей в возрасте до 14 лет вырос в период с 1992-го по 2001 год более чем вдвое (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие пять лет показатель заболеваемости практически перестал меняться (небольшие колебания в пределах 16,2–16,4 на 100 тыс. происходили в пределах 95% доверительного интервала), и снизился в 2008 году до 15,3 на 100 тыс. населения, а затем снова стабилизировался на уровне 14,7 – 15,3 на 100 тыс. детей в возрасте до 14 лет. В 2010 году его значение составило 15,2 на 100 тыс. детей. Доля детей до 14 лет в структуре показателя заболеваемости всего населения (по форме № 8 государственной статистики РФ) снизилась от 3,8% (1999 г.) до 2,7% в 2009 г. и 3,0 в 2010 г. Снижение регистрируемой заболеваемости коснулось почти всех возрастных групп детей. За последние три года практически неизменным осталось значение показателя среди детей до года и 5–6 лет – 6,2 и 18,7 на 100 тыс. в 2010 г. соответственно, при этом наиболее высокие регистрируемые значения заболеваемости отмечаются у детей 5–6 лет [1, 2].

Соответствие регистрируемой заболеваемости ее истинным значениям для туберкулеза у детей

осложняется отсутствием характерных для туберкулеза рентгенологических изменений и достоверных диагностических методов у детей, подтверждающих этиологическую природу заболевания [2].

Выявление заболевания у подростков более достоверно, поскольку у них преобладают выраженные формы туберкулеза, сопровождающиеся значительными рентгенологическими изменениями и бактериовыделением.. В связи с этим, показатели заболеваемости детей в возрасте 15–17 лет регистрируются более достоверно, чем у детей до 14 лет. Кроме того, значительная часть подростков проходит профилактические осмотры в связи с обучением в организованном коллективе и необходимостью определения пригодности к военной службе, что также повышает достоверность показателей регистрируемой заболеваемости. По статистическим данным, у подростков, в отличие от детей в возрасте до 14 лет, рост заболеваемости наблюдался до 2005 г., в период с 2002-го по 2005 г. показатель заболеваемости подростков вырос с 32,7 до 40,5 на 100 тыс. детского населения. Начиная с 2006 года этот показатель, незначительно меняясь в пределах 95% доверительных интервалов, а в 2010 году составил 36,3 на 100 тыс. детского населения.

О достоверности показателей регистрируемой заболеваемости и качестве диагностической работы среди детско-подросткового населения в Российской Федерации можно судить на основе сведений о доле детей в возрасте до 17 лет, взятых на учет в IIIA группе диспансерного учета (ГДУ) среди всех впервые выявленных детей и подростках. Дети с остаточными посттуберкулезными изменениями выявляются при рентгенологическом обследовании по поводу положительной чувствительности к туберкулину на 2ТЕ или другой патологии и регистрируются в IIIA ГДУ. Поэтому в целом по стране ежегодно регистрируется около 1000 детей в возрасте до 14 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями. Только в 2010 г. выявлено 1055 детей с туберкулезом в фазе обратного развития. При этом доля взятых на учет в IIIA ГДУ по отношению к впервые выявленным детям последние два года изменяется в пределах 23–25% (23,8% в 2010 г.). Заметим, что если данных детей выявлять своевременно, то официальные статистические показатели заболеваемости детей туберкулезом в РФ увеличатся почти на треть.

Острой проблемой в стране является ВИЧ инфекция. Если еще 10 лет назад данная сочетанная патология встречалась в единичных случаях, то в настоящее время только в 2009 году выявлен 101 ребенок.

Анализ заболеваемости детей туберкулезом по федеральным округам показал, что на востоке страны, в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, значение данного показателя почти вдвое выше, чем на Урале, в центральных, южных и западных субъектах Российской Федерации. Эти сведения еще раз подтверждают факт существенно более тревожной эпидемиологической ситуации по туберкулезу на востоке России, чем в других ее регионах.

За последние два года (2009–2010), по сравнению с предыдущим двухлетием (2007–2008), отмечено уменьшение регистрируемой заболеваемости туберкулезом детей в возрасте до 14 лет в 50 субъектах Российской Федерации, в 33 субъектах Федерации отмечен рост заболеваемости среди детей до 14 лет, причем в 12 из них – более чем на 20% (Республика Алтай, Пермский и Приморский края, Ивановская, Ярославская, Мурманская, Псковская, Ростовская, Ульяновская, Иркутская, Новосибирская, Магаданская области).

Существенные различия в значениях показателя в субъектах РФ часто связаны не столько с особенностями эпидемического процесса, социально-экономическими или климатогеографическими особенностями регионов, сколько с эффективностью профилактических и лечебно-диагностических мероприятий среди детско-подросткового населения в конкретном регионе, что выявляется при анализе структуры впервые выявленного туберкулеза и заболеваемости в группах диспансерного учета (ГДУ).

Структура впервые выявленного туберкулеза у детей и подростков.

Клинические формы заболевания у детей характеризуются преобладанием туберкулеза органов дыхания в виде поражения внутригрудных лимфатических узлов без распространения на легочную ткань. У детей моложе 7 лет туберкулез органов дыхания протекает с поражением легочной ткани лишь в 9,2% случаев, у детей в возрасте 7–14 лет – в 29,1%, а у подростков – уже в 86,5% случаев в 2010 году.

Доля бактериовыделителей у детей до 14 лет составляла в 2010 году только 5% (174 человека на 100 тыс. детского населения). Однако, учитывая преимущественное поражение у детей внутригрудных лимфатических узлов, бактериовыделение не может быть основным критерием распространенности процесса. Несмотря на то, что число детей и подростков с бактериовыделением невелико (на учете в региональных диспансерах состояло на конец 2010 года 173 ребёнка и 358 подростков), доля выделяющих МЛУ ТБ среди них высока – 22,5 и 20,4% соответственно. У детей до 14 лет преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (64–90%). Бактериовыделение для них нехарактерно, но характер течения

процесса часто соответствует туберкулезу с МЛУ. Данный факт свидетельствует о появлении новой проблемы при туберкулезе у детей, которая требует пересмотра подходов к их лечению, даже при малых формах заболевания с поражением внутригрудных лимфатических узлов.

Доля внелегочного туберкулеза на этом фоне, как ни парадоксально, в течение последних пятнадцати лет имеет тенденцию к уменьшению, и выявляются больные в основном «по обращаемости». Число детей с урологическим туберкулезом из года в год уменьшается – 36 человек в 2010 году (в 1997г.-133 больных). Такая же тенденция наблюдается у детей с поражениями периферических лимфатических узлов – 68 человек (в 1997г. 168 больных). Данный факт свидетельствует о снижении активности профилактических осмотров детей из групп риска.

Продолжает увеличиваться число детей с костно-суставным туберкулезом - 127 детей в 2010 году (98 - в 1997г.). 80% этой формы туберкулеза встречается у детей в возрасте до года, что можно объяснить БЦЖ этиологией процесса, хотя поствакцинальные БЦЖ оститы чаще всего не подтвержденные бактериологически. В целом, в 2010 году среди детей до 14 лет больных внелегочным туберкулезом, сохранилось преобладание костно-суставного туберкулеза (40,2%).

Динамика числа случаев тяжелых генерализованных форм туберкулеза и туберкулезного менингита у детей младшего возраста признана индикатором качества профилактических мероприятий в данной возрастной группе, в частности, эффективности вакцинации. Согласно статистическим показателям, в последние четыре года, после снижения в 2005–2006 гг., число случаев туберкулезного менингита сохраняется примерно на одном уровне, (в 1997 г. – 38 случаев, в 2005 г. – 27, то в 2006–2010 гг. – 20–23 случая).

Смертность от туберкулеза у детей крайне низка: она составляет в последние годы около 0,08 на 100 тыс. детского населения (18 случаев по РФ в 2009 году).

Анализ заболеваемости в ГДУ.

Во всех группах риска по заболеванию туберкулезом (IV и VI ГДУ) на конец 2010 г. наблюдалось 630 496 детей и подростков, или 24 ребёнка до 17 лет среди каждой 1000 детей данного возраста (2,4% населения данного возраста). Из них, несмотря на проводимые профилактические мероприятия (с большими материальными затратами федеральных и местных бюджетов), заболело туберкулезом 1146 детей и подростков, или 175,0 на 100 тыс. среднегодовой численности контингентов рассматриваемых ГДУ. Сохраняется высокой заболеваемость детей из туберкулезных очагов, достигшая в 2010г. 546,2 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, и

составляющая 10% от всех заболевших детей. Показатель заболеваемости детей из зарегистрированных контактов с бактериовыделителями в 2010 году превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по Российской Федерации в 30 раз, подростков – в 25 раз.

Первичное инфицирование детей микобактерией туберкулеза отражается в численности VIA ГДУ. В целом таких детей ежегодно выявляется чуть более 1% от населения в возрасте до 17 лет (1,2% в 2010 г.). В 2010 году из 314 549 детей в возрасте до 17 лет с первичным инфицированием МБТ заболело 163 ребёнка, или 51,8 на 100 тыс. детского населения, в том числе из 53 461 лиц с гиперергической чувствительностью заболело 190 человек (355,4 на 100 тыс.), и из 105 045 детей с нарастанием чувствительности к туберкулину – 56 человек (53,1 на 100 тыс.).

Таким образом, наблюдение в ГДУ фтизиатрами, и проводимые с ними профилактические мероприятия, в том числе химиопрофилактика в группах риска по заболеванию детей и подростков, является неэффективной. По-видимому, химиопрофилактика, проводящаяся одним противотуберкулезным препаратом, амбулаторно и в короткие сроки, оказывается недостаточной для предотвращения развития туберкулезного процесса..

Методы выявления и специфической профилактики туберкулеза у детей.

Основными методами выявления туберкулеза у детей в последние десятилетия является массовая туберкулинодиагностика, а основным методом специфической профилактики туберкулеза является вакцинация вакциной БЦЖ и БЦЖ-М.

Туберкулинодиагностика применяется как метод массового скринингового обследования детей и подростков для выявления специфической сенсibilизации. В целом по Российской Федерации в 2010 г. методом туберкулинодиагностики было обследовано около 91,2% детей в возрасте до 14 лет. В среднем эффективность метода туберкулинодиагностики для выявления туберкулеза у детей в возрасте до 14 лет составила в 2010 году 0,1 выявленных больных туберкулезом на 1000 обследованных детей (0,01%). Несмотря на значительный охват данным методом детского населения (91,2% всех детей в возрасте до 14 лет), применение туберкулинодиагностики позволило выявить чуть меньше половины (48,1%) детей, больных туберкулезом. Столь низкая эффективность туберкулинодиагностики требует поиска новых методов выявления больных туберкулезом детей, или разработки показаний для дифференцированного его использования при профилактических осмотрах. Наиболее перспективным является современный инновационный метод диагностики туберкулеза в

виде внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ», а также Квантифероновый тест.

Охват иммунизацией БЦЖ новорожденных детей в Российской Федерации по данным Роспотребнадзора, в 2010 году составил 93%, Всего было вакцинировано 1625791 детей в возрасте 1 года. Наиболее низкий охват вакцинацией БЦЖ отмечался в г. Москва (77%), Санкт-Петербург (80%) и Республике Ингушетия (82%). Охват детей ревакцинацией был значительно ниже: первой ревакцинацией было охвачено только 18% детей в возрасте 7 лет, а второй ревакцинацией – в возрасте 8%.

Высокий охват вакцинацией новорожденных позволяет защитить детей от тяжелых генерализованных форм заболевания и отсутствию смертности малышей от туберкулеза. Поскольку ревакцинация делается по результатам туберкулинодиагностики, низкий охват ревакцинациями обусловлен высоким уровнем инфицированности МБТ, определенным при применении туберкулинодиагностики.

Одна из проблем иммунизации вакциной БЦЖ – риск возникновения поствакцинных осложнений. Вакцина БЦЖ и БЦЖ-М как любая живая вакцина может вызывать туберкулезный процесс как в месте введения вакцины, так и в виде генерализованных форм. Дети с осложнённым течением вакцинации БЦЖ получают лечение противотуберкулезными препаратами под наблюдением фтизиатра. Дети с развившимися поствакцинными осложнениями с 2005 г. наблюдаются в 5-й группе диспансерного наблюдения. В 2010 г. было впервые взято на учёт 607 детей с осложнённым течением вакцинации БЦЖ, из них в возрасте до 14 лет – 589, а в возрасте 15-17 лет – 15 человек. Таким образом, частота поствакцинных осложнений составит 31,5 на 100 000 детей в возрасте до 14 лет, и 13,9 на 100 000 детей в возрасте 15-17 лет, получивших противотуберкулёзную вакцинацию. Несмотря на то, что частота осложнённого течения вакцинации БЦЖ у детей в возрасте до 14 лет высока это не является поводом для пересмотра политики в области первичной вакцинации: тяжёлые осложнения вакцинации БЦЖ (генерализованная и диссеминированная БЦЖ-инфекция, требующая лечения в условиях стационара) имели место у 159 детей и, как правило, связаны с нарушениями в иммунной системе организма ребенка.

Заключение

Проведенный анализ эпидемической ситуации в стране показал, что туберкулез у детей и, особенно, подростков является серьезной проблемой. Туберкулез у детей в 21 веке отличается от подобных проблем в предыдущие годы и требует пересмотра общепринятых мероприятий, как в общей педиатрической службе, так и у фтизиатров. Учитывая существующие приоритеты в работе с детским

населением важен дифференцированный подход в работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб в вопросах профилактики и раннего выявления заболевания.

Сегодня закладывается здоровье нации, связанное с туберкулезом на несколько поколений вперед. Поэтому предупреждение заражения туберкулезом детей и подростков является одной из важнейших задач здравоохранения и Государства. В связи с этим необходимо разработать соответствующие проекты, направленные на предупреждение заражения туберкулезом и на улучшение диспансерного наблюдения детей и подростков.

Приоритетом должна быть вакцинопрофилактика у неинфицированных МБТ в раннем возрасте и своевременное раннее выявление с последующим полноценным профилактическим лечением детей с активной туберкулезной инфекцией.

Для совершенствования профилактических мероприятий важной задачей специалистов по детскому туберкулезу является защита ребенка от больных заразными формами туберкулеза, поэтому необходимо изменить систему изоляции больного на период лечения и улучшение системы профилактического лечения ребенка из групп риска в условиях санаторно-оздоровительных учреждений.

Литература

1. Аксенова В.А., Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туб. – 2002. - №1. С. 6-9.
2. Туберкулез в Российской Федерации // Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. - 2010г.с.223.
3. Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection//Tuberculosis. - 2008. - V88. - p.249-261.
4. Brosch, R., Gordon S. V., A. Billault, T. Gamier, K. Eiglmeier, C. Soravito, B. G. Barrel, and S. T. Cole. Use of Mycobacterium tuberculosis H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics.// Infect. Immun. - 1998. - V. 66. - p.2221-2229.
5. Harboe, M., T. Oettinger, H. G. Wiker, I. Rosenkrands, P. Andersen. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG.// Infect. Immun. - 1996. - V. 64. - p. 16-22.
6. Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. Chest. 2007. - V.131. - p.1424-1434.



ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

Новая ступень в диагностике
туберкулезной инфекции

www.diaskintest.ru



РУ ЛСР-006435/08



На правах рекламы

Высококчувствителен

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ($p < 0,05$)*.

Высокоспецифичен

Специфичность теста составляет 90–100% ($p < 0,05$)*.

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

*Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 109004, Москва, ул. А. Солженицына, 27
тел./факс +7 (495) 988-47-94, www.generiumzao.ru



Обзор: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации – фактор, замедляющий снижение заболеваемости туберкулезом

О.П. Фролова, И.Г. Шинкарева, О.А. Новоселова

Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией НИИФП, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

По мнению экспертов ВОЗ, ¼ летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией обусловлена туберкулезом [3]. В то же время распространение ВИЧ-инфекции является одной из ведущих причин, замедляющих темпы снижения заболеваемости туберкулезом [2]. Динамика показателя распространенности ВИЧ-инфекции в период с 1999 г. по 2010 г. в нашей стране характеризуется тенденцией к росту (рис. 1). Показатель распространенности ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2010 г. по данным отчетной формы Федерального статистического наблюдения №61 «Состояние контингента больных ВИЧ-инфекцией» составил 348,0 на 100 тыс. населения. В отдельных субъектах РФ показатель распространенности ВИЧ-инфекции в несколько раз превысил таковой в стране, составив, например, в Иркутской области 1104,0 на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге – 1036,5, в Самарской области – 909,0, Свердловской – 861,6.

Из общего числа больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации (на конец 2010 года – 493846 чел.) около 60% были зарегистрированы в следующих 9 регионах: г. Москве (57173 чел.) и Санкт-Петербурге (47683 чел.), Свердловской (37855 чел.), Московской (32356 чел.), Самарской (28818 чел.), Иркутской (27641 чел.), Тюменской (20954 чел.), Челябинской (18757 чел.), Кемеровской (17289 чел.) областях.

Самый низкий показатель распространенности ВИЧ-инфекции в Российской Федерации зарегистрирован в Воронежской (34,4 на 100 тыс. населения) и Амурской (24,3 на 100 тыс. населения) областях, Ставропольском крае (22,6 на 100 тыс. населения) и республике Тыва (15,5 на 100 тыс. населения).

Среди больных ВИЧ-инфекцией значительно преобладают мужчины (63%). Показатель распространенности ВИЧ-инфекции составил у мужчин 474,1 на 100 тыс. населения, у женщин – 239,4.

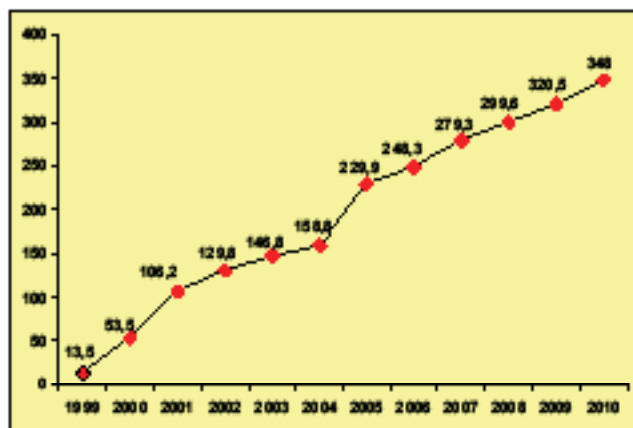


Рисунок 1. Показатель распространенности ВИЧ-инфекции в РФ (1999-2010 гг.) на 100 тыс. населения.

Ежегодно в стране увеличивается число детей больных ВИЧ-инфекцией. В 2010 г. на учете по поводу ВИЧ-инфекции состояли 5120 детей в возрасте младше 18 лет, в 2007 г. – 4033 (рост 27%). Показатель распространенности ВИЧ-инфекции среди детей в возрастной группе до 7 лет составил 29,9 на 100 тыс. соответствующего населения, от 8 до 14 лет – 11,3, от 15 до 17 лет – 8,9 (среди лиц 18 лет и старше – 416,4). 96,6% детей в возрасте до 14 лет, состоящих под наблюдением по поводу ВИЧ-инфекции, рождены больными ВИЧ-инфекцией женщинами.

Динамика показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации характеризуется в целом ростом этого показателя на протяжении многих лет (рис. 2).

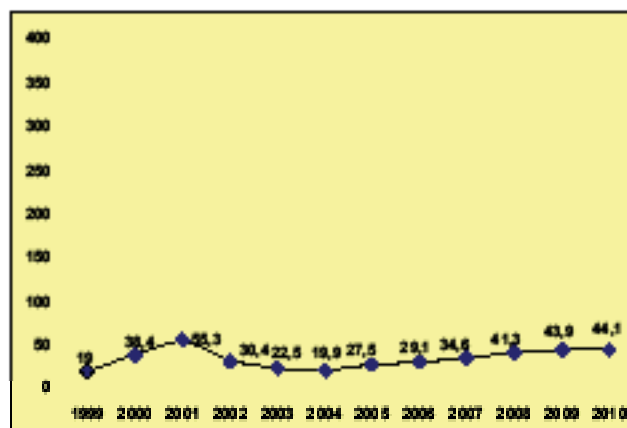
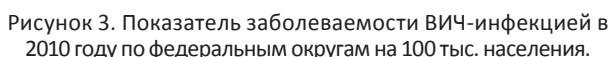


Рисунок 2. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ (1999-2010 гг.) на 100 тыс. населения.

В 2010 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в среднем по стране составил 44,1 на 100 тыс. населения, гражданского населения (без ФСИН) – 37,8 на 100 тыс. населения. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в разных федеральных округах отражена на рисунке 3. Самые высокие показатели на 100 тыс. населения отмечались в Кемеровской (144,5), Новосибирской (114,7), Иркутской (112,2), Свердловской (108), Самарской областях (105,5), а низкие – в республиках Калмыкия (2,1), Кабардино-Балкария (5,9), Ставропольском крае (5,5), Воронежской (5,7), Амурской (5,9), Астраханской (6,0) областях.

Следует отметить, что в 2010 г. в ряде территорий с низким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2010 г. абсолютное число новых случаев увеличилось более чем в 1,5 раза: Чукотский автономный округ (1,7 раз), Амурская область (2 раза), республика Тыва (4 раза), Еврейская автономная область (4,2 раза), Магаданская область (5 раз).



Обращает на себя внимание, что среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией мужчины составляют 58% (36172 чел.). Следовательно, можно считать о появившейся тенденции уменьшения удельного веса мужского населения среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией, т.к. среди всего контингента больных ВИЧ-инфекцией мужчины составляют 63%. В 2010 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди мужчин составил 55,1 на 100 тыс. населения, среди женщин - 34,6.

Несмотря на то, что ежегодно растет число детей, рожденных больным ВИЧ-инфекцией женщинами (2007 г. – 7884 чел., 2008 г. – 8925 чел., 2009 г. – 9985 чел., 2010 г. – 10719 чел.), отчетливого увеличения числа новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей в течение 5 последних лет (период учета по единой форме) не наблюдалось. По-видимому, это связано с широким внедрением в стране химиопрофилактики передачи вируса в период беременности и родов. Трехэтапная химиопрофилактика передачи ВИЧ в 2010 году проведена в 84% случаев (8977 чел.).

2010 г. – 55). Среди детей от 15 до 17 лет установлено отчетливое снижение числа новых случаев заболевания (2007 г. – 549 больных, 2008 г. – 454, 2009 г. – 393, 2010 г. – 281). Показатель заболеваемости лиц в возрасте 18 лет и старше составил – 53,1 на 100 тыс. населения.

Умерли в 2010 г. 15888 больных ВИЧ-инфекцией, из них 52 ребенка (до 18 лет). В год выявления ВИЧ-инфекции умерли 2494 (4%) больных. Посмертно ВИЧ-инфекция была установлена в 603 случаях (1%), (мужчин - 387, женщин - 216, детей в возрасте до 7 лет - 3, в возрасте 8-14 лет - 1).

Среди состоящих на учете по поводу ВИЧ-инфекции в 2010 г. (372893), умерли 12740 больных (3,4%), в том числе от ВИЧ-инфекции 4970 (33% от числа всех умерших). Тот факт, что наиболее частыми причинами смерти больных ВИЧ-инфекцией была не ВИЧ-инфекция, а другие причины (осложнения гепатитов, острое отравление опиатами, травмы и пр.) обусловлен тем, что среди данного контингента больных только 12% имели поздние стадии ВИЧ-инфекции, приводящие к смерти. На ранних стадиях заболевания многие больные ВИЧ-инфекцией имеют тяжелую сопутствующую патологию, которая нередко приводит к неблагоприятным исходам. Например, в 2010 г. 179462 (36%) больных ВИЧ-инфекцией имели гепатиты В и С (без учета данных ФСИН). От указанных осложнений умерли 8% (1266) этих больных. Эти данные позволяют предположить, что по мере прогрессирования иммунодефицита у контингента больных ВИЧ-инфекцией, удельный вес числа лиц, болеющих вторичными заболеваниями, будет постепенно увеличиваться, что неизбежно повлияет на показатель смертности от ВИЧ-инфекции.

Аутопсии умерших больных ВИЧ-инфекцией в среднем по Российской Федерации в 2010 г. проведены в 75% случаев. Хотя в отдельных регионах частота их выполнения не превысила 40%: в Костромской области (38%), Ставропольском крае (28%), республиках Адыгее (19%), Карелии (14%), в Северной Осетии (2,2%). В 10 субъектах РФ аутопсии не проводили (Воронежская и Орловская области, республики Ингушетия, Дагестан, Кабардино-Балкария, Карачаево-Черкессия, Чеченская,

Тыва). С учетом нетипичного течения вторичных заболеваний в условиях иммунодефицита отсутствие проведения аутопсий негативно отражается на достоверности статистических данных, включая частоту обнаружения этих заболеваний.

Известно, что нетипично протекающие вторичные заболевания ВИЧ-инфекции в условиях тяжелого иммунодефицита прижизненно у больных часто не распознаются [3], а отказ от аутопсий и высокотехнологичных методов их прижизненной диагностики приводит к тому, что они вообще не регистрируются. Анализ полученных за 2010 г. данных свидетельствует в пользу того, что чаще всего у больных ВИЧ-инфекцией, регистрировали те вторичные заболевания, которые легко распознавались благодаря поражениям кожи и видимых слизистых. Так, от числа всех зарегистрированных вторичных заболеваний, включая эти поражения, кандидоз всех локализаций составил 29%, а туберкулез - 19% в то время как из числа тех случаев, в которых имели место висцеральные органы поражения вторичными инфекциями (стадия ВИЧ-инфекции 4Б и 4В), кандидоз составил только 18%, а туберкулез - 37%. Это обстоятельство следует учитывать при оценке статуса больных ВИЧ-инфекцией.

В целом в 2010 г. в России активный туберкулез был зарегистрирован у 24963 (5%) больных ВИЧ-инфекцией. В учреждениях ФСИН России активный туберкулез был установлен у 5225 чел. (21% от всех случаев.). Показатель распространенности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, составил 17,6 на 100 тыс. населения. Динамика этого показателя в период с 1999 г. по 2010 г. представлена на рисунке 4.

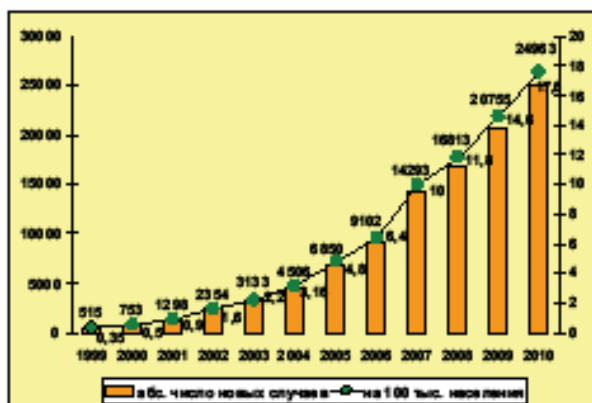


Рисунок 4. Показатель распространенности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в РФ (1999-2010 гг.).

Данные показателей распространенности и заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по федеральным округам показаны на рисунке 5. Более 50% всех случаев сочетанной инфекции зарегистрировано в 9 субъектах РФ: Иркутской (всего 1764 из них ФСИН - 185), Свердловской (1688/88), Самарской (1618/521) областях, г. Санкт-Петербурге

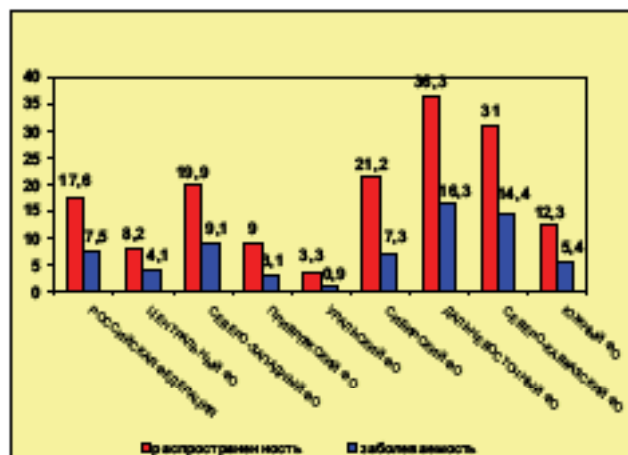


Рисунок 5. Показатели распространенности и заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по федеральным округам в 2010 г. на 100 тыс. населения.

(1604/201), Тюменской (1410/379), Кемеровской (1332/277), Челябинской (1220/154), Оренбургской (1057/10) областях, в Алтайском крае (1045/181). Наиболее высокие показатели распространенности случаев сочетанной инфекции в расчете на 100 тыс. населения в 2010 году установлены в Иркутской (70,5), Самарской (51,0), Оренбургской (50,0) областях, Ханты-Мансийском а.о. (47,6), Тюменской (47,4) Кемеровской (47,2) областях, а низкие — в Камчатском крае (0,6) и Магаданской области (0,6), республике Карачаево-Черкессия (1,2), Ставропольском крае (1,5), республике Тыва (1,6), Белгородской области (1,8), Ненецком а.о. - (0)

В ряде территорий более 50% всех больных сочетанной инфекцией составляет контингент учреждений ФСИН: в республиках Мордовия - 95%, Карелия - 87%, Кировской области - 85% Еврейской а.о. - 85%, Архангельской области - 78%, республиках Коми и Чувашия — по 64%, Тверской области — 60%, Новосибирской - 58%. В ряде субъектов РФ контингент ФСИН резко увеличивает территориальные показатели распространенности. Например, в республике Мордовия в 18,5 раз (22,4 на 100 тыс. с ФСИН и 1,2 без учета контингента ФСИН), в республике Карелия — в 7,5 раза (18,6/2,5), в Кировской области - в 6,7 раза (8,7/1,3), в Архангельской области - в 4,6 раза (2,9/0,6).

Впервые в 2010 г. туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, зарегистрирован у 10617 больных, из них у 1945 в учреждениях ФСИН (18,3%). Более 50% новых случаев сочетанной инфекции приходится на учреждения ФСИН в республиках Мордовия (79%), Коми (76%), в Кировской (69%), Архангельской (61%), Липецкой (61%) областях, Ставропольском крае (60%). Заболеваемость сочетанной инфекцией в стране в 2010 г. составила 7,5 на 100 тыс. населения (темпы ее роста относительно 2009 г. - 15%). Заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в период с 1999 г. по 2010 г. в Российской Федерации показана на рисунке 6.

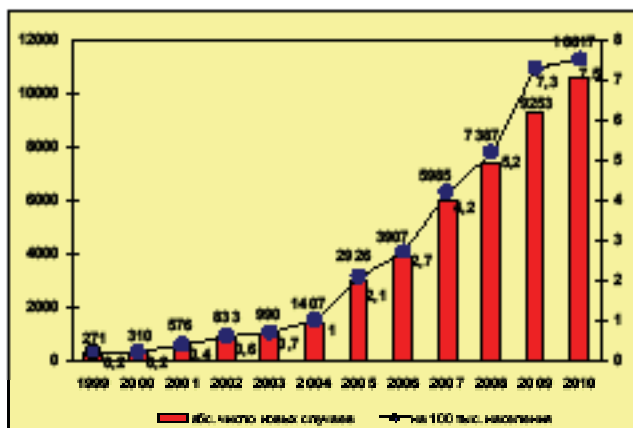


Рисунок 6. Заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в РФ (1999-2010 гг.)

Анализ оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, показал, что для выявления туберкулеза в подавляющем большинстве случаев использовалась только лучевая диагностика, которая на поздних стадиях ВИЧ-инфекции становится недостаточно информативной [1,3]. Более информативный метод диагностики туберкулеза в это период, - исследование биоптатов пораженных тканей, использовался только в 1% случаев.

Более 50%, от числа всех новых случаев сочетанной инфекции в Российской Федерации, зарегистрированы в 9 территориях: в Свердловской (всего 892/ФСИН 88), и Новосибирской (757/160) областях, г. Санкт-Петербурге (622/132), Иркутской (611/64), Тюменской (579/79), Кемеровской (548/82), Самарской (466/122) областях, г. Москве (440/24), Челябинской (417/62) области.

Наиболее высокие показатели заболеваемости сочетанной инфекцией в расчете на 100 тыс. населения зарегистрированы в Новосибирской (28,6), Иркутской (24,4), Тюменской (23,4), Кемеровской (19,4) областях, а низкие - в республике Карачаево-Черкессия (0,5), в Магаданской области (0,6), Ставропольском крае (0,6), в республиках Тыва (0,6), Северная Осетия (0,7), Астраханской области (0,8), Ненецком а.о.(0).

Всего антиретровирусную терапию в 2010 г. получали 72513 больных ВИЧ-инфекцией. Отказались от нее 7% пациентов. В ходе лечения у 6% больных препараты приходилось заменять из-за непереносимости и у 3% - из-за неэффективности. В ходе лечения умерли 5% пациентов. Возобновили лечение после перерыва 3% больных.

Среди больных ВИЧ-инфекцией противотуберкулезную терапию получали 18478, из них в сочетании с антиретровирусной - 47% (8758 больных). Из общего числа лиц, получавших антиретровирусную терапию в стране, одновременно противотуберкулезные препараты принимали 12% пациентов.

В связи с тем, что при назначении антиретровирусной терапии больным туберкулезом, кроме лабораторных

данных о состоянии иммунной системы, необходимо учитывать клинические данные, был проведен анализ стадий ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом по учетной форме №263/у – ТВ, утвержденной приказом МЗ СР РФ № 54 13.11.2003 г.. Он показал, что ранние стадии ВИЧ-инфекции (1-4А) имеют 12,8% больных, поздние (4Б-5) – 73,6%. Стадии не были установлены у 13,6%.

Углубленный анализ отдельных карт показал, что нередко отсутствует правильное понимание определений стадий ВИЧ-инфекции, которые являются критерием к назначению антиретровирусной терапии. Например, у 0,4% больных была указана стадия 2А (бессимптомное течение ВИЧ-инфекции при заражении ей не более года назад). Рассмотрение карт этих больных показало, что ВИЧ-инфекция у всех была выявлена несколько лет назад, при наличии вторичного заболевания, чего в стадии 2А быть не может. Такая же ситуация отмечалась у 0,6% больных, которым была установлена стадия 2Б (острое течение без вторичных заболеваний) при наличии туберкулеза развившегося через несколько лет после заражения ВИЧ-инфекцией.

Ошибочная трактовка стадий ВИЧ-инфекции требует принятия срочных организационных мер, так как несвоевременное назначение антиретровирусной терапии снижает эффективность лечения больного туберкулезом и приводит к ряду негативных последствий, а антиретровирусная терапия, назначенная не по показаниям больным, страдающим сочетанием туберкулеза с гепатитами, и нередко наркозависимостью, также является крайне нежелательной.

Анализ причин такого некорректного определения стадий ВИЧ-инфекции практикующими врачами показал, что в учебных материалах имеются противоречия в определении учитываемых случаев. В публикациях нередко также указывают, что изучали особенности течения туберкулеза на «стадии СПИДа». В то же время «стадии СПИДа» нет ни в российской классификации ВИЧ-инфекции, утвержденной Минздравсоцразвития России, ни в МКБ-10, ни в клинической классификации ВОЗ. Термин СПИД был предложен ВОЗ, когда ВИЧ-инфекцию только начинали изучать (около 20 лет назад). Диагноз СПИД рекомендовали ставить лицам, у которых определили наличие ВИЧ в организме и одно из 28 заболеваний, среди которых был указан туберкулез. То есть, если исходить из этого определения ВОЗ (другого не имелось), то у больного ВИЧ-инфекцией и туберкулезом всегда нужно ставить СПИД. Какие же наблюдения за пациентами включали ученые в группу больных туберкулезом без СПИДа? Очевидно, что исследование, в котором отсутствует четкое понимание определений изучаемых случаев, не может быть корректным, и на его основании нельзя давать рекомендации для практического здравоохранения.

Химиопрофилактику туберкулеза в 2010 г. в Российской Федерации проводили 14242 больным ВИЧ-инфекцией. Если исходить из числа лиц, у которых были диагностированы поздние стадии ВИЧ-инфекции и исключен туберкулез (28404), то в среднем по стране ее получили только 50%. Но если учесть, что химиопрофилактику должны получать еще лица с уровнем СД4 менее 350 мкл без клинических проявлений и находящиеся в контакте с больными туберкулезом, то очевидно, что этот процент на практике еще ниже. Химиопрофилактика не проводилась в течение 2010 года в Архангельской области, Ненецком, Чукотском и Еврейском автономных округах, Костромской, Новосибирской, Псковской областях, республиках Адыгея, Кабардино-Балкария, Марий Эл, Тыва, Саха (Якутия). Менее 5% больных ВИЧ-инфекцией ее получали в Москве (2,7%) и Хабаровском крае (4,8%).

Профилактическое обследование на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией, даже из числа прошедших диспансерное обследование в 2010 г. (322571), в среднем по Российской Федерации выполнено 87% пациентов, менее 70% были обследованы в республиках: Саха (66,3%), Кабардино-Балкария (61,1%), Татарстан (61%), Карачаево-Черкессия (52,9%), Чеченской (50,9%), Камчатском крае (47,9%), Псковской (55,7%) и Костромской областях (36,8%).

Кроме того, детальное изучение порядка проведения профилактического обследования больных ВИЧ-инфекцией на туберкулез и проведение химиопрофилактики показало, что в ряде случаев они оказали больше вреда, чем пользы, так как пациентов с тяжелым иммунодефицитом направляли в общем потоке в противотуберкулезные учреждения, то есть в очаги туберкулезной инфекции, где возможна передача возбудителя туберкулеза воздушно-капельным путем.

Таким образом, анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и сочетанному с ней туберкулезу показал неблагоприятный прогноз дальнейшего распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией. При общем снижении заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации, она растет среди контингента больных ВИЧ-инфекцией, и рост этот будет продолжаться, так как ежегодно увеличивается число пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекцией (рис. 7).

Заключение.

Распространение ВИЧ-инфекции является весомым фактором, препятствующим снижению заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации, и его значение в ближайшие годы будет только расти. Оценка мероприятий противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией показывает, что их требуется серьезно усовершенствовать. В первую очередь важно

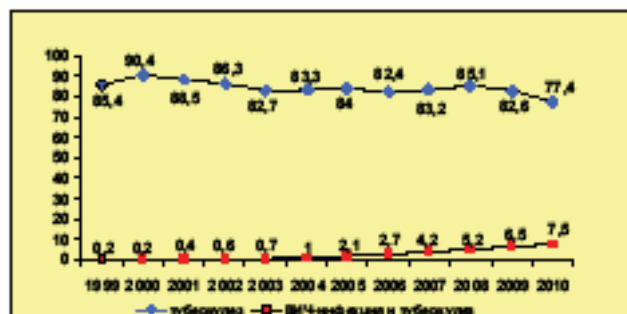


Рисунок 7. Показатели заболеваемости туберкулезом и туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в РФ (1999-2010 гг.) на 100 тыс. населения.

соблюдать противоэпидемические меры в отношении туберкулеза, оказывая помощи больным ВИЧ-инфекции. При проведении научных исследований, подготовке рекомендаций и нормативных документов следует использовать утвержденные приказами Минздравсоцразвития России классификации ВИЧ-инфекции и туберкулеза, которые не противоречат МКБ-10, и базисным понятиям, принятым в здравоохранении и преподаваемым в высших учебных заведениях на курсах патологической физиологии, пропедевтики болезней и других дисциплин.

Литература

1. Михайлова Л.А., Шинкарева И.Г. Проблемы ВИЧ-инфекции и ее вторичных заболеваний в Российской Федерации по отчетной форме ФСН №61 за 2009 год / Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения. Москва 2010 01.12.2010. Режим доступа: [http://vestnik.mednet.ru/content/view/239/30/]
2. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты / Проблемы туберкулеза. - 2002. - №6, С.30-33.
3. Global Tuberculosis Control: A short update to the 2009 report "WHO/HTM/TB 209.426 ISBN 978 924 159886 6

HIV-infection in Russia - a factor which slows down reducing the incidence of tuberculosis

O.P.Frolova, I.G. Shinkareva, O.A. Novoselova

*Tuberculosis and HIV- Health Care Center,
RIPP, First MSMU n.a. M.A. Sechenov*

An unfavorable prognosis of the tuberculosis increase among patients with HIV infection worldwide demands an assessment of the situation in the Russian Federation and establishment of measures to improve TB care for these patients. A cohort analysis of patients with HIV infection and patients with tuberculosis, combined with HIV infection, registered in the Russian Federation, was conducted according to the data from the Federal Statistical Surveillance reporting form No. 61 ("The Status of Contingents of Patients with HIV-infection") and the reporting form No. 263/u-TV ("The Individual Record Card of

Patients with Tuberculosis Combined with HIV Infection") endorsed by the Order No. 54 of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2003. The provision of TB care to patients with HIV infection was evaluated in selected regions. Also a number of relevant educational materials and regulations for practical healthcare were studied. The epidemiological situation with HIV infection and tuberculosis, combined with HIV infection, was evaluated at the country level and in selected regions of the Russian Federation. A number of shortcomings were identified both in methodological and practical work that must be elimi-

nated. The analysis of the epidemiological situation with HIV-infection and tuberculosis, combined with HIV infection, has shown an unfavorable prognosis. It has also unveiled that the provision of TB care to patients with HIV infection requires serious improvements, first of all, strict compliance to infectious control measures against tuberculosis in settings for patients with HIV infection and more accurate approach in development of recommendations and regulations for practical healthcare are required.

PHARMA V.A.M.
VALERE IN ALIQUO MALUM

ГЛУТОКСИМ®

ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ

единственный зарегистрированный
ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НОВОГО КЛАССА¹ –
РЕГУЛЯТОРОВ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА²

УСКОРЯЕТ

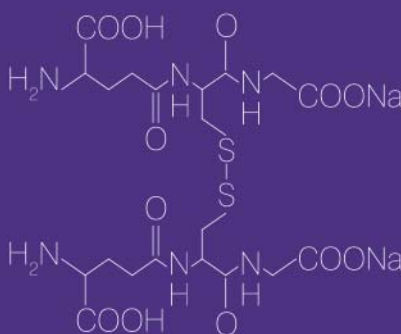
закрытие полостей распада

УВЕЛИЧИВАЕТ

частоту и сокращает сроки абациллирования

УСКОРЯЕТ

регресс инфильтративных и очаговых изменений в лёгких



¹ Easton D.M., Nijink A., Mayer M.L. et al. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives. Trends in Biotechnology 2009; 27: 582-590.

² IDR, innate defense regulators – регуляторы защитных систем организма

Обзор: Подходы к лечению побочных проявлений при БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и у детей без ВИЧ инфекции

¹М. Маркс Флориан, ¹Клаус Магдорф

¹Медицинский факультет «Шарите» медицинского университета Берлина,

Отделение детской пневмологии и иммунологии

²Фонд Коха-Мечникова, Германия, Берлин

Резюме: ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития побочных проявлений при БЦЖ вакцинации у младенцев, включая развитие потенциально опасной для жизни диссеминированной БЦЖ-инфекции. Целью данной статьи является обобщение данных о результатах применения вакцины БЦЖ у детей с ВИЧ инфекцией, Представлена пересмотренная международная классификация побочных поствакцинальных проявлений, разработанная и опубликованная в последние годы, в сравнении с действующим международным руководством по диагностике и клиническому ведению побочных проявлений БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и у детей без ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: побочные проявления вакцинация БЦЖ, ВИЧ-инфекция у детей

БЦЖ и эффективность вакцины

Bacille Calmette Guérin (БЦЖ) в настоящее время является одной из наиболее часто используемых для иммунизации детей вакцин. Ежегодно во всем мире вакцинируется БЦЖ около 100 миллионов детей грудного возраста. В разных странах мира используются различные субштаммы БЦЖ, различаются также стандарты и правила проведения БЦЖ иммунизации (сразу после рождения, одноразовая вакцинация в детском или подростковом возрасте, ревакцинации или отказ от нее). В мире продолжают обсуждаться механизмы иммунитета против туберкулеза (ТБ), индуцированного вакциной, и его эффективность на уровне популяции. Результаты больших рандомизированных клинических испытаний вакцины, проводимых с 1950-х годов по сегодняшний день, и многочисленные наблюдения подтверждают различные результаты оценки эффективности вакцины БЦЖ. Проведенный в середине 1990-х годов мета-анализ показал, что, в среднем, эффективность защитного действия иммунизации БЦЖ от ТБ легких у взрослых составляет 50%, от ТБ детей - 74% [1]. Однако гетерогенность результатов расчета эффективности иммунизации в различных исследованиях в разных регионах огромна, причина таких различий остается неизвестной. В более позднем мета-анализе различия в расчетных показателях эффективности иммунизации у детей оказалась меньше, эффективности защиты от туберкулезного менингита и милиарного ТБ у детей младшего составили -73% и 77% соответственно [2]. Эти данные свидетельствуют о пользе применения вакцины БЦЖ у детей, живущих в странах с высоким риском инфицирования возбудителем ТБ. Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования в Бразилии показали, что ревакцинация БЦЖ в возрасте 7-14 лет снижала риск заболевания на 12% по сравнению с детьми вакцинированными БЦЖ однократно при рождении [3].

Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких рекомендует странам рассмотреть возможность перехода от обычной

вакцинации к вакцинации лиц из групп высокого риска, если, при условии существования эффективной системы регистрации заболевания, показатель регистрируемой заболеваемости не превышает 5 случаев с положительным результатом микроскопии мазка мокроты на 100 000 населения в год, или если средний показатель регистрируемых случаев туберкулезного менингита у детей моложе 5 лет составляет менее 1 на 10 миллионов в течение пяти предыдущих лет, или, если ежегодный риск инфицирования возбудителем ТБ оценивается менее 0,1% [4].

Осложнения после вакцинации БЦЖ в эру ВИЧ - инфекции

К осложнениям после вакцинации БЦЖ относят локальные осложнения, возникающие в месте введения вакцины - образование язвы на месте скарификации или воспаление лимфатического узла, и тяжелые осложнения, как, например, вызванный БЦЖ процесс в месте, удаленном от места скарификации, или диссеминированный процесс, вызванный БЦЖ. Данные эпиднадзора, полученные в эру до распространения ВИЧ-инфекции, свидетельствуют о том, что БЦЖ при правильном изготовлении, хранении и введении является безопасной вакциной, при которой частота возникновения диссеминированного процесса, вызванного БЦЖ, составляет менее 5 на 1 000 000 привитых младенцев во всем мире [5]. Риск развития побочных поствакцинальных проявлений, определяют факторы, связанные с особенностями используемого субштамма вакцины БЦЖ, техникой введения вакцины и состоянию иммунной системы пациента (рисунок 1).

За последние годы стало очевидно, что ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития осложнений после БЦЖ вакцинации, включая развитие диссеминированных процессов, вызванных БЦЖ, у младенцев. Описания случаев из стран Африки, расположенных южнее Сахары, и из других стран за последние 10-15 лет, подтверждают тот факт, что при вертикальном пути передачи ВИЧ - инфекции от матери младенцу существует риск развития у

детей локального и диссеминированного процесса, вызванного БЦЖ, и характеризующегося высокой смертностью [6, 7]. Результаты двух проспективных исследований, проведенных недавно на базе больниц в Южной Африке, показали, что частота возникновения диссеминированного процесса, вызванного БЦЖ у ВИЧ-

инфицированных грудных детей была в сотни раз выше, чем у детей без ВИЧ-инфекции [8, 9]. Результаты этих исследований заставили международное сообщество пересмотреть соотношение пользы и вреда от вакцинации БЦЖ в условиях распространения ВИЧ-инфекции.

Факторы риска осложнений, связанные с вакциной и процессом иммунизации	Индивидуальные факторы риска (состояние иммунной системы)
<ul style="list-style-type: none"> • Тип штамма, степень аттенуации • Количество микобактерий в вакцине • Физические и химические свойства вакцины • Хранение вакцины • Способ введения • Гигиена 	<ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ инфекция • Другие иммунодефицитные состояния, например: <ul style="list-style-type: none"> - Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) - Хронический гранулематоз - Синдром гипериммуноглобулинемии Е - Синдром гипериммуноглобулинемии М - Восприимчивость к микобактериальным инфекциям Менделя: <ul style="list-style-type: none"> - Дефицит рецептора γ-интерферона - Нарушение выработки γ-интерферона • Иммуносупрессивная терапия • Анти-ФНО-α терапия

Рисунок 1. Факторы, определяющие риск возникновения осложнений БЦЖ вакцинации

Показания к проведению БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных грудных детей

Так же как и в случае других вакцин, при оценке возможности проведения БЦЖ вакцинации ВИЧ-инфицированных грудных детей необходимо учитывать следующее:

1. Существует ли повышенный риск развития ТБ у ВИЧ-инфицированных детей? Исследования последних лет свидетельствуют о том, что риск развития активного ТБ у ВИЧ-инфицированных детей во много раз выше, чем у детей, не инфицированных ВИЧ. В странах с высоким бременем ТБ, где существует высокий риск инфицирования *M. tuberculosis*, это привело к высоким показателям заболеваемости ВИЧ-инфицированных детей активными формами ТБ. Например, заболеваемость ТБ в Южной Африке у ВИЧ-инфицированных детей оказалась в 17 - 34 раз выше, чем у ВИЧ - неинфицированных детей [10].

Несмотря на то, что заболеваемость ВИЧ-инфицированных детей активным ТБ высокая, достоверные данные об увеличении риска инфицирования *M. tuberculosis* после контакта с больными ТБ у таких детей отсутствуют. Поэтому в странах с низкой распространенностью ТБ индивидуальный риск развития активного ТБ у ВИЧ-инфицированных детей может в какой-то степени определяться риском инфицирования *M. tuberculosis* после контакта с больными.

2. Каков уровень защиты от туберкулеза, создаваемый вакцинацией БЦЖ, у ребенка с ВИЧ инфекцией? В отношении защитного эффекта БЦЖ у ВИЧ-инфицированных лиц нет однозначного решения, поскольку данные рандомизированных контролируемых исследований недостаточны, так как большинство такого рода исследований проводились

в эру до появления ВИЧ-инфекции. Исследования, проведенные в Замбии и Аргентине, показали, что риск развития активного ТБ у ВИЧ-инфицированных детей, иммунизированных и не иммунизированных БЦЖ, схож, что позволяет предположить отсутствие заметного защитного действия БЦЖ [11,12]. Эти же исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных детей нарушена выработка γ -интерферона в ответ на иммунизацию БЦЖ и постановку туберкулиновых кожных проб, что свидетельствует о том, что ВИЧ-инфекция может быть связана с подавлением Т-клеток и слабым иммунным ответом на туберкулезный процесс [13]. Однако к этим данным следует относиться с осторожностью, учитывая возможные погрешности из-за того, что эти исследования были не рандомизированы.

3. Насколько безопасно применение БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей? Данные многочисленных отчетов из стран Африки, расположенных южнее Сахары, и из других стран показали, как уже отмечалось, достаточно высокий риск развития удаленного от места введения вакцины, диссеминированного процесса, вызванного БЦЖ, у ВИЧ-инфицированных грудных детей. Основываясь на этих данных, ВОЗ заявляет, что риск от БЦЖ может «превышать пользу вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей» [14]. Согласно пересмотренному руководству ВОЗ ВИЧ-инфицированные дети не должны получать вакцину БЦЖ [15]. В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, у которых отсутствуют симптомы ВИЧ инфекции и она не может быть установлена лабораторными методами, должны находиться под пристальным клиническим наблюдением при проведении вакцинации БЦЖ [16]. Однако целесообразность и долгосрочная эффективность подобной стратегии наблюдения

остаются неизвестными. Возможна необходимость применения больших усилий по защите потенциально ВИЧ-инфицированных детей от развития тяжелых побочных проявлений вакцинации БЦЖ.

Аналогично, осложнения после вакцинации БЦЖ могут возникать у детей грудного и младшего возраста с другими иммунодефицитными состояниями (рисунок 1) или у таких детей, получающих иммуносупрессивную терапию [17-19].

Диагностика и лечение осложнений после вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных детей грудного возраста

В свете полученных данных о повышенном риске развития БЦЖ инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц предложена новая классификация и руководство по клиническому ведению осложнений после вакцинации БЦЖ (рисунки 2-4).[6]

Пересмотренная классификация выделяет локальный процесс, вызванный БЦЖ, развивающийся

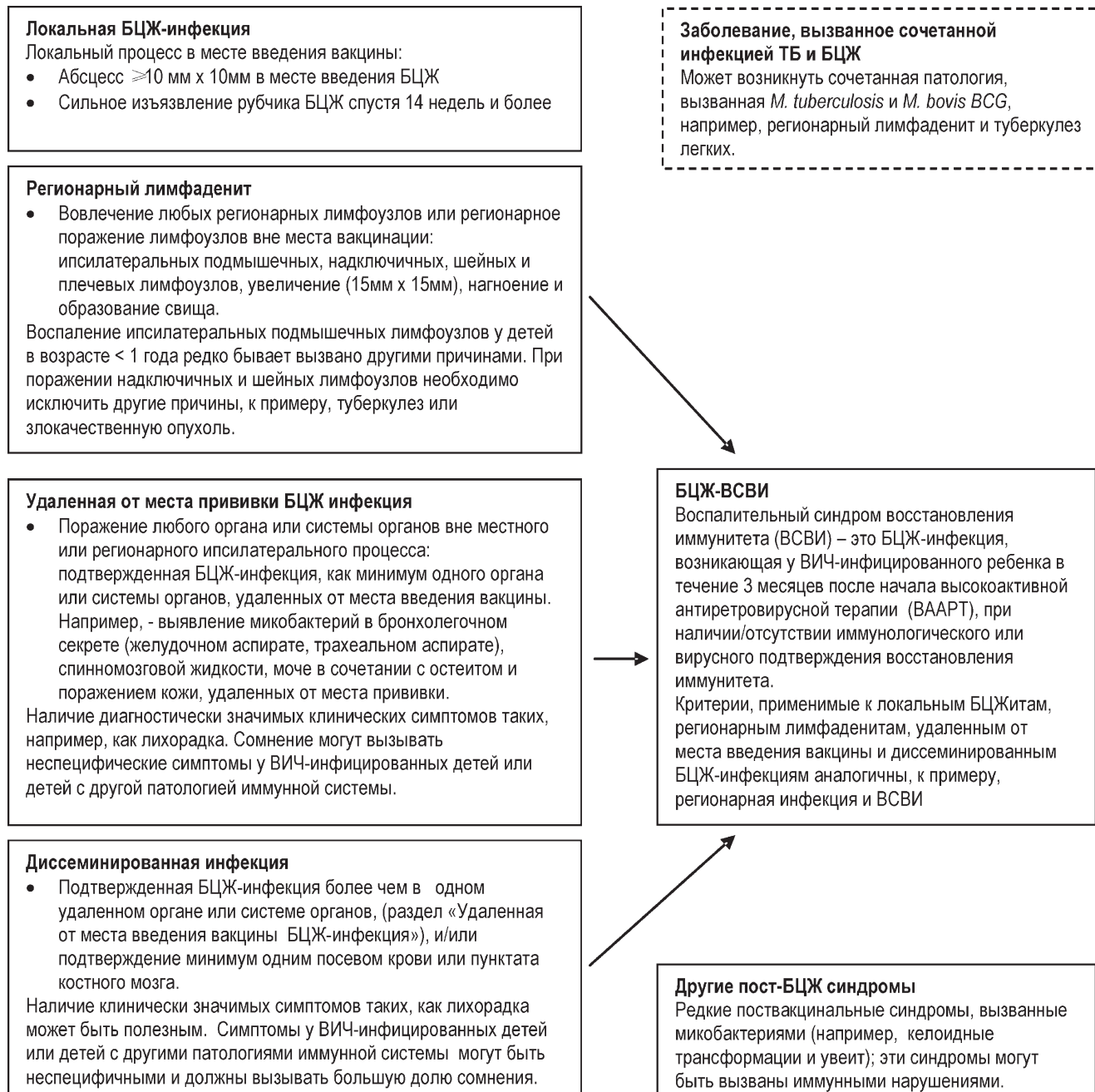


Рисунок 2. Пересмотренная педиатрическая классификация побочных проявлений БЦЖ вакцинации
(Источник: Хесселинк А.К. (Hesseling AC) et al., «Clinical Infectious Diseases», 2006 ; 42 : 548-558)

в месте введения вакцины и регионарный процесс, который обычно представлен гнойным или негнойным лимфаденитом. Данная классификация также выделяет удаленный от места введения вакцины воспалительный процесс, т.е. поражение любого органа или системы вне регионарного процесса и диссеминированную БЦЖ-инфекцию. Диссеминированная инфекция несколько схожа с удаленной от места прививки БЦЖ – инфекцией, но требует подтверждения выделением культуры возбудителя, для чего проводится посев крови или пунктата костного мозга. Классификация также описывает две возможных ситуации: в странах Африки, расположенных южнее Сахары, были зарегистрированы случаи сочетанной инфекции, вызванной *M. tuberculosis* и *M. bovis BCG* у детей грудного возраста. Вызванный БЦЖ воспалительный синдром восстановления иммунитета (БЦЖ-ВИСИ; см. ниже) может возникать в виде БЦЖ-инфекции у ВИЧ-инфицированных детей вскоре после начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ; рисунок 2) [6].

Руководство по клиническому ведению осложнений после БЦЖ подчеркивает необходимость сбора полного медицинского анамнеза, включая историю прививок, и клинического обследования всех детей с подозрением на локальную, регионарную или

удаленную/диссеминированную БЦЖ-инфекцию. Основным принципом диагностической работы при подозрении на поствакцинальные побочные проявления является оценка вероятности риска ВИЧ инфицирования или наличия инфекции, а также исключение других иммунодефицитных состояний (рисунок 1). Необходимо провести обследование на ВИЧ и, по возможности, установить ВИЧ-статус матери [6].

Согласно рекомендациям ВОЗ диагностика ВИЧ-инфекции у детей младше 18 месяцев должна основываться на положительном результате вирусологического исследования (ВИЧ РНК, ВИЧ ДНК или ультрачувствительном методе [Уч] ВИЧ p24 Ag) [20]. У младенцев младше 4-6 недель чувствительность выявления ВИЧ-инфекции может быть низкой, поэтому отрицательный результат не может полностью исключить наличие ВИЧ-инфекции. Результат первого исследования должен быть подтвержден вторым вирусологическим исследованием другого образца спустя 4 недели после рождения. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей старше 18 месяцев может основываться на серологических исследованиях на ВИЧ. Однако серологические тесты на ВИЧ не должны использоваться для подтверждения диагноза или постановки окончательного диагноза ВИЧ инфекции у детей младше 18 месяцев [20].

А. Всем детям

- Сбор полного анамнеза и клиническое обследование, включая описание и размер локальных поражений или регионарных лимфаденитов. Отмечается наличие или отсутствие рубца от БЦЖ и факт самой вакцинации БЦЖ
- Тонкоигольная аспирационная биопсия для культурального исследования
- Тест на ВИЧ-инфекцию

В. Всем детям с ВИЧ-инфекцией или другими подозреваемыми/подтвержденными иммунодефицитными состояниями

- Рентгенография органов грудной клетки (в передне-задней и боковой проекциях)
- Минимум два образца промывных вод желудка для культурального исследования
- Посев крови на микобактерии при лихорадке (ТБ Bactec)
- Определение количества CD4+ Т лимфоцитов и вирусной нагрузки, если необходимо, и не проводится ранее 2 месяцев
- Общий анализ крови и определение лейкоцитарной формулы
- Основные исследования функции печени для мониторинга токсичности
- Направление к специалисту по инфекционным заболеваниям

С. Дополнительные мероприятия для детей с ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом и другими иммунодефицитными состояниями при подозрении на удаленную от места введения вакцины и диссеминированную БЦЖ-инфекцию

Порядок аналогичный в разделах А и В, а также:

- Посев на микобактерии аспирата/пунктата костного мозга
- Посев крови на микобактерии (при лихорадке)
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости для выявления внутрибрюшной лимфаденопатии
- Рентгенография при подозрении на остеит
- Другие системные исследования по показаниям

Подтверждение БЦЖ-инфекции: культуральным методом и ПЦР или культуральным и биохимическими методами.

Рисунок 3. Предлагаемый порядок диагностической работы по выявлению неблагоприятных последствий после введения БЦЖ вакцины у детей с ВИЧ – инфекцией и не инфицированных детей (Источник: Хесселинк А.К. (Hesseling AC) et al., «Clinical Infectious Diseases», 2006 ; 42 : 548-558)

Подозрение на или подтвержденная БЦЖ-инфекция

Подозрение на БЦЖ-инфекцию: Все дети в возрасте менее 2 лет с локальными или региональными поражениями, расположенными на правой стороне, которые могут быть характерными для БЦЖ-инфекции (см. пересмотренную классификацию БЦЖ, Рисунок 2). У детей с ослабленным иммунитетом необходимо исключить первичную системную БЦЖ-инфекцию, даже при отсутствии локальной или региональной БЦЖ-инфекции. Системные симптомы могут включать лихорадку неясного генеза.

Подтвержденный диагноз «БЦЖ-инфекция» *M. bovis* BCG выделен из диагностического материала методом посева и подтвержден методом ПЦР, или выделен методом посева и подтвержден биохимическими методами.

ВИЧ-инфицированные дети или дети с иммунодефицитными состояниями

А. Локальные или регионарные поражения

Медикаментозное лечение:

- Изониазид
- Рифампицин
- Пиразинамид
(до исключения диагноза-туберкулез)
- Этамбутол
- Офлоксацин или Ципрофлоксацин

- При флуктуации в лимфатическом узле возможно проведение аспирационной биопсии биопсии
- Наблюдение в течение 2-4 недель; при отсутствии улучшения или ухудшении аденита через 6 недель противотуберкулезной терапии, возможно проведение биопсии с иссечением
- При проведении ВААПТ, убедитесь в совместимости препаратов ВААПТ с противотуберкулезными препаратами
- Направление к инфекционисту
- Мониторинг лекарственной токсичности
- Сообщение в ВОЗ (РПИ) * о побочном проявлении после иммунизации

В. Подозрение на или подтвержденная удаленная от места введения вакцины или диссеминированная БЦЖ-инфекция

- Медикаментозное лечение, как описано выше
- Возможность ускоренного начала ВААПТ
- Мониторинг лекарственной токсичности
- Сообщение в ВОЗ (РПИ) * о поствакцинальном побочном проявлении

С. Локальное поражение или регионарный лимфаденит, не соответствующие критериям РПИ, регионарный БЦЖ-ВСВИ без подозрения на диссеминацию

- Наблюдение, контроль прогрессии
- При прогрессировании процесса до стадии, соответствующей определению случая РПИ, сообщение в ВОЗ (РПИ) * о поствакцинальном побочном проявлении.

ВИЧ-неинфицированные дети

А. Локальные или регионарные поражения

- Наблюдение
- Возможно проведение терапевтической аспирационной биопсии или биопсии с иссечением в следующих случаях: флуктуация в лимфатическом узле или абсцесс, персистирующее быстрое увеличение узла или образование свища, или большой абсцесс в месте введения
- Сообщение о поствакцинальном побочном проявлении в ВОЗ (РПИ) *

В. Подозрение на или подтвержденная удаленная от места введения вакцины или диссеминированная БЦЖ-инфекция

Медикаментозное лечение:

- Изониазид
- Рифампицин
- Пиразинамид
(до исключения диагноза туберкулез)
- Этамбутол
- Офлоксацин или Ципрофлоксацин

- Направление к инфекционисту и иммунологу; скрининг иммунной функции
- Мониторинг лекарственной токсичности
- Сообщение о поствакцинальном побочном проявлении в ВОЗ (РПИ) *

*РПИ= Расширенная программа иммунизации ВОЗ

Рисунок 4. Предлагаемое лечение нежелательных явлений после БЦЖ-вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией и неинфицированных детей (Источник: Хесселинк А.К. (Hesseling AC) et al., «Clinical Infectious Diseases», 2006 ; 42 : 548-558)

Клиническое ведение осложнений после вакцинации БЦЖ у детей зависит от их вида и от наличия у ребенка ВИЧ-инфекции или иного иммунодефицита (рисунок 4) [6].

При отсутствии подозрения на ВИЧ-инфекцию или при неподтвержденной ВИЧ-инфекции или иммунодефицита, дети с локальной или регионарной БЦЖ-инфекцией обычно не нуждаются в медицинском лечении, но они наблюдаются для исключения развития удаленного от места введения вакцины или диссеминированного инфекционного процесса, вызванного БЦЖ. Терапевтическая тонкоигольная аспирация и/или хирургическое иссечение могут применяться у детей как с гнойным, так и с негнойным лимфаденитом. Дети с удаленной от места введения вакцины инфекцией или диссеминированной БЦЖ-инфекцией нуждаются в особом лечении и должны получать его в специализированных центрах, т.к. эти состояния относятся к угрожающим для жизни [6]. Anneke C. Hesselink *et al.* предложили использование режима химиотерапии из четырех препаратов, включающих: изониазид, рифампицин, этамбутол и офлоксацин. Известно, что штамм *M. bovis BCG* обладает природной устойчивостью к пиразинамиду. Однако, поскольку в ряде случаев трудно дифференцировать БЦЖ-инфекцию от ТБ, этот препарат должен включаться в режим химиотерапии до момента исключения диагноза ТБ.

Как подчеркивается в руководстве, у детей с риском инфицирования и ВИЧ-инфекцией необходимо подозревать удаленную от места введения вакцины или диссеминированную БЦЖ-инфекцию даже при отсутствии признаков локальной или регионарной БЦЖ-инфекции [6]. Для диагностики или исключения диагноза удаленной или диссеминированной инфекции предлагается определенный порядок дальнейших исследований (рисунок 3). Также как и у ВИЧ- не инфицированных детей БЦЖ-инфекция подтверждается методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) и/или посевом и биохимическими методами, когда это возможно. Дети с ВИЧ-инфекцией и с подозрением на или подтвержденным иммунодефицитом нуждаются в неотложном медицинском лечении и пристальном контрольном наблюдении даже в случае локальной или регионарной БЦЖ-инфекции.

Пересмотренное руководство подчеркивает необходимость проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) всем ВИЧ-инфицированным детям. При назначении лечения БЦЖ-инфекции ВИЧ-инфицированным детям на фоне ВААРТ необходимо обеспечить ее совместимость с противотуберкулезными препаратами. При подтвержденном диагнозе или подозрении на удаленную или диссеминированную БЦЖ-инфекцию необходимо рассмотреть возможность ускоренного назначения ВААРТ. При этом необходимо лечение в

специализированных медицинских центрах. На рисунке 4 кратко представлено рекомендуемое лечение побочных проявлений БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и детей без ВИЧ-инфекции [6].

Связанный с БЦЖ воспалительный синдром восстановления иммунитета (БЦЖ-ВСВИ)

БЦЖ-ВСВИ - БЦЖ-инфекция, возникающая у ВИЧ-инфицированных лиц обычно в течение трех месяцев после начала антиретровирусной терапии (АРТ) при наличии/отсутствии признаков восстановления иммунитета [6]. Риск возникновения БЦЖ-ВСВИ особенно высок при вакцинации БЦЖ младенцев и детей с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией на фоне начала АРТ [21-23]. Лежащий в основе этого синдрома механизм недостаточно изучен, предполагается, что происходит дерегуляция иммунной системы вследствие восстановления иммунитета под воздействием препаратов АРТ. В соответствии с пересмотренной классификацией и руководством по клиническому ведению осложнений после вакцинации БЦЖ, БЦЖ-ВСВИ обычно проявляется в виде местного абсцесса или гнойного лимфаденита и подлежит такому же лечению, как и другие осложнения после БЦЖ вакцинации [6]. Дополнительно может потребоваться стероидная терапия. Несмотря на немногочисленность клинических данных, имеющиеся на сегодняшний день описания клинических случаев свидетельствуют о низком риске развития БЦЖ-ВСВИ в удаленный или диссеминированный процесс, вызванный БЦЖ и о том, что лечение БЦЖ-ВСВИ в соответствии с рекомендациями руководства обычно эффективно. Результаты исследования, недавно проведенного в Южной Африке, показывают, что риск развития БЦЖ-ВСВИ у детей с ВИЧ-инфекцией при раннем начале АРТ (в течение 6-12 недель после рождения) ниже, чем при более позднем начале АРТ [24].

Закключение

Возникновение и клинические проявления побочных проявлений вакцинации БЦЖ, а также возможности их диагностики и лечения нередко зависят от местных условий и могут отличаться в разных странах. Между тем, во всех случаях следует учитывать следующие общие принципы и подходы к лечению осложнений после вакцинации БЦЖ. При вакцинации БЦЖ ВИЧ-инфицированные дети и дети с иммунодефицитными состояниями подвержены риску развития осложнений, в частности развитию удаленных от места прививки или диссеминированных воспалительных процессов, вызванных БЦЖ. С целью предотвращения и адекватного лечения потенциально опасных для жизни осложнений после БЦЖ вакцинации рекомендуются следующие меры:

- 1) определение ВИЧ-статуса всех беременных женщин, а если женщина не знает свой статус, должно

быть предложено бесплатное консультирование и обследование на ВИЧ. Известный ВИЧ-статус матери позволяет предпринять ряд профилактических мер для существенного уменьшения вероятности вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. В дальнейшем он позволит учесть риск ВИЧ инфицирования ребенка перед проведением вакцинации БЦЖ.

- 2) ВИЧ-инфицированные дети не должны вакцинироваться БЦЖ.
- 3) Дети в возрасте до 3 недель, подвергшиеся риску ВИЧ инфицирования, чей ВИЧ –статус неизвестен, должны находиться под пристальным клиническим наблюдением при проведении БЦЖ вакцинации. В таких случаях следует рассматривать вопрос об отсрочке вакцинации БЦЖ.
- 4) Все дети с подозрением на БЦЖ-инфекцию должны обследоваться на наличие ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитных состояний.
- 5) Дети с удаленными от места прививки или диссеминированными процессами, вызванными БЦЖ должны, по возможности, направляться в специализированное медицинское учреждение для лечения.
- 6) С целью мониторинга частоты возникновения осложнений после вакцинации БЦЖ, исходов их лечения и безопасности вакцины БЦЖ целесообразно использовать национальные реестры и системы эпиднадзора.

Благодарность

Авторы выражают благодарность профессору Аннеке К. Хесселинк за существенный вклад в работу в данной области, за вдохновение и помощь коллегам и за поддержку разработки данной статьи.

Литература

1. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995 Jul;96(1 Pt 1):29-35.
2. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006 Apr 8;367(9517):1173-80.
3. Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant'Anna C, et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2011 Jul 12;29(31):4875-7.
4. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis*. 1994 Jun;75(3):179-80.
5. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1988 Jun;63(2):47-59.
6. Hesselting AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 15;42(4):548-58.
7. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997 Jun;24(6):1139-46.
8. Hesselting AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*. 2007 Jan 2;25(1):14-8.
9. Hesselting AC, Johnson LF, Jaspan H, Cotton MF, Whitelaw A, Schaaf HS, et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ*. 2009 Jul;87(7):505-11.
10. Hesselting AC, Cotton MF, Jennings T, Whitelaw A, Johnson LF, Eley B, et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):108-14.
11. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. HIV, BCG and TB in children: a case control study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr*. 1993 Aug;39(4):219-23.
12. Fallo A, Torrado L, Sanchez A. Delayed complications of bacillus Calmette Guérin vaccination in HIV-infected children. Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. 2005.
13. Van Rie A, Madhi SA, Heera JR, Meddows-Taylor S, Wendelboe AM, Anthony F, et al. Gamma interferon production in response to Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium tuberculosis antigens in infants born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *Clin Vaccine Immunol*. 2006 Feb;13(2):246-52.
14. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 June 2007. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007 Jul 20;82(28-29):252-9.
15. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007 May 25;82(21):193-6.
16. World Health Organization. BCG vaccine. WHO Position paper. *Wkly Epidemiol Record*, Nr 21. 25 May 2007.
17. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:581-620.

18. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010 Nov;4(5):603-5.
19. Heller MM, Wu JJ, Murase JE. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):870.
21. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. The World Health Organization, 2010. ISBN: 978 92 4 159908 5. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599085_eng.pdf (last accessed: 25/01/2012)
22. Smith K, Kuhn L, Coovadia A, Meyers T, Hu CC, Reitz C, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1097-107.
23. Koppel A, Leonardo-Guerrero J, Rives S, Paniagua-Torres N, Sparrow C, Beck-Sague CM. Immune reconstitution inflammatory syndrome due to *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin in infants receiving highly active antiretroviral therapy: a call for universal perinatal rapid HIV testing prior to administration of BCG immunization of neonates. *J Trop Pediatr*. 2009 Aug;56(4):280-3.
24. de Souza Campos Fernandes RC, Medina-Acosta E. BCG-itis in two antiretroviral-treated HIV-infected infants. *Int J STD AIDS*. 2010 Sep;21(9):662-3.
25. Rabie H, Violari A, Duong T, Madhi SA, Josipovic D, Innes S, et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette-Guerin immune reconstitution adenitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Sep;15(9):1194-200, i.

Management of adverse events following BCG immunization in HIV-infected and uninfected children

¹Florian M. Marx, ²Klaus Magdorf

¹Medical faculty Charité of Medical Berlin University, Department of Pediatric Pneumology and Immunology

²Koch Mechnikov Fund, Germany, Berlin

HIV-infection has been identified a major risk factor for BCG adverse events in infants including potentially life-threatening distant and disseminated BCG disease. The purpose of this article is to summarize important considerations on the use of BCG in HIV-infected children and to introduce a revised international classification of BCG adverse events developed and published in recent years as well as current guidelines for diagnosis and clinical management of BCG adverse events in HIV-infected and uninfected children.

Key-words: BCG adverse events, HIV-infection in children

*Комментарий к статье Флориан М. Маркс (Florian M. Marx), Клаус Магдорф (Klaus Magdorf)
«Лечение побочных проявлений при БЦЖ
вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей
и у детей без ВИЧ инфекции»*

Позиция авторов основана на данных мета-анализа и рандомизированных контролируемых клинических испытаний эффективности и риска развития осложнений, связанных с введением вакцины БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей, в основном в странах Южной Африки. Классификация осложнений, связанных с введением вакцины БЦЖ, и представленные схемы их лечения отражает стратегию ВОЗ и совпадающую с ней точку зрения самих исследователей. Однако, проблема вакцинопрофилактики детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, значительно сложнее и заслуживает более широкого обсуждения.

Вовлечение в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции женщин, преимущественно активного репродуктивного возраста, привело к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией беременных женщин, что в свою очередь оказало влияние на высокую рождаемость детей, имеющих перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции и заболеваемость их ВИЧ-инфекцией. С начала развития эпидемии ВИЧ-инфекции в мире зарегистрировано более 5 млн. детей, зараженных ВИЧ вследствие перинатальной передачи [UNAIDS/00/44R-WHO/-Geneva, 2006].

Поскольку туберкулез и ВИЧ-инфекция, как социально-обусловленные заболевания, распространены в одних и тех же группах населения, то очень часто самой распространенной инфекцией у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, становится туберкулезная инфекция.

Последнее время активно увеличивается число детей больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. В США и развитых странах Запада около 15% детей с активным туберкулезом инфицированы ВИЧ (Ussery, X., Valway, S., McKenna, M. et al., 2006).

Одним из эффективных методов профилактики туберкулеза у детей грудного возраста является вакцинация против туберкулеза новорожденных. Общеизвестный факт, что вакцинация БЦЖ предупреждает развитие генерализованных форм туберкулеза и туберкулезного менингита у детей раннего возраста (Rodrigues, L. C., Diwan, V K. & Wheeler, J. G. 1993; Colditz, G. A., Brewer, T. F., Berkey, C. S. et al. 1994). Кроме того, вакцина считается безопасной у практически здоровых детей. Рекомендации по отказу от вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией основывается на опасениях, связанных с развитием диссеминированной БЦЖ-инфекции, нередко приводящей к летальному исходу.

ВОЗ периодически пересматривала свои рекомендации в отношении вакцинации БЦЖ детей с ВИЧ-инфекцией: были рекомендации в странах с высокой распространенностью туберкулеза вводить вакцину БЦЖ всем детям в родильном доме в соответствии со стандартной программой, за исключением детей с клиническими симптомами ВИЧ-инфекции или СПИДа (WHO/НТМ/ТВ/2004.329); в 2007г. ВОЗ пересмотрела политику в отношении вакцинации БЦЖ и рекомендовала не прививать детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, даже при отсутствии симптомов ВИЧ-инфекции, до установления у них ВИЧ-статуса. Основанием для принятия таких рекомендаций послужили исследования, проведенные в Южной Африке и Аргентине, свидетельствующие, что риск возникновения диссеминированного БЦЖ-связанного заболевания значительно повышается у детей с ВИЧ-инфекцией. При этом, в исследовании, проведенном в Бразилии, не сообщалось ни об одном случае диссеминированной формы БЦЖ.

До настоящего времени уровни риска возникновения диссеминированной БЦЖ-инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией не определены, и в печатных изданиях можно найти разноречивые данные в отношении вакцинации детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией.

В Российской Федерации политика вакцинации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, также менялась. ВИЧ-инфекция у матери являлась противопоказанием для вакцинации БЦЖ новорожденных (Приказ МЗ РФ от 21.03.2003г №109), вакцинация откладывалась до 18 месяцев – окончательного срока подтверждения у ребенка ВИЧ-инфекции. За это время успевают инфицироваться микобактериями туберкулеза и заболеть туберкулезом не только дети с ВИЧ-инфекцией, но и дети из намного более многочисленной группы ВИЧ-экспонированных, но не инфицированных ВИЧ, которым было показано введение БЦЖ.

Интересен опыт вакцинации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, в Свердловской области: против туберкулеза в роддоме и до 2-х месяцев жизни привито 269 детей. Осложнений, связанных с генерализацией БЦЖ – инфекции, не отмечено ни в одном случае (Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В., Подымова А.С., 2005г).

В последние годы в соответствии с национальным календарем профилактических прививок вакцинации БЦЖ-М в родильном доме подлежат дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями и получившие трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), дети с ВИЧ-инфекцией

вакцинации не подлежат [Приложение № 1 к приказу Минздравсоцразвития России от 31 января 2011г. № 51/н]. Считается, что риск передачи ВИЧ от матери ребенку при трехэтапной химиопрофилактике минимален – 1- 2%.

С целью оценки безопасности проводимой в настоящее время в Российской Федерации вакцинации и ревакцинации БЦЖ у детей и подростков, ведется мониторинг осложнений, осуществляемый Федеральным Центром осложнений, созданным на базе НИИ ФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На каждый случай осложнения заводится КАРТА регистрации больного с осложнением после иммунизации туберкулезной вакциной (Акт расследования осложнения), утвержденная приказом МЗ РФ от 23.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Классификация осложнений, используемая в Российской Федерации и приведенная в указанном приказе, несколько отличается от классификации, предлагаемой ВОЗ, хотя принципы ее формирования схожи. Лечение осложнений, связанных с введением вакцины БЦЖ, зависит от вида осложнения, возраста ребенка и очень часто индивидуально, хотя существуют методические рекомендации с определенными схемами лечения. Учет осложнений вакцинации БЦЖ позволил констатировать, что за последние 7 лет (с 2004 г. по 2011г.) в Российской Федерации смертей, связанных с генерализацией БЦЖ-инфекции не зарегистрировано.

Таким образом, пока нет единого мнения в отношении вакцинации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, в том числе инфицированных ВИЧ, поскольку данные о риске БЦЖ-вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией являются достаточно ограниченными. Видимо, в настоящее время не может быть по этой проблеме единого подхода для всех стран ввиду следующих обстоятельств: демографические особенности в разных странах, различная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции, отличающаяся структура эпиднадзора, разные подходы к срокам начала антиретровирусной терапии, различные возможности проведения профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку, ранней диагностики ВИЧ-инфекции, использование различных вакцинных штаммов БЦЖ с соответствующими дозами, бактериальной нагрузкой и др. Главное, следует всегда помнить, что при возникновении дилеммы «вакцинировать - не вакцинировать» необходимо руководствоваться здравым смыслом и критерием «риск-выгода».

Ведущий научный сотрудник Н.И. Клевню

*НИИ ФП Первого МГМУ имени И.М.Сеченова,
кандидат медицинских наук*

Оригинальная статья: Результаты комплексной интегральной оценки смертности населения от туберкулеза в территориях Уральского региона

Д.Н. Голубев, В.А. Подгаева, И.А. Черняев, П.Л. Шулев

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздравсоцразвития России, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Одним из важнейших и наиболее достоверных показателей, характеризующих тяжесть эпидемиологической ситуации по туберкулезу, является смертность от этого заболевания [1,3].

В течение последнего десятилетия эпидемиологическая обстановка по смертности населения от туберкулеза как в России, так и Уральском регионе, сохраняет свою напряженность. Несмотря на снижение уровня смертности населения от туберкулеза в 2005-2010 годы в большинстве субъектов России, туберкулез продолжает оставаться ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний, составляя по общероссийским данным 76% [1].

В этой связи, целью данного исследования явилось изучение эпидемиологической ситуации по смертности населения в одном из крупнейших регионов Российской Федерации – Уральском, а также комплексная интегральная оценка последней в территориях Урала.

Материалы и методы: для оценки эпидемиологической ситуации по смертности населения в Уральском регионе, включающем 6 территорий Уральского федерального округа (Курганская, Свердловская, Тюменская и Челябинская области, Ханты-Мансийский-Югра и Ямало-Ненецкий автономные округа (ХМАО-Югра и ЯНАО) и 5 субъектов Приволжского федерального округа (Кировская и Оренбургская области, Республика Башкортостан и Удмуртская Республика, Пермский край), использовались данные форм государственной статистической отчетности: ф. № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»; ф. № 33 «Сведения о больных туберкулезом».

При комплексном изучении смертности населения от туберкулеза на Урале применялась методика расчета интегральных показателей, разработанная Р.А. Хальфиным и соавторами [2].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием компьютерной программы SPSS 10.1.

Результаты и обсуждение: в 2003-2010 годы в Уральском регионе показатель смертности населения от туберкулеза (по данным Госкомстата) в 2003-2005 годы был ниже на 2,6-9,5%, тогда как в 2005-2010 годы – выше такового по России на 1,0 -8,3% (рис. 1).

Динамика показателя смертности населения от туберкулеза на Урале в 2003-2010 годы характеризовалась неизменным уровнем показателя в 2003-2004 годы, ростом последнего в 2004-2005 годы, соответственно

снижением – в последующие годы. В 2010 году показатель смертности в Уральском регионе, составив 16,6 на 100000 населения, был ниже аналогичного 2003 года на 16,6% ($t=8,513$, $p<0,001$). В России положительная динамика показателя смертности населения от туберкулеза выявлена в 2003-2004 и 2006-2010 годы, соответственно негативная - в 2004-2005 годы.

Уровень смертности населения от туберкулеза в территориях Урала в 2010 году отличался разбросом показателя и колебался от 9,6 на 100000 населения в Республике Башкортостан до 38,5 на 100000 населения в Курганской области. Различие максимального и минимального значений показателя составило 4,0 раза ($t=13,944$, $p<0,001$).

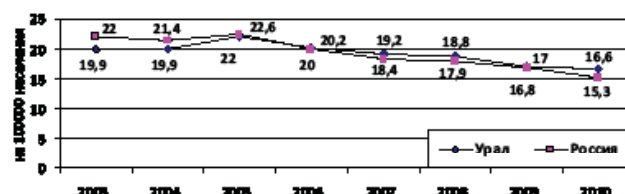


Рисунок 1. Динамика смертности населения от туберкулеза на Урале и в России в 2003-2010 годы (на 100000 населения)

Показатели доли умерших больных, не известных противотуберкулезным диспансерам, и на первом году наблюдения в противотуберкулезном диспансере, характеризуют уровень организации выявления больных туберкулезом [1,3].

Динамика показателя доли умерших от туберкулеза впервые выявленных больных, диагноз у которых установлен посмертно (по данным отчетной формы № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом») на Урале, как и в России, в 2003-2010 годы отличалась тенденций к снижению показателя (рис. 2).



Рисунок 2. Динамика доли умерших от туберкулеза впервые выявленных больных, диагноз у которых установлен посмертно, на Урале и в России в 2003-2009 годы (%)

Величина анализируемого показателя в Уральском регионе на протяжении изучаемого периода времени, за исключением 2003 года, была ниже аналогичной в России.

Доля умерших от туберкулеза впервые выявленных больных, диагноз у которых установлен посмертно, в территориях Урала отличалась дисперсией показателя. Так, в 2010 году величина данного показателя варьировала от 0,05% в Оренбургской области до 3,6% в Курганской области. Различие вышеуказанных значений показателя составило 72,0 раза ($t=6,852$, $p<0,001$).

Динамика доли умерших от туберкулеза больных активными формами туберкулеза, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях менее 1 года, на Урале в течение 2003-2010 годов свидетельствует, несмотря на разновекторный характер первой, о снижении величины показателя. В 2010 году в Уральском регионе анализируемый коэффициент составил 3,2%, что ниже такового 2003 года на 25,6% ($t=5,318$, $p<0,001$). В России наблюдалась подобная динамика показателя: снижение показателя в 2003-2010 годы на 24,4% с 4,5 до 3,4% ($t=12,126$, $p<0,001$).

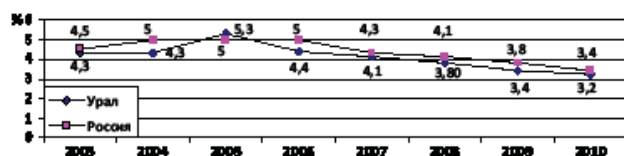


Рисунок 3. Динамика доли умерших от туберкулеза больных активными формами туберкулеза, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях менее 1 года, на Урале и в России в 2003-2010 годы (%)

Снижение доли умерших от туберкулеза больных активными формами туберкулеза, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях менее 1 года, в 2006-2010 годы указывает на повышение уровня организации выявления больных туберкулезом.

В 2010 году показатель доли умерших от туберкулеза больных активными формами туберкулеза, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях менее 1 года, в субъектах, курируемых ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России (ФГБУ «УНИИФ» Минздравсоцразвития России), характеризовался неоднозначностью его величины и колебался от 1,1% в Оренбургской области до 5,6% в Удмуртской Республике. Наибольшее и наименьшее значения анализируемого показателя различались в 5,1 раза ($t=5,496$, $p<0,001$).

При анализе динамики доли умерших от туберкулеза больных активными формами туберкулеза в туберкулезных стационарах на Урале установлено снижение показателя в 2003-2007 годы с последующим увеличением последнего в 2008-2009 годы, а далее – уменьшением в 2010 году (рис. 4). В Уральском регионе в 2010 году величина данного показателя составила 68,5%, что ниже аналогичного 2003 года на 5,1% ($t=3,198$, $p<0,01$). На протяжении восьмилетнего периода времени в 2003-2006 и 2008-2009 годы уровень анализируемого показателя на Урале был выше подобного по России на 0,8-9,0%.

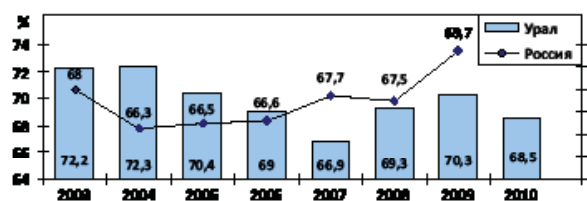


Рисунок 4. Динамика доли умерших от туберкулеза больных активными формами туберкулеза, состоящих на учете в системе Минздравсоцразвития России, в туберкулезных стационарах на Урале и в России в 2003-2010 годы (%)

При оценке показателя доли умерших от туберкулеза больных активными формами заболевания в туберкулезных стационарах в разрезе территорий Урала в 2010 году установлено, что величина показателя была различной и находилась в следующем диапазоне: наименьший уровень показателя наблюдался в Курганской области (50,2%), наибольший – в Ямало-Ненецком автономном округе (84,3%). Различие максимального и минимального значений показателя составило 1,7 раза ($t=10,471$, $p<0,001$).

Дифференциация территорий Урала по показателям, характеризующим смертность населения от туберкулеза, явилась стимулом к расчету интегральных коэффициентов с целью комплексной характеристики смертности населения от туберкулеза в субъектах Уральского региона. В структуру интегрального коэффициента смертности вошли 4 перечисленных выше показателя. Ранжирование территорий Уральского региона, курируемых ФГБУ «УНИИФ» Минздравсоцразвития России, проводилось в порядке уменьшения значений интегральных коэффициентов. Так, субъекту Урала с наибольшим значением интегрального индекса по уровню смертности населения от туберкулеза присваивалось первое место, с наименьшим – одиннадцатая ранговая позиция.

Результаты ранжирования территорий куриации Уральского региона по величине интегрального показателя приведены в таблице 1.

Субъекты Урала были разделены на три группы: высокого, умеренного и низкого риска со значениями интегрального показателя соответственно менее 0,354; 0,354-0,904 и более 0,904 (табл. 1).

По данным анализа интегральных показателей смертности населения от туберкулеза установлено, что Курганская область в 2010 году по величине интегрального коэффициента была отнесена к территории высокого риска.

В Курганской области наибольшие значения общей смертности населения от туберкулеза, а также наименьшие величины показателя доли умерших от туберкулеза больных активными формами заболевания в туберкулезных стационарах определили низкий уровень интегрального коэффициента смертности населения от туберкулеза.

Таблица 1. Интегральные показатели смертности населения от туберкулеза в территориях Уральского региона в 2010 году

Наименование показателя	Интегральный показатель	Ранг	Характеристика территорий
Кировская область	0,612	6	умеренного риска
Курганская область	0,033	11	высокого риска
Оренбургская область	0,965	1	низкого риска
Пермский край	0,542	8	умеренного риска
Республика Башкортостан	0,957	2	низкого риска
Свердловская область	0,487	9	умеренного риска
Тюменская область	0,723	5	умеренного риска
Удмуртская Республика	0,389	10	умеренного риска
Ханты - Мансийский автономный округ -Югра	0,792	4	умеренного риска
Челябинская область	0,556	7	умеренного риска
Ямало-Ненецкий автономный округ	0,865	3	умеренного риска

Территориями низкого риска по интегральному коэффициенту смертности населения от туберкулеза в 2010 году признаны Оренбургская область и Республика Башкортостан. Оренбургская область вошла в число территорий низкого риска преимущественно за счет низких значений коэффициентов удельного веса умерших от туберкулеза больных активными формами заболевания, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях менее 1 года, а также доли умерших от туберкулеза, диагноз у которых установлен посмертно. В Республике Башкортостан в 2010 году установлен наименьший уровень смертности населения от туберкулеза.

Другие субъекты, курируемые ФГБУ «УНИИФ» Минздравсоцразвития России, в соответствии с величиной интегрального показателя смертности населения от туберкулеза, составили группу территорий умеренного риска.

Закключение.

В 2003-2010 годы эпидемиологическая обстановка по смертности населения от туберкулеза на Урале, несмотря на положительную динамику отдельных показателей, ее характеризующих, сохраняет свою напряженность. Установлена дифференциация территорий Уральского региона по коэффициентам смертности населения от туберкулеза. Данные комплексной интегральной оценки показателей смертности населения от данного инфекционного заболевания за 2010 год указывают на наблюдающуюся неблагоприятную ситуацию по уровню данного коэффициента в Курганской области, относительно благополучную - в Республике Башкортостан и Оренбургской области. Полученные результаты исследования необходимо использовать при разработке управленческих решений, направленных на оптимизацию эпидемиологической ситуации по смертности населения в территориях курации ФГБУ «УНИИФ» Минздравсоцразвития России.

Литература

1. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Е.И. Скачкова. Смертность больных туберкулезом в Российской Федерации //Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2010. С. 61-72.
2. Хальфин Р.А., Ползик Е.В., Блохин А.Б. Информационные технологии в системе управления здоровьем населения Свердловской области. Екатеринбург: изд-во «Бонум», 1998. 88 с.
3. Шилова М.Б. Туберкулез в России в 2007 году. М., 2008. 152 с

THE RESULTS OF COMPLEX INTEGRAL ESTIMATION OF TB MORTALITY IN TERRITORIES OF URAL REGION

D.N.Golubev, V.A.Podgayeva, I.A.Chernyaev, P.L.Shulev

Ural research institute for Phthiziopulmonology, Ural state medical academy, Yekaterinburg, Russian Federation

The mortality rate is one of the most important indexes that characterizes TB epidemiology.

The goal was to estimate the TB epidemiology according to mortality rate in Ural region.

Material and methods: Data concerning epidemiology in 11 territories of Ural region was gathered from the State statistic reporting system. For complex estimation of epidemiological situation the Khalfin (et al. 1998) method was used. Statistics tested by SPSS 10.1.

Results and Conclusion Differentiation on TB mortality coefficient was detected in territories of Ural region. Results of estimation describe the situation as adverse.

Key words: tuberculosis, State statistic reporting system, epidemiological indicator, mortality

Оригинальная статья: **Лекарственно-устойчивый туберкулёз в пенитенциарных учреждениях**

¹В.Е. Одинцов, ²С.А. Стерликов

¹Управление организации медико-санитарного обеспечения Федеральной службы исполнения наказаний, Москва

²ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения»

Минздравсоцразвития Российской Федерации, Москва

Резюме: Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью представляет значительную проблему для системы оказания противотуберкулёзной помощи лицам, содержащимся в пенитенциарных учреждениях. В статье рассмотрены основные проблемы лекарственно-устойчивого туберкулёза в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации. Около 17,6% всех больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью находятся в пенитенциарных учреждениях. Установлено, что доля больных МЛУ-ТБ наиболее велика у больных (впервые выявленных и с рецидивом туберкулёза) с положительным результатом микроскопии при регистрации. Аргументирован приоритет лечения больных МЛУ-ТБ в условиях пенитенциарных учреждений.

Ключевые слова: туберкулёз в пенитенциарных учреждениях, МЛУ.

Лекарственно-устойчивый туберкулёз представляет серьёзную проблему для системы оказания противотуберкулёзной помощи лицам, содержащимся в пенитенциарных учреждениях во многих странах мира [8 - 10]. Актуальна эта проблема и для уголовно-исполнительной системы (УИС) Российской Федерации [1, 3]. При развитой системе контролируемого лечения больных туберкулёзом, невысокой доле больных, прерывающих лечение, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза (МБТ) к противотуберкулёзным препаратам (ПТП), в первую очередь – множественная (МЛУ), является основной причиной неблагоприятных исходов химиотерапии [6, 7] в этих учреждениях. Лечение больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом требует значительных финансовых ресурсов: если стоимость лекарственных препаратов для этиотропного лечения больных с лекарственно-чувствительным туберкулёзом составляет 60-70 долларов США, то расходы на лечение больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ) по 4 режиму химиотерапии составляют около 25 000 – 30 000 долларов США [4].

Для оценки масштабов проблемы проведен анализ численности, частоты распространения и выявляемости больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза в учреждениях УИС, а также роль МЛУ МБТ в случаях неэффективного лечения больных туберкулёзом.

Материалы и методы:

Были проанализированы сведения, содержащиеся в отчётных формах государственной (ф. № 33 Федерального статистического наблюдения «Сведения о больных туберкулёзом»), ведомственной (ф. № 4-туб «Сводный отчёт о больных туберкулёзом») и отраслевой (2-ТБ «Сведения о больных, зарегистрированных для лечения», 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом», 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных

туберкулезом легких») статистической отчётности. На основании сведений из указанных форм рассчитывали следующие показатели:

- **показатель частоты распространения лекарственно-устойчивого туберкулёза:**

$$ЧРЛУТБ = 100000 \times \frac{ЧБЛУТ}{ЧК}, \text{ где:}$$

ЧБЛУТ – число больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью МБТ, взято из формы 4-туб, строка 40, гр. 14

ЧРЛУТБ – показатель частоты распространения туберкулёза с лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП

ЧК – численность контингентов на начало 2011 года

- **показатель частоты распространения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП (МЛУ-ТБ):**

$$ЧРМЛУТБ = 100000 \times \frac{ЧБМЛУТБ}{ЧК}, \text{ где:}$$

ЧБМЛУТБ – число больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, взято из формы 4-туб, строка 41, гр. 14

ЧРМЛУТБ – показатель частоты распространения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП

ЧК – численность контингентов на начало 2011 года

- **показатель первичной лекарственной устойчивости МБТ к ПТП:**

$$ПЛУ = 100 \times \frac{\text{Выявлено_ПЛУ}}{\text{Обследовано_ЛЧ}}, \text{ где:}$$

Выявлено_ПЛУ – число больных с выявленной первичной лекарственной устойчивостью МБТ (ф. 7-ТБ т. 2001 строка 1 графа 3)

Обследовано_ЛЧ – число впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких, тестированных на лекарственную чувствительность (ф.7-ТБ т.2001 строка 1 графа 1)

ПЛУ – первичная лекарственная устойчивость МБТ к ПТП

- **показатель первичной множественной лекарственной устойчивости МБТ к ПТП:**

$$ПМЛУ = 100 \times \frac{\text{Выявлено_ПМЛУ}}{\text{Обследовано_ЛЧ}}, \text{ где:}$$

Выявлено_ПМЛУ – число больных с выявленной первичной множественной лекарственной устойчивостью МБТ (ф. 7-ТБ т. 2001 строка 1 графа 5)

Обследовано_ЛЧ – число впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких, тестированных на лекарственную чувствительность (ф.7-ТБ т.2001 строка 1 графа 1)

ПМЛУ – первичная множественная лекарственная устойчивость МБТ к ПТП.

- показатель частоты лекарственной устойчивости МБТ к ПТП у больных рецидивом туберкулёза до начала курса химиотерапии:

$$ПЛУ - P = 100 \times \frac{\text{Выявлено_РЛУ}}{\text{Обследовано_ЛЧ}},$$

Выявлено_РЛУ – число больных рецидивом с выявленной лекарственной устойчивостью МБТ (ф. 7-ТБ т. 2001 строка 1 графа 4)

Обследовано_ЛЧ – число впервые больных рецидивом туберкулёза лёгких, тестированных на лекарственную чувствительность (ф.7-ТБ т.2001 строка 1 графа 2)

ПЛУ-Р - частота лекарственной устойчивости МБТ к ПТП у больных рецидивом туберкулёза до начала курса химиотерапии

- показатель частоты множественной лекарственной устойчивости МБТ к ПТП у больных рецидивом туберкулёза до начала курса химиотерапии:

$$ПМЛУ - P = 100 \times \frac{\text{Выявлено_РМЛУ}}{\text{Обследовано_ЛЧ}}$$

Выявлено_РМЛУ – число больных рецидивом с выявленной множественной лекарственной устойчивостью МБТ (ф. 7-ТБ т. 2001 строка 1 графа 6)

Обследовано_ЛЧ – число впервые больных рецидивом туберкулёза лёгких, тестированных на лекарственную чувствительность (ф.7-ТБ т.2001 строка 1 графа 2)

ПМЛУ-Р - частота лекарственной устойчивости МБТ к ПТП у больных рецидивом туберкулёза до начала курса химиотерапии

При анализе материала использовали стандартные статистические методы – определяли 95% доверительные интервалы, тестировали тип распределения данных (тесты Колмогорова-Смирнова, Лилефорса). Для определения силы взаимосвязи между явлениями рассчитывали коэффициенты корреляции по Пирсону (при нормальном типе распределения) и Спирмену (при других типах распределения).

Результаты и обсуждение.

В пенитенциарном секторе здравоохранения на начало 2011 года было зарегистрировано 11 356 больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом (ф. 4-туб), из них 6 697 больных имели МЛУ. Вплоть до последнего времени больные МЛУ-ТБ, состоящие на учёте в учреждениях УИС, не входили в сводную статистическую информацию по Российской Федерации. В 2011 году эти больные были

впервые выключены в общероссийские статистические сведения путём объединения сведений по ф. 4-туб ведомственного статистического наблюдения и ф. № 33 Федерального статистического наблюдения [2]. Общее количество больных МЛУ-ТБ по Российской Федерации составило 38056 человек, или 22,1 на 100 000 населения. При этом доля больных туберкулёзом органов дыхания в пенитенциарном секторе, выделяющих МЛУ МБТ, составила 17,6% от всех зарегистрированных в стране таких больных. Из общего числа больных активными формами туберкулёза, состоящих под наблюдением пенитенциарного здравоохранения, 34,2% выделяли лекарственно-устойчивые МБТ, а 20,2% - МЛУ МБТ. Это более чем в 1,5 раза превышает аналогичный показатель для гражданского сектора здравоохранения (13,1%).

Таким образом, проблема лекарственно-устойчивого туберкулёза в УИС более выражена, чем в гражданском секторе здравоохранения. Это может быть связано с рядом причин:

- совершение правонарушений, влекущих уголовную ответственность, асоциальными элементами, уклоняющихся от регулярного лечения в противотуберкулёзных учреждениях гражданского сектора, и имеющих к моменту поступления в учреждения УИС вторичную лекарственную устойчивость МБТ, вызванную селекцией лекарственно-устойчивых форм возбудителя;
- заболевание первично лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза лиц, инфицировавшихся лекарственно-устойчивыми МБТ при контакте с вышеописанной асоциальной группой;
- увеличением доли больных хроническими формами туберкулеза, содержащихся в пенитенциарных учреждениях;
- кратковременным пребыванием части больных туберкулёзом вне пенитенциарных учреждений с уклонением их от лечения в гражданском секторе здравоохранения и относительно быстрым возвращением в учреждения УИС вследствие повторного совершения ими уголовно наказуемых деяний;
- целенаправленным и сознательным уклонением части пациентов от регулярного и адекватного лечения с целью получения группы инвалидности и связанных с ней льгот как во время пребывания в учреждениях УИС, так и после освобождения из мест лишения свободы.

В период 2007 – 2010 гг. частота распространения лекарственно-устойчивого туберкулёза изменялась незначительно, в то время, как частота распространения МЛУ-ТБ росла (таблица 1).

Ранжирование остальных регионов по величине показателя ПМЛУ в 2010 году представлено на рисунке 3.

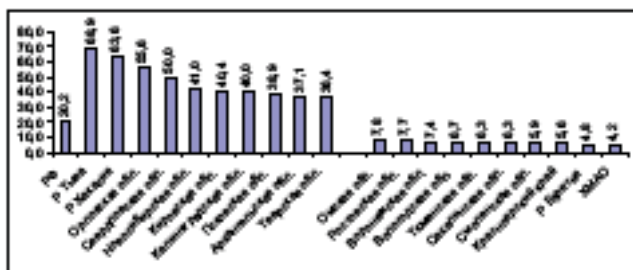


Рисунок 3. Регионы с различным значением показателя первичной множественной лекарственной устойчивости МБТ к ПТП в 2010 году.

В среднем по Российской Федерации доля больных с ПМЛУ в УИС выше, чем в среднем по гражданскому сектору (20,2% и 17,1%; $p < 0,05$). Однако на величину данного показателя влияет не только уровень множественной лекарственной устойчивости, но и качество бактериологической диагностики с тестированием МБТ на лекарственную чувствительность к изониазиду и рифампицину. Влияние этого фактора мы оценивали по корреляции между показателями ПМЛУ в гражданском и пенитенциарном секторах по различным субъектам Российской Федерации. Зависимость между величиной показателя ПМЛУ между гражданскими и пенитенциарным секторами была слабой ($s = 0,13$). Это свидетельствует о неравномерности качества выявления больных ПМЛУ в гражданском и пенитенциарном секторах.

В 2011 году благодаря внедрению в пенитенциарном секторе 55 регионов положений информационного письма от 19.12.2008 «Отдельные разъяснения по заполнению учетно-отчетной документации, утвержденной приказом Минздрава России от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулёза»», впервые появилась возможность оценки влияния МЛУ МБТ на результаты лечения больных туберкулёзом. Размер суммарной когорты составил для впервые выявленных больных 9351 человек, в том числе, с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации – 1739 больных, для больных с рецидивом туберкулёза – 3413 человек, в т.ч. для больных рецидивом туберкулёза с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации – 967 больных. Из 1523 больных с неэффективным курсом лечения, исход «выявлена МЛУ МБТ» был зарегистрирован у 400 осужденных, что составляет 26,2% (рисунок 4).

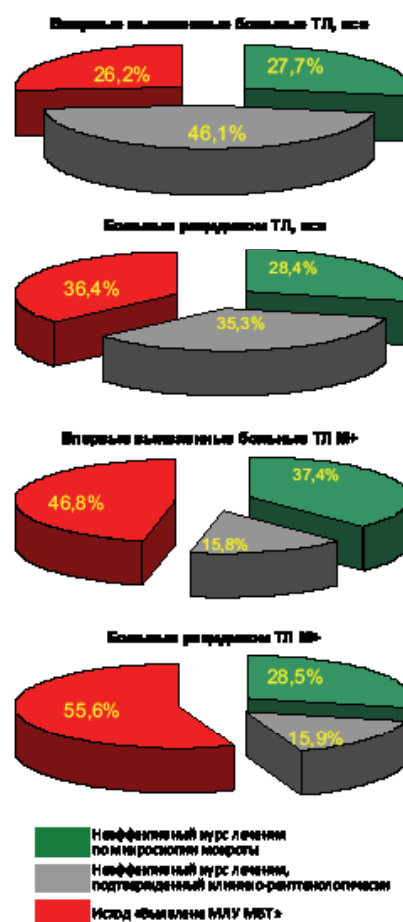


Рисунок 4. Вклад множественной лекарственной устойчивости МБТ к ПТП в регистрацию исходов «неэффективный курс химиотерапии» (ф. 8-ТБ для больных, зарегистрированных для лечения в 2009 году) у больных туберкулёзом лёгких различных категорий.

В целом этот исход «выявлена МЛУ ТБ» был зафиксирован у 4,3% (95% ДИ 3,9; 4,7) впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных для лечения в 55 регионах в 2009 году.

У больных с рецидивом туберкулёза исход «выявлена МЛУ МБТ» был зарегистрирован у 336 осужденных, что составляет 36,4% от общего числа исходов «неэффективный курс лечения», или 9,8% (95%ДИ 8,9;10,9) от общего числа больных рецидивом туберкулёза, зарегистрированных в 2009 году.

У больных с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации исход «выявлена МЛУ МБТ» составлял около половины всех случаев «неэффективный курс лечения». При этом у впервые выявленных больных с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации этот исход составил 12,9% (95%ДИ 11,4;14,5), а у больных рецидивом туберкулёза – 17,4% (95% ДИ 15,0;19,8).

Несмотря на выраженную проблему МЛУ-ТБ в пенитенциарных учреждениях, доля больных туберкулёзом, получающих лечение по 4 режиму

химиотерапии, среди всех больных туберкулезом невелика: в рассматриваемой когорте 2009 года регистрации она составила 7,2% (2137 человек), или 30,8% от среднегодового количества больных МЛУ ТБ в УИС (6940,5 больных). Таким образом, при выделении дополнительных средств на приобретение резервных противотуберкулезных препаратов, модернизацию бактериологических лабораторий, улучшении координации между гражданским и пенитенциарным секторами здравоохранения, имеются возможности для расширения программ по лечению больных туберкулезом с МЛУ в условиях пенитенциарных учреждений.

Заключение

Проблема туберкулёза с лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП, в том числе – МЛУ, у больных, содержащихся в пенитенциарных учреждениях, выражена более остро, чем у больных гражданского сектора; имеется тенденция к её усугублению. Больные с МЛУ-ТБ пенитенциарного сектора составляют значимую часть (17,6%) от общего числа больных МЛУ-ТБ в Российской Федерации.

Вместе с тем, реальная картина распространения МЛУ ТБ в пенитенциарных учреждениях может быть еще более выраженной. Возможности получения полных данных ограничена недостатками системы регистрации и бактериологической диагностики в отдельных регионах страны.

Вместе с тем, именно в лечебных учреждениях УИС можно достигнуть наибольшего эффективного контроля за лечением больных туберкулезом (контролируемая химиотерапия), а также значительные возможности по предотвращению прерывания курса лечения. Так, доля больных, прервавших курс химиотерапии, среди впервые выявленных больных в 2010 году составила 3,6% (в гражданском секторе здравоохранения – 7,7%), среди больных с рецидивом туберкулёза – 5,3% (в гражданском секторе – 10,9%), у больных с другими курсами повторного лечения – 5,4% (в гражданском секторе – 17,0%), представляется целесообразным сосредоточить основные усилия противотуберкулезной службы УИС именно на предотвращении распространения МЛУ МБТ в пенитенциарных учреждениях, включая активизацию мероприятий по расширению охвата системой регистрации и качественной бактериологической диагностики.

Чаще всего исход «выявлена МЛУ МБТ» отмечается у больных с положительной микроскопией мокроты при регистрации. Поскольку именно эти больные наиболее опасны в эпидемическом плане, необходимо усилить мероприятия по их выявлению и быстрому выявлению/исключению МЛУ ТБ, своевременной изоляции, а также проведению профилактической работы в очагах туберкулезной инфекции. Это позволит снизить

трансмиссию лекарственно-устойчивых микобактерий среди лиц, содержащихся в учреждениях УИС.

Литература

1. Барышев С.Н., Одинцов В.Е., Сафонова С.Г., Белиловский Е.М., Данилова И.Д., Стерликов С.А. Контроль над туберкулезом в уголовно-исправительной системе. // Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2009.- С. 119-127.
2. Гордина А.В., Зайченко Н.М., Кучерявая Д.А., Нечаева О.Б., Сон И.М., Стерликов С.А., Одинцов В.Е. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Статистические материалы. М., 2011.- 156 с.
3. Лафотен Д., Голубева В.И., Старченкова Н.Н., Шеяненко О.Н., Фазлихаметов Л.С., Славущий А.А. Терапия туберкулёза препаратами первого ряда и лекарственно-устойчивый туберкулёз в пенитенциарной системе Кемеровской области. // Сб. трудов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию областной противотуберкулезной службы и 75-летию Новокузнецкого ГИДУВа. Кемерово, 2002.- С. 80-81.
4. Развитие мультирезистентных форм туберкулёза и влияние ВИЧ-инфекции на ситуацию по туберкулезу в РФ в 2007 году. <http://tbpolicy.ru/topics/?id=16> (по состоянию на 29.09.11).
5. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2011.- 280 с.
6. Эльтайеб О., Мосин В.Н., Буткеев Е.Ю., Братышев Е.В., Сизов В.Г. Влияние коинфекции *Mycobacterium tuberculosis* и вируса иммунодефицита человека на результаты лечения больных туберкулезом в УИС. // Сб. трудов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию областной противотуберкулезной службы и 75-летию Новокузнецкого ГИДУВа. Кемерово, 2002.- С. 82-83.
7. Balabanova Y., Nikolaevsky V., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Rutherford C. M., Shkamistova A., Malomanova N., Chinkova Y., Mironova S., Fedorin I., Drobniyevsky F.A. Survival of Civilian and Prisoner Drug-Sensitive, Multidrug-Resistant Tuberculosis Cohorts Prospectively Followed in Russia <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695213> (по состоянию на 29.09.11).
8. Habeenzu C., Mitarai S., Lubasi D., Mudenda V., Kantenga T., Mwansa J., Maslow J.N. Tuberculosis and multidrug resistance in Zambian prisons, 2000-2001. //Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2007.- Vol. 11.- P. 1216-1220.
9. Tansuphasiri U, Pleumpanupat W, Pandii W, Rienthong S. Drug-resistant tuberculosis among prisoners of three prisons in Bangkok and the vicinity. //J Med Assoc Thai. 2003 Oct;86(10).- P. 953-963.
10. Valway S.E., Greifinger R.B., Papania M., Kilburn J.O., Woodley C., DiFerdinando G.T., Dooley S.W. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990-1991. //J Infect Dis., 1994 Jul.- 170(1).- P.151-156.

MDR-TB in prisons

¹V.E.Odintsov, ²S.A.Sterlikov

¹Department of Medical and Sanitary
Care of the FSIN of Russia, Moscow

²Federal Public Health Institute, Moscow

Basic problems of drug-resistance tuberculosis in prisons of Russia are surveyed. About 17,6 % of all sick of a tuberculosis with plural medicinal fastness are in prisons. The share of patients MDR-TB is greatest at smear-positive patients (for the new cases and relapse). The priority of treatment of MDR-TB patients in the prisons is discussed.

Key-words: tuberculosis in prisons, MDR-TB



ТЫ МОЖЕШЬ!

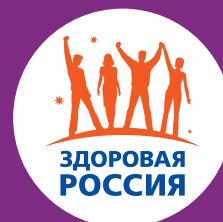
1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



**БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ**
в отказе от курения
8 800 200 0 200

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**
www.takzdorovo.ru

Оригинальная статья: Лекарственная устойчивость возбудителя и результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания

С.Е. Борисов, Н.В. Литвинова, Т.Н. Иванушкина, Ю.Д. Исаева, Ю.Ю. Гармаш, М.В. Матвеева

Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

Проведен анализ результатов интенсивной фазы лечения (по критерию прекращения бактериовыделения) 257 больных ТБ органов дыхания (174 впервые выявленных пациента и 83 – получавших повторные курсы лечения) в стационаре Московского НПЦ борьбы с туберкулезом. ЛУ МБТ выявлена у 137 больных, МЛУ – у 18,4% впервые выявленных больных и 80,8% при повторных курсах лечения, причем ШЛУ имела место у 2,0% и 16,7% соответственно. Прекращение бактериовыделения достигнуто у 95,4% впервые выявленных больных и 66,3% больных, проходящих повторные курсы лечения. Ни у впервые выявленных больных, ни у больных, получающих повторные курсы лечения, наличие МЛУ МБТ (включая пре-ШЛУ) не оказало достоверного влияния на частоту прекращения бактериовыделения, хотя и требовались достоверно более длительные сроки для достижения данного результата. При повторных курсах лечения влияние ШЛУ МБТ на риск сохранения бактериовыделения также статистически недостоверно. Полученные результаты показывают, что при наличии методов быстрой микробиологической диагностики и должном обеспечении противотуберкулезными препаратами основного и резервного ряда ЛУ МБТ не является основным фактором, определяющим эффективность интенсивной фазы лечения больных ТБ органов дыхания. Основными проблемами при этом становится невозможность проведения адекватного курса лечения вследствие социально-поведенческих особенностей пациентов и/или плохой переносимости лечения.

Интенсивная фаза лечения туберкулеза (ТБ) играет определяющую роль в судьбе больного и должна обеспечить по возможности быстрое прекращение бактериовыделения, что имеет важное эпидемиологическое значение. Для разработки оптимальных режимов химиотерапии различных групп больных ТБ большое значение имеет правильная оценка влияния различных биологических, медицинских, социальных и психологических факторов на эффективность лечения. Принято считать, что его недостаточная эффективность во многом обусловлена лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий (МБТ), в первую очередь – множественной (МЛУ) и т.н. «широкой» (ШЛУ) [1, 5, 8, 11, 13], в связи с чем большое значение придается быстрому и точному определению ЛУ МБТ, что позволяет оптимизировать режимы химиотерапии [3, 4, 12, 15], а также – обеспечению доступа всех нуждающихся к противотуберкулезным препаратам (ПТП) резервного ряда [12, 15]. Цель настоящего исследования: определить влияние ЛУ МБТ на эффективность интенсивной фазы лечения больных ТБ легких при соблюдении принятых в стационаре МНПЦБТ принципов: 1) комплексное микробиологическое исследование для выявления и контроля бактериовыделения и ЛУ МБТ; 2) формирование режима химиотерапии в соответствии со спектром ЛУ МБТ, без ограничений в отношении набора ПТП, лекарственных форм и длительности лечения; 3) применение, при необходимости, препаратов широкого спектра действия с антимикобактериальной активностью.

Материалы и методы исследования. В исследование включены о 257 взрослых больных ТБ органов дыхания с бактериовыделением, которые прошли интенсивную фазу лечения в стационаре МНПЦБТ и были выписаны в период с 1 января 2010 г. по 31 августа 2011 г. (за исключением поступавших для хирургического лечения и прошедших интенсивную фазу химиотерапии в иных учреждениях, больных с сочетанием ТБ органов дыхания

и поражением менингеальных оболочек и ЦНС, а также пациентов, прошедших в стационаре по тем или иным причинам менее четырех недель). Впервые выявленных больных (1-я группа) было 174 чел. (67,7%), повторные курсы лечения проходили 83 больных (32,3%) (2-я группа), в т.ч. по поводу рецидивов туберкулеза – 31 чел. (12,1%) и в связи с неэффективностью предшествующих курсов химиотерапии (хронические больные) – 52 чел. (20,2%).

Больные проходили первичное и ежемесячные контрольные обследования в соответствии с действующими инструкциями [6]. Микробиологическое обследование включало исследование мокроты на кислотоустойчивый микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии и посев мокроты на жидкие (ВАСТЕС MIGT 960) и плотные питательные среды (трехкратно при первичном обследовании и двукратно при контролях). ЛУ МБТ к ПТП основного ряда определяли на жидких питательных средах, а к ПТП резерва – канамицину (К), капреомицину (Сар), этионамиду/протионамиду (Et/Pt), циклосерину (Cs), парааминосалициловой кислоте (PAS), фторхинолонам (Fq – ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) – на плотных средах (методом абсолютных концентраций). Всем больным проводили также исследование на ДНК МБТ с мутациями, ассоциируемыми с ЛУ к изониазиду (H), рифампицину (R) и Fq (результаты в настоящей статье не анализируются). Критерием эффективности интенсивной фазы лечения избраны результаты люминесцентной микроскопии и посева мокроты на МБТ в соответствии с действующими нормативными документами [6, 7]. Срок прекращения бактериовыделения определяли по дате первого из необходимой серии отрицательных результатов микроскопии мокроты на КУМ, подтвержденного отрицательным посевом, либо, у больных с исходно отрицательным результатом микроскопии – по дате первого из серии отрицательных культуральных исследований.

Режим химиотерапии и длительность интенсивной фазы определяли согласно действующим в России нормативным документам [6]. В соответствии с позицией ВОЗ и международных экспертов [9, 16], при невозможности назначить адекватный – не менее чем четырехкомпонентный – режим химиотерапии только за счет зарегистрированных ПТП и/или фторхинолонов последнего поколения, по решению консилиума под председательством руководителя клиники Центра, в режим включали препараты широкого спектра действия с антимикобактериальной активностью (карбопены, макролиды, амоксиклав, линезолид). Необходимость в подобных режимах была обусловлена спектром ЛУ МБТ и/или индивидуальной непереносимостью того или иного ПТП и имела место у 4 впервые выявленных больных (2,3%) и 13 больных, получавших повторные курсы лечения (15,7%).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью параметрических и непараметрических методов; для оценки достоверности различия качественных признаков и долей в группах использован точный критерий Фишера (для двух параметров) и χ^2 -критерий (для трех и более параметров) при критическом уровне $p = 0,05$ [10]. При одномерном анализе факторов, оказывающих влияние на частоту прекращения бактериовыделения, использовано понятие «отношение шансов» (ОШ), позволяющее оценить влияние наличия или отсутствия того или иного признака на вероятность достижения поставленной цели лечения.

Результаты исследования и обсуждение. Большинство больных (рис. 1) составили мужчины (всего 163 чел, 60,3% из впервые выявленных и 69,9% среди повторно лечащихся), которые преобладали во всех возрастных группах среди проходивших повторные курсы лечения и, кроме возраста от 26 до 35 лет, среди впервые выявленных больных. Средний возраст больных двух групп достоверно не различался (95%ДИ составил в 1-й группе 33,0, 37,5 лет и во 2-й – 34,1, 39,6 лет).

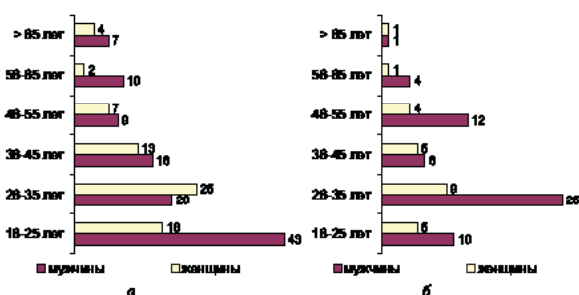


Рис. 1. Половозрастная структура больных, включенных в исследование (абс. число больных):
а – впервые выявленные больные,
б - проходящие повторные курсы лечения.

По структуре клинических форм туберкулеза группы достоверно различались ($p < 0,0001$). Среди впервые выявленных больных преобладал

инфильтративный туберкулез легких (64,9%), а вслед за ним - диссеминированный (12,4%) и очаговый (8,1%) туберкулез. У получавших повторные курсы лечения наиболее часто диагностировали фиброзно-кавернозный туберкулез легких (53,0%), инфильтративный отмечен у 24,1% больных, а третьей по частоте формой были туберкулемы (9,6%). У больных 2-й группы достоверно чаще ($p = 0,008$) выявляли полости распада в легочной ткани – 89,2% (74 из 83 чел.) в сравнении в впервые выявленными больными (57,5% - 100 из 174 чел.)

Были статистически достоверны различия между двумя группами больных и по ряду социально-поведенческих характеристик. Среди впервые выявленных (1-я группа) большинство имели постоянную работу (36,2%), место учебы (13,8%) или проходили воинскую службу (6,3%), инвалидов и пенсионеров было по 5,8%, а не работающие трудоспособного возраста составили 32,2%. Среди больных 2-й группы имели постоянную работу или учились только 13,2%, а преобладали инвалиды по туберкулезу - 71,1%, не работающих было 14,5% ($p < 0,0001$). Достоверно чаще пациенты 2-й группы находились в прошлом в местах заключения (12,1% против 2,9% в 1-й группе, $p = 0,008$). У пациентов, получавших повторные курсы лечения, чаще имелись указания на злоупотребление алкоголем – 19,3% (в 1-й группе – 12,1%) и они чаще имели только временную регистрацию в г. Москве (56,6% против 43,7%), но эти различия статистически достоверными не были (p равно 0,13 и 0,062 соответственно).

Различные сопутствующие заболевания, клинически значимые при выборе тактики ведения и способные повлиять на переносимость химиотерапии выявлены у 69% впервые выявленных больных и у 91,6% больных, проходящих повторные курсы лечения ($p < 0,0001$).

Бактериовыделение было подтверждено только методом микроскопии у 10,5% больных (27 чел.): в 1-й группе у 12,6% (22 чел.) и во 2-й группе – у 6,0% (5 чел.), различия недостоверны ($p = 0,13$). У остальных 230 больных (всего 89,5%, 87,4% - 152 чел. в 1-й группе и 94,0% - 78 чел. во 2-й) были получены положительные результаты посевов. У всех этих больных была определена ЛУ МБТ к препаратам основного ряда. Данные о ЛУ МБТ к ПТП резерва получены у 135 больных: 60 чел. (34,5%, обследование проводили в обязательном порядке пациентам, у которых были выделены МБТ, устойчивые хотя бы к одному из ПТП основного ряда) в 1-й группе и 75 (90,4%) во 2-й группе (обследовали всех больных).

Всего ЛУ МБТ к одному и более ПТП выявлена у 137 больных – 53,3% больных-бактериовыделителей (из 257 чел.) или, что более корректно, у 59,6% из 230 больных, МБТ у которых были обнаружены методом посева. Для впервые выявленных больных последний показатель составил 41,4% (63 из 152 чел.), а повторно лечащихся

– 94,9% (74 из 78 чел.); различия между группами статистически достоверны ($p < 0,0001$).

Частота ЛУ МБТ (рис. 2) свидетельствует о крайней сложности проблемы выбора режима химиотерапии не только при повторных курсах лечения, но и при начале химиотерапии у впервые выявленных больных. Например, устойчивость среди больных 1-й группы к Н (34,9%) превышает, по нашим данным, устойчивость к S (34,2%), который российские специалисты давно считают потерянным для фтизиатрии. Таким образом, более трети впервые назначаемых курсов лечения в соответствии с I / III режимами химиотерапии будут заведомо неадекватными. Несколько легче выглядит обстановка с ЛУ МБТ к ПТП резерва, однако только Cs не достиг критического уровня частоты ЛУ – 5,0% по рекомендациям ВОЗ [16].

Устойчивость к Fq (одному и более препаратам из данной группы), на которые многие авторы возлагают основные надежды при формировании режимов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ [2, 5, 14], выявлена у 9 впервые выявленных больных и 29 повторно лечащихся (соответственно, 15,0% и 38,7% от числа больных, выделенные у которых культуры МБТ исследованы на ЛУ к данным препаратам). Чаще всего – в 63,2% случаев (у 5 чел. в 1-й группе и 19 во 2-й) отмечена одновременная ЛУ МБТ к ципрофлоксацину, офлоксацину и левофлоксацину, в остальных случаях имели место иные комбинации ЛУ, но устойчивости к моксифлоксацину не было отмечено ни в одном случае.

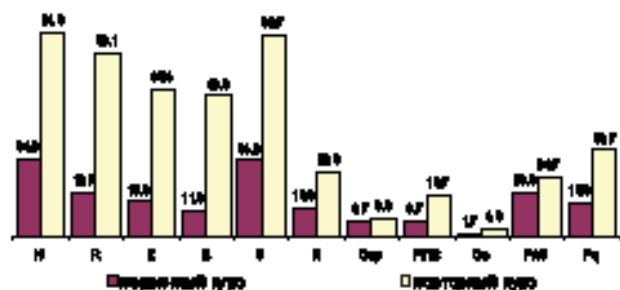


Рис. 2. Частота устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда (% от числа больных, выделенные у которых культуры МБТ были исследованы на лекарственную чувствительность к данным препаратам).

В общей сложности, у 137 больных было выявлено 15 вариантов спектра ЛУ МБТ к ПТП основного ряда и 12 – к ПТП резерва, а с учетом ЛУ МБТ к Fq их число возросло до 34. Детальный анализ биологических и эпидемиологических аспектов формирования того или иного спектра ЛУ МБТ остается за рамками данной статьи, и для определения взаимосвязи спектра ЛУ МБТ и результатов интенсивной фазы химиотерапии было выделено несколько групп больных (таблица).

Определению МЛУ соответствовал спектр ЛУ МБТ, выделенных у 91 больного – 39,6% от числа пациентов с

положительным результатом культурального исследования на МБТ: у впервые выявленных больных – 18,4% (у 28 чел.) и при повторных курсах лечения – 80,8% (у 63 чел.), различия между группами достоверны ($p < 0,0001$). При этом ШЛУ (МЛУ в сочетании с ЛУ к одному из инъекционных препаратов резерва и к Fq) имела место в целом у 7,0% (16 чел.), включая 3 чел. из 1-й группы и 13 чел. из 2-й (2,0% и 16,7% соответственно, различия достоверны, $p < 0,0001$). Еще у 10 чел. – 4,3% (в т.ч. 2 из 1-й группы – 1,3% и 8 чел. из 2-й – 10,3%, различия достоверны, $p = 0,002$) имела место т.н. пре-ШЛУ (МЛУ в сочетании с устойчивостью только к Fq или только к К/Сар). Важно подчеркнуть, что наличие МЛУ МБТ не было достоверно связано ни с социальным статусом больных ($p > 0,1$ по критерию χ^2) ни с фактом пребывания в прошлом в местах лишения свободы (p равно 0,58 в 1-й группе и 1,0 во 2-й), ни с злоупотреблением алкоголем (0,34 и 0,33 соответственно), ни с постоянной или временной регистрацией в г. Москве (0,84 и 1,0 соответственно). Отсутствовали достоверные связи этих параметров и с частотой ШЛУ МБТ (в всех случаях $p > 0,05$).

Таблица. Основные варианты спектра ЛУ МБТ у включенных в исследование больных

Группа больных	Спектр лекарственной устойчивости								Всего	
	ШЛУ		МЛУ без ШЛУ		Прочие варианты		Чувствительность ко всем ПТП		Только КУМ+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (впервые выявленные)	3	1,7 / 2,0*	25	14,4 / 16,5*	35	20,1 / 23,0	89	51,1 / 58,6*	22	12,6
2-я (повторные курсы лечения)	13	15,7 / 16,7*	50	60,2 / 64,1*	11	13,3 / 14,1	4	4,8 / 5,1*	5	6,0
ИТОГО	16	6,2 / 7,0	75	29,2 / 32,6	46	17,9 / 20,0	93	36,2 / 40,4	27	10,5
									257	100,0

Примечание: через / даны проценты, исчисленные от общего числа больных и от числа пациентов, у которых были выделены и исследованы на лекарственную чувствительность культуры МБТ.

* – различия между группами достоверны ($p < 0,05$ по точному критерию Фишера)

Прекращение бактериовыделения (по принятым в исследовании критериям) достигнуто у 95,4% впервые выявленных больных и, достоверно реже ($p < 0,0001$) – у больных, проходящих повторные курсы лечения (66,3%). При этом статистически достоверно различались и темпы прекращения бактериовыделения у 1-й и 2-й групп больных (рис. 3 и рис. 4).

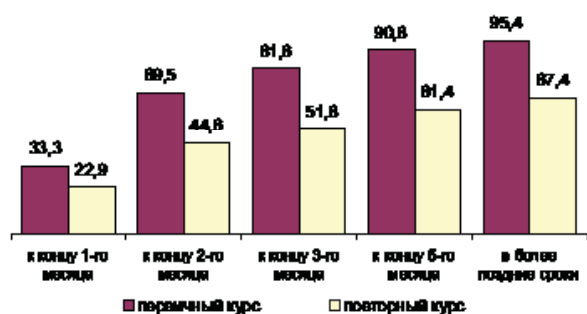


Рис. 3. Доля больных, прекративших бактериовыделение (нарастающий итог, % от всех начавших лечение).

У впервые выявленных больных с МЛУ МБТ (включая пре-ШЛУ) для прекращения бактериовыделения требуются достоверно более длительные сроки лечения ($p = 0,006$), однако наличие МЛУ МБТ, в сравнении с прочими вариантами спектра ЛУ МБТ не оказывает влияния на сам факт достижения данного результата ($p = 0,6$). При повторных курсах лечения наличие только МЛУ МБТ (включая пре-ШЛУ) также достоверно не связано с окончательным прекращением бактериовыделения ($p = 0,48$, ОШ риска сохранения бактериовыделения равно 1,5 при 95%ДИ 0,57, 3,92), причем сроки достижения прекращения бактериовыделения у этих пациентов не являются досто

Наличие ШЛУ МБТ у больных 1-й группы также достоверно не повышает риск сохранения бактериовыделения в сравнении с прочими спектрами ЛУ МБТ ($p = 0,13$, ОШ = 11,7 при 95%ДИ 0,95, 145,1). Это может быть объяснено малочисленностью подобных больных (только 3 чел.), хотя даже при столь малой выборке достоверны более медленные темпы достижения у этих больных прекращения бактериовыделения ($p = 0,044$). При проведении повторных курсов лечения влияние ШЛУ МБТ на риск сохранения бактериовыделения также статистически недостоверно ($p = 0,33$, ОШ = 2,0 при 95%ДИ 0,60, 6,67), равно как и необходимая при этом длительность лечения ($p = 0,08$).

В то же время, отмечена достоверная связь эффективности интенсивной фазы лечения по критерию бактериовыделения и адекватности проведенного курса химиотерапии. У впервые выявленных больных отрицательно влияющие на полноценность лечения факторы (нарушения режима, перерывы в лечении вследствие побочных эффектов терапии, кратковременные выписки и проч.) отмечены у 87,5% больных с сохранившимся бактериовыделением (7 из 8 чел.) и только у 33,7% успешно завершивших интенсивную фазу ($p = 0,04$, ОШ на сохранение бактериовыделения равно 12,8 при 95%ДИ 1,65, 114,5). При повторных курсах полноценность

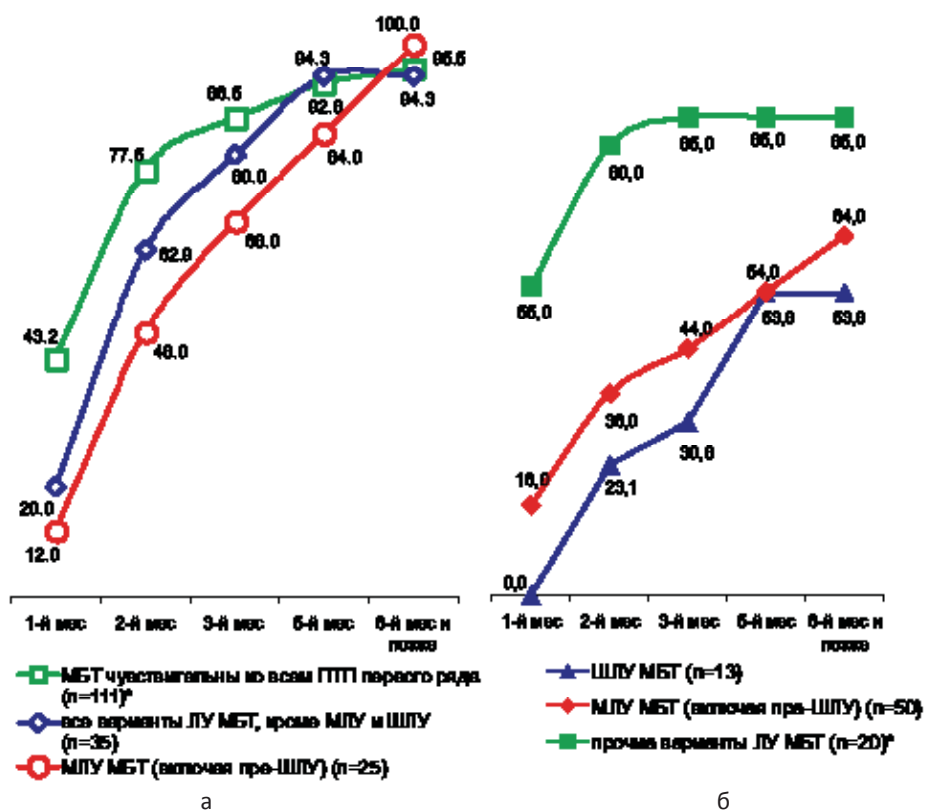


Рис. 4. Доля больных, прекративших бактериовыделение в ходе интенсивной фазы химиотерапии при различном спектре ЛУ МБТ (нарастающий итог, % от начавших лечение):

а – впервые выявленные больные, б – больные, получающие повторные курсы лечения

* - включая больных с бактериовыделением, определенным только по микроскопии мокроты

химиотерапии обстоятельствами составила, соответственно, 63,0% (17 из 27 чел.) и 33,9% ($p = 0,012$, ОШ на сохранение бактериовыделения равно 3,3 при 95%ДИ 1,27, 8,62).

Заключение. При наличии комплекса методов диагностики ЛУ МБТ и должном обеспечении ПТП основного и резервного ряда, а также возможности применения, при строго определяемых показаниях, антибактериальных препаратов «третьего» ряда, ЛУ МБТ не является основным фактором, определяющим эффективность интенсивной фазы лечения больных ТБ органов дыхания. Основными проблемами при этом, особенно при повторных курсах лечения больных ТБ, становится невозможность проведения адекватного курса лечения вследствие социально-поведенческих особенностей пациентов и/или плохой переносимости лечения. Именно эти направления работы требуют дальнейшего развития и медицинского, материального и нормативного обеспечения. Кроме этого, необходимо уточнить возможности индивидуальных режимов химиотерапии, включающих антибактериальные препараты «третьего» ряда. Для выявления независимых факторов риска неэффективного лечения (по критерию прекращения бактериовыделения) на следующем этапе работы будет проведено многофакторное моделирование для определения вмешивающихся факторов и систематических ошибок (логистическое регрессионное моделирование).

ЛИТЕРАТУРА

- Богородская Е.М., Борисов С.Е., Данилова И.Д. и др. Контроль эффективности лечения больных туберкулезом в Российской Федерации / В кн.: Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации.- М., 2010.- Гл. 5.- С. 101-118.
- Ваниев Э.В., Васильева И.А., Абдуллаев Р.Ю. и др. Использование фторхинолонов в интенсивной фазе лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких.- 2008.- № 10.- С. 57-60.
- Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Самойлова А.Г., Эрешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез и болезни легких.- 2011.- № 4.- с.81.
- Дауров Р.Б., Васильева И.А., Перфильев А.В. и др. Клинико-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-биочип» // Туберкулез и болезни легких.- 2010.- № 4.- С. 10-13.
- Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Чуканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Пробл. туберкулеза и болезней легких.- 2009.- № 2.- С. 50-52.
- Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Приложение № 6 «Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом».
- Приказ Минздрава России от 13 февраля 2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».
- Сон И.М., Белиловский Е.М., Скачкова Е.И. и др. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / В кн.: Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации.- М., 2010.- Гл. 10.- С. 140-159.
- Caminero J.A., Sotgiu G., Zumla A., Migliori G.B. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // Lancet Infect. Dis.- 2010.- Vol. 10.- N. 9.- P. 621-629.
- Dawson B., Trapp R.G. Basic & Clinical Biostatistics/The 4th edition.- Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004.- 438 p.
- Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // PLoS One.- 2009.- Vol. 4.- N. 9.- e16914.
- Migliori G.B., Sotgiu G., Jaramillo E. et al. Development of a standardised multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis assessment and monitoring tool // Int. J. Tuberc. Lung Dis.- 2009.- Vol. 13.- N. 10.- P. 1305-1308.
- Migliori G.B., Centis R., Lange C. et al. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives.// Curr. Opin. Pulm. Med.- 2010.- Vol. 16.- N. 3.- P. 171-179.
- Shin S.S., Keshavjee S., Gelmanova I.Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment.// Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2010.- Vol. 182.- N. 3.- P. 426-432.
- Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011. WHO/HTM/TB/2011.3.
- Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. – WHO/HTM/TB/2009.420.

Drug resistance of *M.tuberculosis* and effectiveness of the intensive phase of pulmonary tuberculosis treatment

Borisov S.E., Litvinova N.V., Ivanushkina T.N., Isaeva Yu.D., Garmash Yu.Yu., Matveeva M.V.

Moscow Research and Clinical Center for TB Control of Moscow Government Health Department

The results of intensive phase of the treatment (by microbiological criteria), obtained in 257 pulmonary TB patients (174 – new and 83 – re-treatment cases), were estimated. Drug resistance was detected in 137 patients, MDR - in 18,4% new and 80,8% re-treatment cases (include XDR - in 2,0% and 16,7% accordingly. Sputum smear negativation (conformed by cultural tests) was achieved in 95,4% new and 66,3% re-treatment cases/ Neither in new, no in re-treatment cases the sputum negativation rate was significantly depended on the drug resistance spectrum, although the necessary treatment duration in MDR-cases was significantly longer. The obtained data showed that drug resistance is not the main obstacle to high results of the TB treatment, if the short-term drug-susceptibility tests are implemented as the routine tests and the complete list of anti-TB drugs is available.





Санкт-Петербург

**II КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ
АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ**

НОЯБРЬ 2013

24 25 26 27 28 29 30

Регистрация на сайте:
amcorg.ru/naph2013

Дискуссия: Внелегочный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга

¹А.Ю. Мушкин, ¹Е.М. Белиловский, ¹А.А. Першин

¹ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России

²Офис ВОЗ в Российской Федерации, Программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации

Проблема внелегочного туберкулеза в Российской Федерации в последние годы характеризуется несоответствием между аналитическими прогнозами (“ожиданиями”) и официальными показателями, которые *должны* отражать реально сложившуюся ситуацию. Причина таких несоответствий неоднократно и эмоционально обсуждалась в профессиональной среде - анализировался произошедший в 90-х годах развал централизованной фтизиатрической службы с передачей широких полномочий в системе ее контроля местным органам здравоохранения; потеря обязательности действовавших нормативных документов и инструкций; катастрофическое состояние материальной базы большинства учреждений по техническому состоянию и технологической обеспеченности; потеря престижности фтизиатрической специальности и связанный с этим отток кадров и т.д. и т.п. Указанные причины субъективно объясняли отсутствие ожидавшегося роста внелегочного туберкулеза в начале 21 столетия, что было бы логичным после подъема заболеваемости туберкулезом легких в середине 90-х – в большинстве регионов некому оказалось заниматься проблемой. Исключение составили энтузиасты, сохранившие службу в единичных субъектах РФ, и федеральные учреждения, по которым отток профессионалов ударил меньше и в которых сконцентрировались основные научные кадры.

Предпринятая в начале 2000-х годов попытка улучшить ситуацию в рамках национальных проектов, в том числе - создание новой нормативной базы (Приказ МЗ СР РФ № 109), ставившая целью, прежде всего, стандартизировать диагностику, верификацию и лечение туберкулеза, не только полностью обошла вопросы его внелегочных локализаций: данная патология вообще исчезла из самостоятельного диспансерного учета. Беспрецедентные финансовые вливания последних лет, направленные на совершенствование материально-технического состояния противотуберкулезных учреждений, “уравновешиваются” неблагоприятными факторами - ростом лекарственной устойчивости и числа больных тяжелыми клиническими формами туберкулеза, что, тем не менее, не отражается на абсолютном числе регистрируемых больных внелегочным туберкулезом. Все это заставляет считать, что мы все еще продолжаем видеть вершину айсберга, лишь предполагая то, что находится под водой.

В последние годы произошел качественный рывок в материально-техническом оснащении всех медицинских

отраслей, включая приток ставших доступными новых диагностических и лечебных технологий. Этот процесс не обошел и внелегочную патологию, особенную ту, которую принято называть “хирургической”: современное лечение туберкулеза костей, суставов и мочеполовой системы невозможно представить без использования микрохирургической и эндоскопической техники, современных пластических материалов, дорогостоящих имплантатов и т.д.

Попытка оценить истинное современное состояние проблемы внелегочного туберкулеза неизбежно требует ответа на следующие вопросы:

Каково реальное число больных ВЛТ? Влияет ли на структуру внелегочного туберкулеза увеличивающееся число больных ВИЧ-инфекцией? Насколько доказателен диагноз внелегочного туберкулеза? Какая форма функционирования службы внелегочного туберкулеза в точки зрения ее организационного обеспечения наиболее эффективна на современном этапе? Что реально и что “мифично” во внелегочном туберкулезе? Какими нормативными документами, наконец, регламентирована работа по выявлению, диагностике и лечению внелегочного туберкулеза и какую роль в этой системе выполняют учреждения федерального подчинения?

Для того чтобы попытаться ответить на эти вопросы, мы сопоставили (не противопоставили!) касающиеся внелегочного туберкулеза официальные статистические данные, ежегодно публикуемые в отчетах “Туберкулез в Российской Федерации” на основании стандартных национальных форм учета и статистических публикаций Всемирной Организации здравоохранения, с неофициальными данными, полученными в результате опроса специалистов из головных противотуберкулезных диспансеров субъектов РФ. В соответствии с поручением рабочей группы при главном внештатном фтизиатре Минздравсоцразвития РФ мы разослали в противотуберкулезные диспансеры субъектов федерации анкету, вопросы которой позволили собрать данные, отсутствующие в официальных отчетных формах. Нами получили ответы из 53 регионов всех федеральных округов РФ, 47 из которых были достаточно подробно заполнены и включены в анализ. Кроме того, личное посещение части регионов в рамках официальных и неофициальных выездов позволяет нам прокомментировать некоторые официальные статистические показатели.

1. Какое число больных внелегочным туберкулезом в Российской Федерации и как их учитывать? В последние годы в отчетах “Туберкулез в РФ” четко и обоснованно повторяется тезис о необходимости проводить учет внелегочного туберкулеза в соответствии с международными требованиями, соответствующими дословному переводу термина “extra-pulmonary”, что требует включения в эту группу и больных со специфическими поражениями бронхов, плевры, внутригрудных лимфатических узлов и т.д. Несмотря на то, что формальная логика заставляет согласиться с такой трактовкой, реальная практика вряд ли убедит большинство специалистов в том, что указанные анатомические поражения не имеют отношения к диагнозу “туберкулез органов дыхания”. На наш взгляд, двойной учет патологии на сегодняшний день неизбежен: с одной стороны, сопоставление отечественных и зарубежных данных требует следования международным стандартам. С другой стороны, историческая традиция и достижения отечественной фтизиатрии, официально признаваемые международными организациями, позволяют сохранить “для внутреннего употребления” действующую систему учета. В этом смысле данные последних ежегодных отчетов полностью удовлетворяют указанным требованиям и требуют лишь более внимательного анализа.

Принципиальный вопрос учета внелегочного туберкулеза – регистрация больных генерализованными формами заболевания. С момента введения Приказа № 109 в 2003 г. и представленной в нем Клинической классификации туберкулеза мы неоднократно ставили вопрос о ее несоответствии клиническим задачам: представленная классификация является чисто статистической и направлена на регистрацию больных по ведущей патологии, каковой обычно является туберкулез органов дыхания. В противовес этой классификации, в СПбНИИФ разработана и опубликована в профильных изданиях “Клиническая классификация внелегочного туберкулеза”, признанная большинством специалистов. За прошедшие 6 лет мы не получили ни одного отрицательного отзыва, однако, и никаких изменений в отчетные формы при этом внесено не было. Предложение регистрировать генерализованный туберкулез (используемый в литературе термин “сочетанный” туберкулез не меняет сути вопроса, а лишь отражает различие стадий активности процесса в разных органах) как “7-й знак кодировки” никак нормативно не закреплено, при этом всем понятно, что дальше соответствующего МКБ-10 третьего знака ни один разумный врач кодировать заболевание без соответствующего приказа не будет.

Ранее в сообщениях мы приводили данные регионов Северо-Западного федерального округа за 2005 – 2007 гг.: выборочный опрос показал, что число впервые

выявляемых больных генерализованным туберкулезом в регионах колеблется в пределах от 10 до 70%, составляя в среднем около 34% от числа зарегистрированных больных внелегочным туберкулезом. Данные анкетирования позволили уточнить и усреднить эти показатели за 2010 г.: мы можем утверждать, что число больных генерализованным туберкулезом, не регистрируемым как внелегочный (!), колеблется по регионам РФ от 0 до 90%, в среднем составляя около 30% от числа впервые зарегистрированных больных внелегочным туберкулезом.

2. Какова доля больных с ассоциированной ВИЧ инфекцией среди больных внелегочным туберкулезом? В 1998 г. южно-корейские авторы рассматривали туберкулез позвоночника как один из типичных маркеров синдрома приобретенного иммунодефицита. Еще 5 – 7 лет назад в РФ наличие данной ассоциации рассматривалось как редкость. Сегодня, по сообщениям из регионов, больные с ВИЧ-инфекцией составляют до 15% от числа регистрируемых больных внелегочным туберкулезом. По данным СПбНИИФ среди оперированных в институте больных со специфическим поражением позвоночника доля ВИЧ-инфицированных также достигает 15%. Те же тенденции отмечаются и при туберкулезе периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости. Ежегодно в детской клинике оперируется 1-2 ребенка либо получающие антиретровирусную терапию, либо рожденные от матерей, больных ВИЧ инфекцией.

3. Как часто внелегочный туберкулез приобретает хроническое течение? Изменение системы диспансерного учета контингентов с выделением II (хроническое течение) и III групп (клиническое излечение и остаточные изменения) при отсутствии четких критериев включения больных в указанные группы, привело к тому, что больных хроническими формами внелегочного туберкулеза не учитываются – констатация больного в “рецидивы” не предусматривает указание локализации поражения. Отсюда же и почти точно 3-кратное превышение в большинстве анкет числа больных внелегочным туберкулезом, состоящих в III группе, над числом впервые выявленных больных: врачи строго соблюдают рекомендации снимать больных III группы с диспансерного учета после 3 лет наблюдения. При этом обострение процесса в более поздние сроки как хроническое течение заболевания также не регистрируется (или не учитывается).

4. Доказательность диагноза “внелегочный туберкулез”. Спустя 40 лет после фундаментальных исследований о патогенезе внелегочного туберкулеза, мы вынуждены обращать внимание на тот факт, что рекомендуемый как основной для туберкулеза диагностический критерий “бактериовыделение” для внелегочного туберкулеза имеет лишь вспомогательное

и ограниченное значение. Особенности экстрапульмональных процессов характеризуются низкой частотой бактериовыделения из очага поражения (для костно-суставного туберкулеза он не превышает 28%), а при некоторых локализациях (например, при поражении органа зрения) такое подтверждение процесса в принципе мало реально. Именно поэтому для каждого варианта органной патологии при внелегочном туберкулезе не только необходимо использовать разные методы диагностики, но и учитывать разный уровень доказательности диагноза. Для одних локализаций (туберкулез костей и суставов, лимфатической системы, органов брюшной полости) невозможно переоценить значение морфологических методов диагностики, для других (мочеполовая система и туберкулез женских гениталий) – бактериологических, включая современные молекулярно-генетические методы, для третьих (туберкулез органа зрения) – клиничко-инструментальных и аппаратных. Корректность диагноза «внелегочный туберкулез» предполагает максимально раннее применение наиболее информативных для каждой локализации методов с их адекватной интерпретацией. При этом следует указать на факторы, которые продолжают не вполне адекватно трактоваться как фтизиатрами, так и смежными специалистами:

1) применение современных методов ускоренной бактериологической диагностики (BACTEC Mgit '900) действительно привело к значительному сокращению сроков бактериологического исследования по сравнению со стандартными, но не повысило уровень (частоту) бактериовыделения (!)

2) использование молекулярно-генетических методов диагностики (ПЦР), в дополнение к стандартным бактериологическим, хотя и повысило уровень верификации туберкулеза, но не столь значимо, как ожидалось. Первичный анализ данных по костно-суставному туберкулезу у детей свидетельствует о , суммарном “приросте” подтверждений в пределах не более 5%.

5. Утяжеление клинических форм внелегочного туберкулеза. Этот факт подтверждают не только данные опроса, но и клиник СПбНИИФ. В последние 5 лет возобновился поток больных, имеющих столь обширные разрушения костей, суставов и позвоночника, что в ряде случаев ставится под сомнение возможность одномоментного проведения радикально-реконструктивных операций. В клинику вновь стали поступать пациенты, в т.ч. детского возраста, с угловыми остроугольными кифозами, что соответствует показателям 70-80-годов прошлого столетия. Причины этого не только объективны (множественная лекарственная устойчивость микобактерий достигает в некоторых регионах 68%), но и банальны: от момента появления первых жалоб

до диагностики порой проходит до 14 лет! Кроме того часть фтизиатров до сих пор не приемлет комплексного подхода при определении целей лечения таких больных и отказывается направлять пациентов на раннее хирургическое лечение, необоснованно ожидая эффекта от длительного назначения противотуберкулезных препаратов.

6. Кадровая обеспеченность амбулаторного звена службы внелегочного туберкулеза. Одна из острейших проблем отрасли связана с ошибочным мнением некоторых региональных организаторов здравоохранения посчитавших, что число специалистов, занимающихся внелегочным туберкулезом, должно рассчитываться исходя из числа регистрируемых больных с данной патологией, а не численности населения региона. Подобный подход а priori полностью игнорирует выполнение двух основных задач первичного звена – активное выявление больных в группах риска при непосредственной работе с учреждениями общей лечебной сети и организацию их квалифицированного лечения на месте (в регионе) или в профильном федеральном центре. В подавляющем большинстве регионов работа специалистов по внелегочному туберкулезу свелась к обеспечению амбулаторного консультативного приема, который зачастую “прикрывают” совместители, возрастной состав которых не позволяет надеяться на активное выявление патологии – опыт посещения многих диспансеров в середине 2000-х годов показал, что эти ставки заняты пенсионерами. Справедливости ради следует отметить, что в ряде (к сожалению – в меньшинстве) регионов у администраторов здравоохранения хватило понимания и политической воли для сохранения полноценных штатов амбулаторной службы внелегочного туберкулеза.

Ситуация могла бы кардинально измениться с принятием в феврале 2011 г. Приказа № 1224-Н Минздравсоцразвития РФ (“Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации”), в котором прописаны штаты амбулаторного звена внелегочной службы исходя из численности населения региона. Ставки специалистов (травматологов-ортопедов, урологов, гинекологов и т.д.) предусмотрены из расчета 1 должность на 500-750 тыс. населения, что при расчете на регион с населением в 1 млн. человек позволяет предусмотреть наличие как минимум 5-7 фактических лиц, в т.ч. 2 травматологов-ортопедов, по 1 гинекологу и урологу и т.д. Выполнение “Порядка...” при насыщении службы профессиональными кадрами полностью обеспечит активное выявление больных в учреждениях общей лечебной сети, в т.ч. – выезды в районы, что с учетом размеров областей РФ имеет принципиальное значение. Недостатком указанного документа является его рекомендательный характер, что может свести на нет все благие намерения. К сожалению,

по данным анкетирования, ни в одном из субъектов РФ к настоящему времени (6 месяцев с момента принятия документа) штаты специалистов по внелегочному туберкулезу в соответствии с рекомендациями не приведены. Наиболее близки к рекомендуемым цифрам те немногочисленные регионы, в которых и до принятия "Порядка..." сохранялись соответствующие ставки и специалисты.

7. Место и объем оказания специализированной помощи больным внелегочным туберкулезом - один из наиболее дискуссионных вопросов. Полноценное ведение таких больных подразумевает осуществление противотуберкулезного химиотерапевтического лечения в сочетании с адекватным специализированным лечением органной патологии. При этом противотуберкулезная химиотерапия должна проводиться по стандартным курсам и режимам, в то время как специализированное лечение - своевременно и индивидуально в соответствии с локализацией, клинической формой заболевания, его активностью, распространенностью и осложнениями. Не вызывает сомнения, что этап специализированного лечения должен осуществлять специалист соответствующего профиля. Вместе с тем, противотуберкулезную терапию может (должен?) проводить фтизиатр при участии узкого специалиста для контроля эффективности лечения.

На наш взгляд, алгоритм действий врача-фтизиатра, под наблюдение которого попал больной внелегочным туберкулезом, должен включать;

1. определение распространенности туберкулезного процесса, прежде всего - его генерализации и активности в органах грудной клетки;

2. назначение соответствующего режима химиотерапии (см. Приказ № 109)

3. обеспечение ранней квалифицированной консультации специалиста по туберкулезному поражению конкретной системы - костно-суставной, мочевыделительной, нервной и т.д. Следует четко определить пределы компетенции специалиста по органной патологии: уролог или гинеколог не должен определять метод лечения больного костно-суставным туберкулезом и наоборот. Его задача - обеспечить квалифицированную консультацию в учреждении, признанном ведущим по данной патологии в регионе, федеральном округе или стране. Современные средства электронной связи и коммуникации позволяют провести консультацию на профессиональном уровне в максимально короткие сроки;

4. обеспечение больному специализированной помощи - в соответствии с рекомендациями специалиста. Знание врачом современных методов лечения органной патологии позволит грамотно выбрать место проведения специализированного лечения.

Вопрос принципиальный и болезненный - об объеме специализированного лечения и обеспеченности коечным фондом для такой помощи. Один из компонентов такого лечения - операция, требующая в ряде случаев использования дорогостоящей техники и расходных материалов. По нашему мнению, специализированные отделения для больных внелегочным туберкулезом не должны подменять собой фтизиатрические отделения, в которых должна проводиться противотуберкулезная терапия больных внелегочным туберкулезом. В первом случае, такое отделение подразумевает наличие полноценного штата специалистов и операционного блока, полноценно загруженных хирургической работой и имеющих современное оборудование. Во втором случае рационально в штат фтизиатрического отделения ввести ставки консультантов-специалистов. Рациональное использование коечного фонда, где бы такие отделения не находились - в стационаре противотуберкулезного диспансера или в федеральном НИИ, обеспечит не только рациональное использование средств, но и интенсификацию работы отделений. Одним из результатов такой работы будет и активизация лечебно-диагностических мероприятий, в т.ч. увеличение числа и качества операций у больных с заболеваниями, требующими дифференциальной диагностики с внелегочным туберкулезом. Побочным результатом такого решения станет (и уже стало) сокращение специализированных коек, что, тем не менее, не приведет к снижению качества помощи - концентрация больных для специализированного лечения в крупных, действительно активно работающих и современно обеспеченных медицинских центрах и федеральных институтах неизбежно повысит эффективность такой работы. К сожалению, предназначенные для этого и созданные в 70-е годы межрегиональные и областные центры лечения внелегочного туберкулеза, в настоящий период либо перестали существовать, либо функционируют как сугубо региональные, оказывая помощь больным "не своих" регионов на коммерческой основе. Ликвидация такой региональной привязки возможна в рамках единой системы медицинской помощи, в т.ч. страховой, которая во фтизиатрии лишь делает первые шаги, но должна обеспечить больному своевременную и квалифицированную помощь.

К сожалению, в настоящее время не вполне понятна судьба наиболее крупных подразделений внелегочной службы, на которых лежит основной груз современных видов специализированного лечения органной патологии - отделений внелегочного туберкулеза федеральных НИИ и специализированных санаториев. De facto обеспечивая высокий уровень помощи всем больным благодаря федеральным квотам, de jure статус таких отделений не определен: в Приказе 1224-Н структура и функции федеральных НИИ вообще

не прописаны, кроме того, не разработан механизм обеспечения доступной дорогостоящей помощи в случае отмены федеральных квот, что рано или поздно может произойти.

Что же касается санаториев, то для внелегочного туберкулеза традиционно важным считалось максимально рано включать восстановительно-реабилитационные методы в комплекс лечения органной патологии, проводимой на фоне противотуберкулезной терапии, в т.ч., после хирургических вмешательств. Однако, такая концепция входит в противоречие с общей концепцией санаторной службы, и требует дополнительного нормативного пояснения, оптимальным из которых, на наш взгляд, является придание таким санаториям статуса стационаров восстановительного лечения

8. “Мифы” внелегочного туберкулеза. Эти вопросы касаются, прежде всего, осложнений противотуберкулезной вакцинации, а также костно-суставного туберкулеза у детей (эти вопросы переплетаются при обсуждении как фтизиатрической общественностью, так и вне ее). Вот уже несколько лет в отчетах “Туберкулез в Российской Федерации” четко констатируется не только абсолютное число зарегистрированных осложнений вакцинации БЦЖ (в 2010 г. таковых было 607), но и их тяжесть: 74% составили ограниченные и локальные местные процессы – абсцессы и лимфадениты, не требовавшие стационарного лечения. В 159 случаях зарегистрированы т.н. распространенные и генерализованные процессы, значительную часть среди которых занимают БЦЖ-оститы. Многолетний опыт хирургического лечения таких пациентов в детской клинике СПбНИИФ позволяет нам утверждать, что частота костных осложнений противотуберкулезной вакцинации в Российской Федерации не превышает средние показатели европейских стран, составляя в среднем около 8 случаев на 100 000 вакцинированных новорожденных детей. При этом патогенность национального штамма вакцины БЦЖ-Россия не доказана, хотя каждый конкретный случай может быть связан с патогенностью конкретной серии вакцины; при отсутствии указаний на возможную компрометацию иммунной системы (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, соматическое состояние новорожденного) не имеет ни медицинского, ни экономического обоснования культивируемая порой в средствах массовой информации мысль о необходимости иммунологического обследования всех подлежащих первичной вакцинации детей. Следует отметить, что нецелесообразность массовых иммунологических исследований для этих целей отметили в начале 90-х годов врачи северно-европейских стран (Дания, Швеция), считая неоправданными высокочастотные сплошные исследования при крайне

низкой частоте патологии (фактически соответствующей понятию редких или орфанных заболеваний); понятие “БЦЖ-остит” сужает спектр костной патологии, которая может быть осложнением противотуберкулезной вакцинации. За последние 15 лет мы оперировали 5 детей с поражением позвоночника и 2 – с поражением суставов, у которых процесс был вызван вакцинным штаммом микобактерий, что подтверждено типированием выделенной культуры. В 2 из пяти случаев спондилит явился одной из локализаций БЦЖ-сепсиса у детей с врожденными иммунодефицитными состояниями; в условиях существующего в РФ уровня заболеваемости туберкулезом (77,4 на 100 тыс. в 2010 г), на наш взгляд, опасно муссировать вопрос об отмене массовой первичной вакцинации детей от туберкулеза, хотя бы теоретически не просчитывая последствия, к которым может привести такое решение. Поводом для сомнений должны стать и данные Eva Salo (Финляндия), приведенные на конференции, посвященной 85-летию создания вакцины БЦЖ в г. Санкт-Петербурге: в 2009 – 2010 гг. в Финляндии, где проводится выборочная вакцинация детей из групп риска три ребенка заболели и один умер от туберкулезного менингита. В сопоставимых с Финляндией по населению и территориально близких г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области за тот же период выявлено 8 БЦЖ-оститов, благоприятно излеченных, однако ни одного случая туберкулезного менингита не зарегистрировано. На наш взгляд, частично на вопрос о правомерности вакцинации ответит время. Судя по официальным данным, уже сейчас охват вакцинацией БЦЖ в роддомах во многих регионах РФ, в т.ч. в гг. Москве и Санкт-Петербурге составляет менее 85%; г. Москва около 4% новорожденных вообще не прививаются вакциной БЦЖ из-за отказа родителей, обусловленного информацией о возможных осложнениях. Учитывая количество новорожденных, уже через 5-7 лет создастся достаточно большая прослойка невакцинированного детского населения, которая позволит статистически корректно сравнить показатели заболеваемости туберкулезом вакцинированных и невакцинированных когорт. Вместе с тем, мы считаем абсолютно необходимым обсуждать показания к индивидуализации времени противотуберкулезной вакцинации, а также к жесткому соблюдению требований вакцинации новорожденных из групп риска; еще один “миф” – о различной патогенности культур вакцинных штаммов БЦЖ и БЦЖ-м. Следует помнить о том, что в обеих вакцинах присутствует один и тот же штамм микобактерий M.bovis BCG Russia, а различия заключаются лишь в стандартизованном числе бактериальных тел в модифицированной вакцине.

В статье подняты лишь некоторые вопросы, касающиеся сегодняшнего состояния проблемы внелегочного туберкулеза. Сохраняет ли внелегочный

туберкулез ту же актуальность, что 20-25 лет назад? Должны ли учреждения противотуберкулезной службы ограничить свою деятельность лечением только установленного заболевания или могут взять на себя более широкие функции с учетом реальных возможностей, знаний специалистов и технических возможностей учреждений? Насколько готова служба внелегочного туберкулеза к функционированию в новых организационных и экономических условиях? Ответы на эти вопросы придется искать уже в ближайшее время.

К статье А.Ю. Мушкина, Е.М. Белиловского, А.А. Першина «ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОПОСТАВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ОФИЦИАЛЬНЫХ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТНОГО СКРИНИНГА»

Комментарий из региона (отклик на дискуссию)

Внелегочный туберкулез долгое время находился на задворках фтизиатрии, по-видимому, исходя из «статистических» соображений некоторых прежних руководителей службы. В развитых странах Европы, Канаде и США доля внелегочного туберкулеза в структуре туберкулеза в целом составляет до 25-30%. Замалчивание проблемы не помогает ее решению. Следует отметить, что к чести авторов работы им удалось объективно проанализировать причины ошибочно низких показателей внелегочного туберкулеза в России.

Имея достаточный опыт руководителя регионального внелегочного стационара, готов подтвердить тенденцию роста числа ВИЧ-инфицированных больных, составляющих в нашем контингенте около 10-15 % среди больных туберкулезным лимфаденитом, и факт заметного утяжеления клинических форм внелегочного туберкулеза у выявленных больных. В клинике СПбНИИФ такая ситуация объяснима изначально тяжестью направляемых на хирургическое лечение пациентов, которым не могут оказать специализированную и высокотехнологичную помощь по месту жительства. Подобная ситуация в регионах настораживает вдвойне, т.к. причины ее очевидны - отсутствие активного выявления, полное незнание проблемы специалистами общей сети, на которую в основном и возложены задачи по выявлению, кадровый дефицит, слабая материальная база, пробелы в программе кафедр фтизиатрии медицинских ВУЗов.

Большое значение имеет проблема «места и объема оказания специализированной помощи». Думаю, что никоим образом нельзя допустить закрытия учреждений и значительного сокращения коечного фонда. Необходимо сберечь то немногое, что осталось. Особенно это касается медицинских кадров. Следует сохранить и оснастить некогда мощную внелегочную

санаторную сеть, придав ей функции реабилитационных учреждений. Особенно это касается костно-суставной локализации, при которой достаточной эффективности лечения можно достичь только комплексным подходом с применением и высокотехнологичных хирургических вмешательств и методик восстановительного лечения. В то же время подход к судьбе каждого отдельно взятого санаторного учреждения должен быть дифференцированным в соответствии с реалиями кадрового и материального потенциала.

На поставленные в заключительном разделе обсуждаемой работы глобальные вопросы будущего обсуждения хочется высказать свое мнение уже сегодня. Сохраняет ли внелегочный туберкулез актуальность - да, безусловно! Количество больных не уменьшается, это видно даже при, мягко говоря, ошибочных статистических подходах, а тяжесть и запущенность специфического процесса у впервые выявленных больных прогрессируют. Ассоциация с ВИЧ-инфекцией будет только нарастать.

Специализированные учреждения внелегочного туберкулеза имеют громадный опыт по лечению не только верифицированного туберкулезного процесса, но и «пограничных», требующих дифференциальной диагностики заболеваний. Отказаться от этого опыта представляется неразумным, поскольку при этих различных заболеваниях имеется достаточно общий лечебно-диагностический подход. Также следует отметить, что группы риска по внелегочному туберкулезу, куда входят все эти больные, определены нормативными документами и подлежат наблюдению фтизиатрами.

На вопрос о готовности учреждений внелегочной службы работать в новых организационных и экономических условиях однозначно ответить сложно, учитывая изначально разные стартовые возможности, которые требуют отдельного анализа, однако другого пути в настоящее время просто нет.

Главный врач ГКУЗ Московской области

Е.О. Перецманас

«Центр специализированной медицинской помощи больным внелегочными формами туберкулеза», доктор медицинских наук

Оригинальная статья: Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДИАСКИНТЕСТ®) и квантиферонового теста в определении активности туберкулезной инфекции у детей

А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгалюк

*ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России»
России, Санкт-Петербург, Россия*

Низкая информативность туберкулинодиагностики у детей приводит к несвоевременному выявлению заболевания, в 58% случаев на фазах обратного развития. Внедрение в практику новых более информативных иммунологических тестов определения активности туберкулезной инфекции является первостепенной задачей современной фтизиопедиатрии. В клинике детской фтизиатрии за период 2010-2012 гг. обследовано 114 пациентов с подозрением на локальную форму туберкулеза. Проведенное проспективное исследование доказало высокую информативность Диаскин-теста (83,5%) по сравнению с пробой Манту 2ТЕ в два раза (52,1) и рекомендовать его как более значимый метод раннего выявления туберкулезной инфекции у детей. Результаты Диаскин-теста в 95% подтверждены проведением Квантиферонового теста (КФ), делает необходимым его проведение только у детей сотягощенным аллергологическим фоном. Положительный Диаскин-тест свидетельствует о наличии активности туберкулезной инфекции, что требует проведения качественного лучевого исследования, для исключения локальной формы заболевания.

Среди выявляемых клинических форм туберкулеза у детей преобладает поражение внутригрудных лимфатических узлов от 65,4%-72,5% [12], которые выявляются в настоящее время в 58% случаев на фазах обратного развития, что свидетельствует о поздней диагностике специфического процесса [3,5]. Одним из распространенных тестов, используемых в скрининговом обследовании детского населения на туберкулез, является кожный туберкулиновый тест, однако в 60% случаев чувствительность к туберкулину остается нормергической уже при заболевании ребенка [1]. Трудности в оценке пробы Манту 2ТЕ связаны с распространением факторов, влияющих на чувствительность к туберкулину: повышенной аллергизация детей, увеличения распространенности сопутствующей патологии, которые осложняют оценку истинной активности туберкулезной инфекции [2].

Применение надежных методов определения истинной активности туберкулезной инфекции, которые позволят своевременно оценить состояние ребенка, инфицированного МБТ, обеспечить качественное обследование и, в последующем, адекватное лечение, является необходимым в условиях неблагоприятной ситуации по туберкулезу [1,2,9,11].

Цель исследования – определить информативность современных иммунологических тестов в определении активности туберкулезной инфекции у детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов.

Материалы и методы

За период с 2010-2012гг. в отделении детской фтизиатрии проведено проспективное исследование 114 детей с подозрением на локальную форму туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ).

В группу обследованных были включены дети младшего (от 3 до 6 лет) – 46 (40,4; $m=4,5\pm0,2$) и среднего возраста (от 7 до 14 лет) – 68 (59,6; $m=12,3\pm0,3$). Больше половины обследованных были инфицированы МБТ

на протяжении 2 - 5 лет (64,8%; 74 больных), в 21,1%(24 больных) - более 5 лет и только 16 детей (14,1 %) человек находились в раннем периоде инфицирования МБТ. В 64,9%(74 больных) случаев пациенты выявлены по нарастанию чувствительности к туберкулину, в 30,7%(35 больных) по контакту с больным туберкулезом, по предъявлению жалоб в 4,0% (5 больных). По данным анамнеза, все дети были вакцинированы БЦЖ в родильном доме, из них эффективно 62(54,3%) ребенка, о чем свидетельствовал поствакцинный рубец более 4мм. Проявления интоксикационного синдрома отсутствовали или были умеренными, более чем в половине случаев (68,4%; 78 детей).

С целью постановки диагноза, в стационаре был проведен стандартный комплекс фтизиатрического обследования, дополненный углубленной туберкулинодиагностикой (пробой Манту в стандартных разведениях 0,1(V), 0,01(VI)), комплексом серологических реакций (реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), реакция пассивного гемолиза (РПГ), реакция потребления комплемента (РПК), иммуноферментный анализ (ИФА)) [8,4,6] и лучевыми методами диагностики (многосрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ) и МСКТ- ангиография (МСКТ-АГ)) с применением спирального компьютерного томографа с многорядным детектором (многосрезовый) «Aquilion-32» (Toshiba Medical Systems Corporetion, Japan), с внутривенным болюсным введением контрастного вещества через инжектор автоматический «СТ 9000 ADV» (Liebel-Flarshein (Mallincrodt Inc.).

Кроме того проведен анализ результатов туберкулиновой кожной пробы Манту 2 ТЕ, путем введения очищенного туберкулина в стандартном разведении (готовая форма), и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении – Диаскин-теста (ДСТ) [7,10]

До постановки указанных проб была взята венозная кровь для проведения Квантиферонового теста

(QuantiFERON®-TB), который является референтным методом и позволил качественно оценить их информативность. Набор QuantiFERON®-TB Gold In-Tube предназначен для диагностики туберкулеза *in vitro*. Метод основан на использовании стимулирующей смеси белков ESAT-6, CFP-10 и TB7.7 (тест-система «Тубинферон» (ТУ 9398-001-88410295-2010 ООО «Мона» г. Москва, № ФСР 2011/11269) - набор реагентов для иммунологического определения туберкулезного инфицирования по индукции интерферона гамма *in vitro* в присутствии специфических антигенов микобактерий туберкулеза) для стимуляции клеток гепаринизированной цельной крови. Количественное определение интерферона гамма (IFN- γ) методом иммуноферментного анализа (ELISA, ИФА) используется для выявления *in vitro* клеточного ответа на стимуляцию этими пептидными антигенами, ассоциированными с инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*.

Статистическая обработка материала проведена с помощью непараметрических методов с учетом статистической значимости различий по U-критерию Манна-Уитни. Количественные данные оценивались в виде $M \pm m$, где M -среднее арифметическое, m - ее стандартная ошибка. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Word Excel 2007, Statistica 8.

Результаты и обсуждение

Чувствительность к туберкулину (реакции Манту с 2ТЕ) имела нормергический характер в 64,1%(73; $m=12,3 \pm 0,2$) случаев, при этом у 18 человек отмечался низкий уровень специфической сенсибилизации ($m=5,5 \pm 0,2$), гиперергическая чувствительность отмечена у 23 (20,1%) детей.

В комплексе серологических реакций титр специфических антител (все реакции) был ниже диагностического в 57,9%случаев (66 пациентов), в 28,9% случаев (33 пациентов) наблюдался положительный титр по одной и двум реакциям, что возможно при наличии инфицирования МБТ, в 13,2%(15 случаев) - по трем и четырем реакциям, что свидетельствовало об активности туберкулезной инфекции.

При анализе стандартного рентгенологического комплекса по обзорной рентгенограмме у 54 человек (47,4%) выявлено нарушение структуры корней, по линейным томограммам. «косвенные признаки» реакции ВГЛУ определялись в 57,1%(65 человек) - бронхопульмональной группы, в 32,5%(37 человек)- парааортальной, значительно реже паратрахеальной

– в 10,5%(12 человек) и бифуркационной – в 5,3%(6 человек). У 21 ребенка было подозрение на отложение кальция в проекции ВГЛУ, у 21 человек (18,4%) – на очаговые изменения в легочной ткани. Результаты рентгенологического и клинико-лабораторного обследования (умеренный и выраженные признаки активноституберкулезнойинфекции, атакжеподозрение на увеличение ВГЛУ) послужили основанием для проведения МСКТ и МСКТ-ангиографии (при подозрении на увеличение ЛУ бронхопульмональной группы).

При лучевом (МСКТ и МСКТ-ангиографии) исследовании в 27,2%(31 человек) случаев визуализировались единичные лимфатические узлы (ЛУ) от 0,2 до 0,4см в поперечном размере, обычной структуры и плотности. В 44,7%(51 человек) случаев диагностировались единичные и множественные ЛУ от 0,5 до 1,2см обычной структуры и плотности, чаще всего в бронхопульмональной (10,5%;12 человек) ($m=0,68 \pm 0,1$) и трахеобронхиальной (10,5%;12 человек) ($m=0,61 \pm 0,04$) групп, реже паратрахеальной (9,6%;11 человек) ($m=0,65 \pm 0,02$), бифуркационной (7,9%;9 пациентов)($m=0,62 \pm 0,01$) и парааортальной (6,1%;7 человек) ($m=0,61 \pm 0,2$) групп. Отложение извести во внутригрудных лимфатических узлах выявлено у 39 (34,2%) пациентов, что в два раза больше чем при стандартном исследовании. У 17 человек определялись субплеврально расположенные очаги в легочной ткани до 0,3см в диаметре, в 23,5(4 пациента) - кальцинированные.

На основании комплексного обследования диагноз не нашел своего подтверждения у 47 (41,2%) детей (I группа - инфицированные МБТ). В 58,7%(67) (II группа) поставлен диагноз локальной формы туберкулеза ВГЛУ.

Всем обследованным проведен ДСТ и взята венозная кровь для КФ-теста. У 53 (46,6%) человек ДСТ тест был отрицательным, у 5 (4,3%) – сомнительный ($m=3,2 \pm 0,1$) и у 56 (49,1%) (12,7; $m=18,0 \pm 0,3$) положительный. КФ-тест в 56,1%(64) показал отрицательный результат, в 42,1%(48 пациентов) - положительный, в 1,8% (2 пациента) – сомнительный, что в 87,5% подтверждал положительный результат ДСТ и позволил определить дифференцированный подход к назначению КФ

Анализ полученных результатов по реакции Манту 2ТЕ, приведенных в таблице №1, показывает отсутствие достоверных различий чувствительности у больных локальной формой туберкулеза и инфицированных МБТ детей. Несмотря на преобладание высоких результатов реакции Манту 2ТЕ в группе больных, практически в 75% случаев отмечается нормергическая чувствительность во II и в 87% в I группе наблюдения.

Выраженные проявления интоксикационного синдрома во II группе отмечались достоверно чаще, чем I группе (61,2 против 21,3%, $\chi^2 = 17,8$, $p < 0,001$). В 29,9%(20

Таблица №1. Результаты иммунологических тестов в группах наблюдения

Иммунологические тесты	проба Манту 2ТЕ			Диаскин-тест			Квантифероновый тест		
	Низкая	средняя	Высокая	Отриц.	Сомнит.	Положит.	Отриц.	Сомнит.	Положит.
I группа (n=47) Инфицированные МБТ	17,1(8) m=5,5±0,2	70,2(33) m=12,3±0,2	12,7(6) m=18,0±0,3	80,9(38)* p<0,001	6,4(3)	12,8(6) m=15,3±0,2	95,7(45)* p<0,01	4,3(2)	-
II группа (n=67) Локальная форма туберкулеза	14,9(10) m=6,4±0,2	59,7(40) m=13,03±0,3	25,4(17) m=17,9±0,2	22,4(15)	2,01(2)	74,6(50)* m=17,2±0,3 p<0,001	28,4(19)	-	71,6(48)* p<0,001
Всего (n=114)	15,8(18)	64,1(73)	20,1(23)	46,6(53)	4,3(5)	49,1(56)	56,1(64)	1,8(2)	42,1(48)

*-достоверные результаты при сравнении групп наблюдения I и II

имели место умеренные его проявления, однако чувствительность к туберкулину по реакции Манту 2ТЕ оставалась нормергической (59,7%(40); m=13,03±0,4) и низкая (14,9% (10); m=6,4±0,2) и в 25,4% (17; m=17,9±0,2)-высокая, что существенно не отличается от показателей специфической сенсибилизации в I группе наблюдения (таблица№1).

В сравнении с I группой с учетом уровня статистической значимости различий использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни (p=0.05), где нормергическая чувствительность к туберкулину во II группе определялась достоверно часто (p<0,02), также как низкая и нормергическая чувствительность по градуированной кожной пробе (p<0,01), что свидетельствует о низкой информативности данных тестов.

Выявлена тесная корреляционная связь высокой чувствительности к туберкулину и сроков инфицирования МБТ (r=0,63), что объясняет нарастание чувствительности к туберкулину уже на фазах обратного развития специфического процесса и способствует позднему направлению детей для комплексного фтизиатрического обследования.

Во II группе в 74,6%(50; m=17,2±0,2) ДСТ был положительным, что достоверно выше в сравнении с I группой наблюдения (74,6 против 12,8, $\chi^2 = 34,8$, p<0,001). В тоже время в I группе наблюдения, у здоровых детей, достоверно чаще определяется отрицательный ДСТ (80,9 против 22,4, $\chi^2 = 46,7$, p<0,001).

КФ-тест показал (таблица№1) положительный результат во II группе детей в 71,6%(48) случаев, в I группе положительных результатов не было. В 95,7%(48) случаев у здоровых детей (I группа) тест был - отрицательным, что достоверно выше, чем в II группе (95,7 против 28,4, $\chi^2 = 10,6$, p<0,01). Отрицательные результаты ДСТ и КФ-теста наблюдались при фазе кальцинации специфического процесса, характерного при отсутствии активности туберкулезного процесса.

Рассчитаны показатели информативности (диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), диагностическая эффективность (ДЭ)

и прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)) примененных методов. Проба Манту 2ТЕ имеет: ДЧ-87,1, ДС-17,1, ДЭ – 52,1, ПЦПР – 50%, ПЦОР –44,4%, что указывает на возможность неправильной оценки активности туберкулезной инфекции у половины пациентов и обосновывает применение новых более информативных методов. Эти показатели для Диаскин-теста составили: (ДЧ-80,7, ДС-86,4, ДЭ – 83,5 ПЦПР – 89,3%, ПЦОР -71,1%; для КФ-теста - ДЧ-71,6, ДС-95,7, ДЭ – 83,6 ПЦПР – 100 %, ПЦОР -70,3%.

Положительный КФ подтверждает ДСТ в 95,8%, информативность этих методов одинакова (83,6%). Это позволяет рекомендовать применение ДСТ в стандартном комплексе фтизиатрического обследования, а КФ – только по показаниям, у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом.

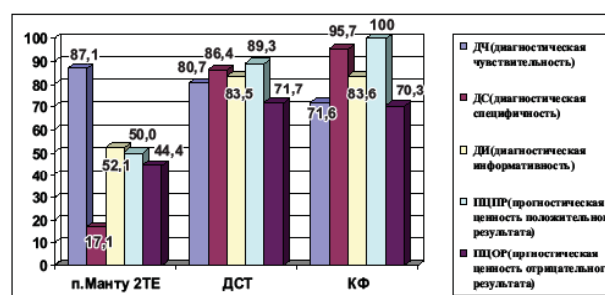


Рис.1 Показатели информативности иммунологических методов

Выводы:

1. Наиболее информативными в определении активности туберкулезной инфекции являются Диаскин-тест и КФ-тест в сравнении с пробой Манту 2ТЕ (52,1);
2. Квантифероновый тест подтверждает результаты Диаскин-теста в 95%, что подтверждает его информативность и позволяет рекомендовать его как метод ранней диагностики туберкулеза при наличии противопоказаний к применению ДСТ у ограниченного контингента детей;
3. Использование в комплексе диагностики Диаскин-теста позволяет повысить эффективность

определения активности туберкулезной инфекции, в сравнении с туберкулинодиагностикой в два раза;

4. Положительные результаты иммунологических тестов требуют лучевого обследования (МСКТ и МСКТ-ангиографии), что позволит качественно определить или исключить специфические изменения во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани;

Клинический пример № 1.

Ребенок С. (5л.), направлен в отделение детской фтизиатрии с подозрением на ТВГЛУ бронхопьюльмональной группы в фазе инфильтрации. Ребенок из неустановленного контакта с больным туберкулезом, эффективно вакцинирован БЦЖ в роддоме. Анамнез отягощен пищевой аллергией, симптомы интоксикации отсутствовали. Выявлена высокая чувствительности к туберкулину (р16мм), однако отрицательный ДСТ, что отражено на рисунке №1, и КФ-тест не подтвердили наличие активности туберкулезной инфекции. Высказанные подозрения, при рентгенотомографическом обследовании, на увеличение ВГЛУ бронхопьюльмональной группы, не нашли своего подтверждения по результатам МСКТ и МСКТ-ангиографии.

По данным комплексного обследования диагноз туберкулез ВГЛУ был исключен.



Рис. 1. Результаты пробы Манту 2ТЕ и ДСТ

Клинический пример №2.

Ребенок П.(4 г.), направлен в отделение детской фтизиатрии с подозрением на туберкулез ВГЛУ в фазе инфильтрации. Ребенок был направлен в ПТД как ребенок из семейного контакта с больным туберкулезом. Эффективно вакцинирован БЦЖ при рождении. Симптомы интоксикации выражены умеренно. По результатам рентгенотомографического обследования в ПТД заподозрена реакция со стороны

ВГЛУ. Высокая степень специфической сенсибилизации с гиперергической реакцией на туберкулин нашла свое подтверждение по результатам ДСТ - гиперергический (р22мм), что отражено на рисунке №2, КФ-тест положительный. Титры специфических антител ниже диагностического уровня по всему спектру серологических реакций. Результаты МСКТ и МСКТ-ангиографии выявили увеличение размеров ВГЛУ более 1,0см в паратрахеальной, бифуркационной, бронхопьюльмональной группах. Диагноз: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, бифуркационной бронхопьюльмональной группы в фазе инфильтрации. МБТ(-).



Рис. 2. Результаты пробы Манту 2ТЕ и ДСТ

Заключение

Низкая информативность туберкулинодиагностики у детей приводит к несвоевременному выявлению заболевания, в 58% случаев на фазах обратного развития. Внедрение в практику новых более информативных иммунологических тестов определения активности туберкулезной инфекции является первостепенной задачей современной фтизиопедиатрии. В клинике детской фтизиатрии за период 2010-2012 гг. обследовано 114 пациентов с подозрением на локальную форму туберкулеза. Проведенное проспективное исследование доказало высокую информативность Диаскин-теста (83,5%) по сравнению с пробой Манту 2ТЕ в два раза (52,1) и рекомендовать его как более значимый метод раннего выявления туберкулезной инфекции у детей. Результаты Диаскин-теста в 95% подтверждены проведением Квантиферонового теста (КФ), делает необходимым его проведение только у детей с отягощенным аллергологическим фоном. Положительный Диаскин-тест свидетельствует о наличии активности туберкулезной инфекции, что требует проведения качественного лучевого исследования, для исключения локальной формы заболевания.

Литература

1. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест» / В.А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 13–19.
2. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков / В.А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 10. – С. 13–16.
3. Довгалюк, И.Ф. Клинико-эпидемические особенности туберкулеза у детей Северо-Запада Российской Федерации / И.Ф. Довгалюк, Н.В. Корнева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №3. - С.12-16.
4. Клинико-лабораторные (иммунобиохимические) методы в диагностике, определении активности и выборе тактики лечения различных проявлений туберкулезной инфекции от инфицирования до локальной формы с осложненным течением: Пособие для врачей/ Сост. И.Ф. Довгалюк, Ю.Э. Овчинникова, М.Н. Кондакова, М.Е. Дьякова, Е.И. Потапенко. – СПб., 1999.- 21с.
5. Клиническая и рентгенологическая характеристика впервые выявленного туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов у детей / Е.С. Овсянкина [и др.] // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. - 2007. - №1. - С.3-5.
6. Критерии эффективности лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей с использованием иммуногенетических тестов/И.Ф.Довгалюк [и др.]//Медицинская технология.-2010.-24с.
7. Кожная проба с препаратом Диаскинтест® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2мкг в 0,1мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции: Пособие для врачей/ Сост. Б.Л. Медников, Л.В. Слогодкая.- М.,2009.- 32с.
8. Определение состояния иммунитета и уровня цитокинов для оценки течения туберкулеза легких: Пособие для врачей/ Сост. Б.Э. Кноринг, Н.М.Чужова, И.Я.Сахарова, Е.М. Леонченко, Т.Б. Ряснянская. -СПб., 1998.-21с.
9. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении/ Е.С. Овсянкина и [др.] // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. - 2009.- №1.-С.16-19.
10. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1мл раствор для внутрикожного введения (ДИАСКИНТЕСТ®) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях/ Е.С.Овсянкина [и др.]//Методические рекомендации №26.-2010.- 29с.
11. Слогодкая, Л.В. Диаскинтест- новый метод выявления туберкулеза / Л.В. Слогодкая, Я.А. Кочетков, А.В. Филинов // Туберкулез и болезни легких.- 2011. -№6.- С.17-22.
12. Туберкулез в Российской Федерации 2010год/ Аналитический обзор статистических показателей, используемых в российской федерации.- М., 2011.- 279с.

Оригинальная статья: Клинико-экономическое обоснование ускоренной диагностики лекарственной устойчивости бациллярных форм легочного туберкулеза

Ю.М. Маркелов, Д.Л. Айзиков

ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, медицинский факультет

Резюме: Внедрение в практику методов экспресс диагностики (MGIT-960) позволит сократить бюджетные расходы лечебного учреждения на стационарном этапе лечения впервые выявленных больных с МБТ (+). Экономический эффект достигается за счет снижения затрат, связанных с сокращением пребывания больного на койке, повышением эффективности лечения, уменьшения летальности, снижением частоты приобретённой МЛУ, а также расходом средств на II фазу лечения случаев приобретённой МЛУ. Основным резервом снижения затрат на лечение больных с сохранённой лекарственной чувствительностью могут стать стационар-замещающие технологии, особенно при олигобациллярности (контролируемое амбулаторное лечение по месту жительства или в условиях дневного стационара).

Ключевые слова: ускоренные методы определения лекарственной устойчивости, экономическая эффективность

Ведущим фактором распространения туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) является неэффективная химиотерапия (ХТ) больных с бациллярными формами легочного туберкулеза. Снижение эффективности лечения во многом связано с широким распространением лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), в том числе полирезистентных к противотуберкулезным препаратам I ряда, а также частыми отрывами больных от лечения. Отрывы от лечения во многом связаны с асоциальным составом больных и необходимостью длительного пребывания в стационаре. В условиях широкого распространения ЛУ и МЛУ ТБ [2], многократно увеличивающих затраты на лечение, повышается актуальность рационального использования бюджетных средств и повышения эффективности ХТ.

Цель исследования - определение затрат на стационарный этап лечения различных категорий больных и определение экономической эффективности внедрения ускоренного определения ЛУ с использованием установки MGIT-960, по сравнению с общепринятой методикой.

Материалы и методы. Общепринятая методика заключалась в определении ЛУ выделенных культур МБТ непрямым методом абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна-Йенсена [1]. Средние сроки получения результатов тестов на лекарственную чувствительность составили: непрямым методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах около 90 дней; на системе MGIT-960 около 14 дней. Расчеты проведены на основании предполагаемых затрат на стационарный этап лечения когорты больных с впервые выявленным легочным ТБ с МБТ (+), выявленных в 2006 г. в ценах 2007 г.. Среди данной когорты (264 больных), с сохранённой лекарственной чувствительностью -156 больных, с полирезистентными штаммами (ПР) МБТ -78 больных (в виде SH и SHE), и 30 больных с первичной МЛУ. Стоимость ускоренного определения ЛУ к препаратам I ряда с использованием MGIT-960, для 1-го больного составила

4166 рублей. Стоимость лечения мы условно разделили на 3 раздела: I – «общие затраты» (коммунальные услуги, фонд заработной платы медицинских работников стационара, питание больных); II раздел – затраты связанные с обследованием, при поступлении и последующем ежемесячно, согласно стандартам ведения больного при проведении курса интенсивной химиотерапии [1]; III раздел – затраты, связанные с медикаментозным лечением больных по различному режиму, в зависимости от категории больного [1]. В первые 3 месяца абсолютному большинству впервые выявленных больных ХТ проводилась, согласно стандарту по I режиму: HRZE, затем при получении результатов ЛУ больным с впервые выявленным ПР, ХТ проводилась как правило по режиму: RZKFgPt. Больным с МЛУ - по IV режиму: ZCapFgPtPASCs.

Результаты и обсуждение. Стоимость стационарного этапа лечения и структура затрат на лечение различных категорий больных существенно различались. Наиболее высокие затраты отмечались на лечение больного с МЛУ: стоимость стационарного этапа лечения составляла 262962 рубля, в том числе затраты на медикаменты составили 192 304 рубля или 73,1% от общей стоимости пребывания в стационаре. Стоимость лечения 1 больного с МЛУ превышала в 7 раз стоимость лечения больного с сохранённой ЛЧ (37255 рублей), а затраты на медикаменты превышали в 210 раз аналогичные затраты на лечение больного с сохранённой ЛЧ (916 рублей). В структуре стоимости лечения больного с сохранённой ЛЧ основной удельный вес занимали затраты, связанные с пребыванием на стационарной койке (30600 рублей или 82,1% от общей стоимости лечения в стационаре). Среди причин неэффективности ХТ среди впервые выявленных больных с ПР и МЛУ штаммами МБТ значительный удельный вес занимала амплификация ЛУ. Амплификация ЛУ, как правило, является следствием неадекватной ХТ, приводящей фактически к монотерапии ТБ: при лечении ТБ одним эффективным препаратом происходит быстрое уничтожение МБТ, чувствительных к данному препарату. В то же время отдельные МБТ, устойчивые к данному препарату продолжают делиться,

и их популяция увеличивается. Через несколько недель подобного лечения у больного разовьется клиническая картина ЛУ ТБ. Смена препарата, добавление нового препарата к неэффективному вызовет селекцию бацилл, устойчивых как к первому, так и ко второму препарату [2;3] и нарастанию (амплификации) ЛУ. Амплификация ЛУ на фоне эмпирических, стандартных режимов ХТ была выявлена в 22,6% среди впервые выявленных больных с ЛУ и в значительном числе случаев явилась причиной формирования приобретенной МЛУ. Так среди 90 случаев приобретенной МЛУ -32 (35,6%) сформировались на фоне эмпирических курсов ХТ. Причинами амплификации ЛУ с формированием приобретенной МЛУ явилась широко распространенная полирезистентность среди впервые выявленных больных. Так одновременная лекарственная устойчивость к 3 и более препаратам в 2006 г. имела место у 21% впервые выявленных больных легочным ТБ с МБТ (+) (в том числе сочетания SH – 23,2% и SHE – 10,3%)

На этом фоне применение I эмпирического режима (HRZE) приводило к присоединению ЛУ к рифампицину (R) с формированием приобретенной МЛУ. С другой стороны причинами низкой эффективности ХТ и частой амплификации ЛУ среди данной категории больных, явилось позднее определение ЛУ и ее спектра: при использовании традиционных методов определения ЛУ - через 90 суток и более от момента посева образца мокроты. Учитывая, что низкая эффективность лечения была связана с поздней диагностикой спектра ЛУ и развившейся амплификации ЛУ у больных, имевших полирезистентные штаммы МБТ до начала ХТ, проведены экономические расчеты стоимости стационарного этапа лечения при использовании ускоренного определения ЛУ (MGIT-960) – таблица 1. Расчеты проведены на основании предполагаемых затрат на стационарный этап лечения когорты больных с впервые выявленным легочным ТБ с МБТ(+), выявленных в 2006г. в ценах 2007 г.

Таблица 1. Предполагаемая стоимость стационарного этапа лечения когорты впервые выявленных больных с МБТ(+) с использованием ускоренного определения лекарственной устойчивости (ЛУ) –MGIT-960 (n=264 больных; стоимость в рублях, ценах 2007 г.)

Наименование расходов	Прямые затраты на лечение до определения ЛУ (14 суток)		Прямые затраты на лечение после определения спектра ЛУ на MGIT-960			Итого
	Затраты на 1-го больного (14 суток)	Затраты на 264 больных (14 суток)	Лечение 156 больных с сохраненной лекарственной чувствительностью (76 суток)	Лечение 78 больных с ПР (SH, SHE) – 90 суток.	Лечение 30 больных с первичной МЛУ (180 суток)	
Стоимость пребывания в стационаре (коммунальные услуги, питание, оплата труда мед. персонала)	4760	1256640	4031040	2386800	1836000	9498624
Стоимость обследования в стационаре (объем и кратность обследования как в [1])	1843	486552	384696	288132	173340	1332720
Определение спектра ЛУ на MGIT-960	4166	1099824	-	-	-	1099824
Стоимость медикаментозного лечения: Ip.HRZE	141,82	37441	120694	928606	6490260	7577001
Лечение ЛУ (SH или SHE): RZKFgPt (132,28 руб./сутки (10,2 руб./сутки)						
Лечение МЛУ: ZCapFgPtPAS (1201,9 руб./сутки)						
Итого:						19508169

В качестве сравнения проведены экономические расчеты предполагаемых затрат на стационарный этап лечения без использования методов ускоренного определения ЛУ (табл. 2)

Как видно из табл.1, несмотря на высокие затраты

при использовании MGIT-960 (стоимость ускоренной диагностики ЛУ для 264 больных с МБТ (+) составила 1099824 рублей, в целом предполагаемый прямой экономический эффект составил 4395466 рублей (в ценах 2007 г) (рис.1).

Таблица 2. Предполагаемая стоимость стационарного этапа лечения когорты впервые выявленных больных с МБТ(+) без использования ускоренных методов определения лекарственной устойчивости (ЛУ).
(n=264 больных; стоимость в рублях, ценах 2007г.)

Наименование расходов	Прямые затраты на лечение до определения ЛУ (90 суток)		Прямые затраты на лечение после определения спектра ЛУ		Итого
	Затраты на 1-го больного (90 суток)	Затраты на 264 больных (90 суток)	Лечение 78 больных с ПР (SH, SHE) -30 суток.	Лечение 45 больных МЛУ: первичная МЛУ-30; приобретенная МЛУ-15 (180 суток)	
Стоимость пребывания в стационаре (коммунальные услуги, питание, оплата труда мед. персонала)	30510	8054640	793260	2745900	11593800
Стоимость обследования в стационаре (объем и кратность обследования как в [1])	6042	1595088	167934	260010	2023033
Стоимость медикаментозного лечения: Ip.HRZE (10,2 руб./сутки)	916,2	241877	-	-	10286802
Лечение ЛУ (SH или SHE): RZKFgPt (132,28 руб./сутки)	-	-	309535	-	
Лечение МЛУ: ZCapFgPtPAS (1201,9 руб./сутки)	-	-	-	9735390	
Итого:	-	9891604,8	1270729	12741300	23903633

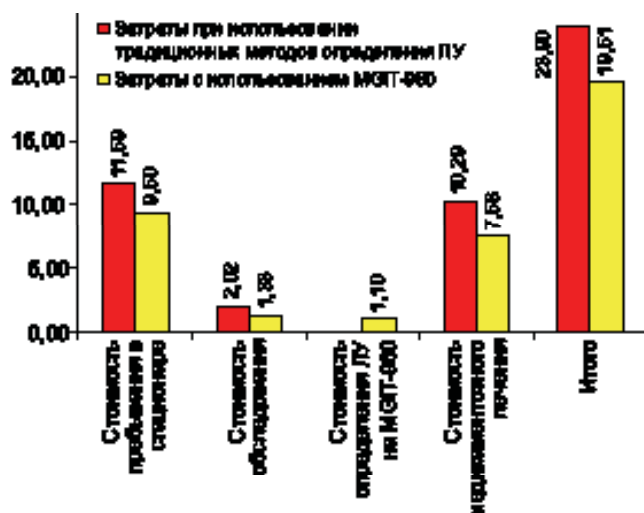


Рис.1 Сравнительная стоимость стационарного этапа лечения впервые выявленных больных с МБТ (+) при ускоренной диагностике лекарственной устойчивости (в млн. рублей).

Экономия бюджетных средств отмечалась за счет сокращения длительности пребывания больных на стационарной койке (более 2млн. рублей) и уменьшения затрат на медикаментозное лечение (около 2,5 млн. рублей). Предполагаемое уменьшения затрат на медикаментозное лечение было связано не только с сокращением пребывания больных в стационаре, но и с предотвращением амплификации ЛУ и формирования случаев приобретенной МЛУ в процессе ХТ больных

с ПР штаммами МБТ (среди которых в абсолютном большинстве преобладали сочетания SH и SHE). Помимо экономии бюджетных средств, ускоренная диагностика ЛУ позволит повысить эффективность лечения за счет назначения адекватной ХТ, соответствующей спектру выявленной резистогамме и уменьшения отрывов от лечения в связи с сокращением сроков пребывания в стационаре. Следует учесть, что структура впервые выявленных больных в 2010г по спектру ЛУ и удельному весу первичной МЛУ была более неблагоприятна, а расходы на стационарный этап лечения в связи с ростом цен были значительно выше.

Таким образом, анализ экономических затрат показал, что стоимость и структура затрат на лечение различных категорий больных с различными видами ЛУ существенно различаются. Наиболее низкой по стоимости и высокой по эффективности лечения являлась категория больных с ЛЧ-ТБ. В структуре стоимости данной категории основной удельный вес занимали затраты, связанные с пребыванием на стационарной койке (30600 рублей или 82,1% от общей стоимости лечения в стационаре). Основным резервом снижения затрат на лечение данной категории могли бы стать стационар-замещающие технологии, особенно при олигобациллярности (контролируемое амбулаторное лечение по месту жительства или в условиях дневного стационара). Данные виды лечения, даже с включением мероприятий социальной поддержки (выдача

продуктовых наборов) были бы существенно ниже стоимости круглосуточного пребывания больного в стационаре. Повышению эффективности лечения и снижению затрат на стационарный этап лечения могло способствовать ускорение сроков определения ЛУ, что позволило бы ускорить начало эффективной ХТ и сократить сроки бактериовыделения и пребывания больного на койке. Проведенный сравнительный анализ предполагаемой стоимости стационарного этапа лечения показал, что внедрение ускоренного определения ЛУ (MGIT-960) позволит сократить бюджетные расходы на 4,39 млн. рублей только на стационарный этап лечения впервые выявленных больных с МБТ (+) (без учета экономии средств, связанных с повышением эффективности лечения, уменьшения летальности и выплат по инвалидности, связанным с формированием приобретенной МЛУ, а также расходом средств на II фазу лечения случаев приобретенной МЛУ).

ВЫВОДЫ:

1. Использование MGIT-960, для ускоренного определения ЛУ в алгоритм обследования бациллярных форм ТБ с целью быстрой верификации ЛУ, в том числе МЛУ, позволяет снизить стоимость лечения больных и предотвратить амплификацию ЛУ с формированием приобретенной МЛУ.

2. В целях сокращения бюджетных расходов, повышения приверженности больных к лечению и уменьшения отрывов от лечения, необходимо шире использовать стационар-замещающие технологии в сочетании с мерами социальной поддержки при проведении контролируемой ХТ больных с сохраненной лекарственной чувствительностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : Приказ Министра здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21 марта 2003 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – М. : [б. и.], 2001. – 2003. – 347 с.
2. Самойлова А.Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии / А.Г. Самойлова, А.О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 7. – С. 3-9
3. . Mitchison D. A. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis / D. A. Mitchison // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Vol. 4 (9). – P. 796-806.



Опыт работы: Диагностика саркоидоза у больной с атипичным течением заболевания**Э.В. Бирон, Е.А. Купавцева, Н.Д. Гордилина***Университетская клиническая больница фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова*

В повседневной клинической практике врачам - пульмонологам и фтизиатрам достаточно нередко приходится иметь дело с больными саркоидозом. Саркоидоз - мультисистемное заболевание неустановленной этиологии, которое характеризуется образованием в органах и тканях неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранул. В структуре диффузных интерстициальных заболеваний легких саркоидоз занимает ведущее место. Эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время, демонстрируют рост заболеваемости саркоидозом во многих странах мира [1,2]. При саркоидозе в большинстве случаев имеет место поражение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и легких. Однако в патологический процесс могут вовлекаться и другие органы, что определяет актуальность данного заболевания для врачей различных медицинских специальностей. Несмотря на то, что данное заболевание не относится к числу редких, а в отечественной медицине накоплен немалый опыт выявления, диагностики и наблюдения больных саркоидозом, процент диагностических ошибок у данной категории больных продолжает оставаться высоким [3,4,5]. Особенно это касается пациентов с атипично протекающим заболеванием [6]. Многолетний опыт ведения больных саркоидозом на базе диагностического отделения университетской клинической больницы фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова позволяет сделать вывод об учащении случаев заболевания с атипичными клиническими либо рентгенологическими проявлениями. Приводимое клиническое наблюдение демонстрирует один из случаев трудностей в распознавании атипичного саркоидоза.

Больная А., 67 лет, жительница Московской области, пенсионерка в течение 8 лет. До выхода на пенсию работала в типографии линотипистом-наборщиком, имела профессиональную вредность в виде пылевого фактора. Контакт с больными туберкулезом отрицает. Наследственность по туберкулезу не отягощена. Считает себя больной с ноября 2010 г., когда после переохлаждения появился преимущественно сухой кашель, стали беспокоить ознобы, повышение температуры тела до 38°C, потливость. Обратилась к участковому терапевту, выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки, выявлены изменения в верхней доле правого легкого, расцененные как неспецифическая пневмония. Проводилось лечение антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины) в течение 8 дней. Температура тела нормализовалась. Однако при

контрольной рентгенографии изменения в правом легком сохранялись. 11.12.10 г. была госпитализирована в терапевтическое отделение городской клинической больницы для дальнейшего обследования. Проводилась дифференциальная диагностика между неспецифическим воспалительным процессом затяжного течения и новообразованием правого легкого. При КТ органов грудной клетки - узловое уплотнение легочной ткани в верхней доле правого легкого с умеренным сужением просветов сегментарных бронхов, очаговые тени (рис. 1)

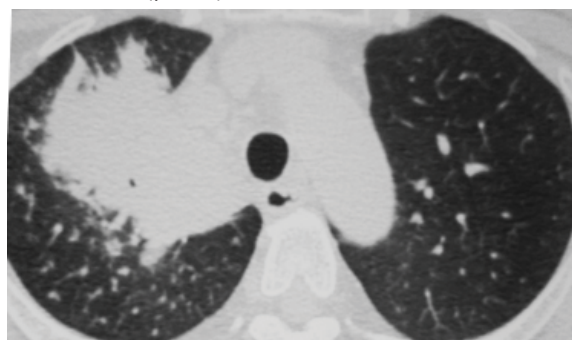


Рис. 1. Компьютерная томограмма больной А. от 16.12.2011 г.

На КТ обнаружено также увеличение лимфатических узлов правого корня. Наряду с этим имеет место обызвествление лимфатических узлов трахеобронхиальной группы справа и бронхопульмональных лимфатических узлов с обеих сторон, признаки правостороннего плеврита. Пациентке трижды выполнялась диагностическая бронхоскопия с чрезбронхиальной биопсией легкого. Цито- и гистологическое исследование полученного материала оказалось малоинформативным (в препаратах - респираторный эпителий с инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами). При бронхоскопии в 1-2 сегментарных бронхах верхней доли правого легкого обнаружены пигментные пятна (расценены как проявления антракоза - пациентка длительное время работала наборщиком в типографии). В стационаре проводилась неспецифическая антибактериальная терапия препаратами цефалоспоринового ряда с частичным положительным рентгенологическим эффектом - при контрольной КТ признаков правостороннего плеврита нет. Тем не менее, изменения в легочной ткани сохранялись в прежнем объеме. С подозрением на новообразование верхней доли правого легкого в январе 2011 г. пациентка госпитализирована в торакальное отделение онкологической больницы. 13.01.2011 г. произведена пункционная биопсия образования верхней доли правого легкого из парастернального доступа. Гистологически: достоверных

признаков опухолевого роста не обнаружено. Фрагменты ткани легкого с формированием гранулем с наличием гистиоцитов, макрофагов, многоядерных клеток, в центре гранулем обнаруживается некроз. Заключение: на основании гистологической картины нельзя исключить туберкулёз. Выписана с предварительным диагнозом “Инфильтративный туберкулёз верхней доли правого легкого”, рекомендована консультация и пересмотр гистологических препаратов в НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. При повторном исследовании гистологического материала дано заключение о наличии саркоидоза в фазе начинающейся фибротизации. 3.02.2011 г. поступила в 1 терапевтическое отделение клиники фтизиопульмонологии с целью уточнения диагноза и выработки оптимальной лечебной тактики.

При поступлении предъявляла жалобы на одышку при физической нагрузке, боли непостоянного характера в межлопаточной области, периодический кашель с отхождением скудной слизистой мокроты, умеренную слабость. При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких притупление перкуторного звука справа с надключичной области до угла лопатки, в этой же зоне – аускультативно дыхание ослаблено. В остальных отделах легких – дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца умеренно приглушены, ритмичные, ЧСС 90 ударов в мин. АД 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень расположена у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Стул, диурез без особенностей.

Рентгенологическое исследование органов грудной полости от 7.02.2011 г. В правом легком верхнюю долю занимает объемная тень неправильно округлой формы, прилежащая к тени средостения. На протяжении правого легкого очаговые тени малой и средней интенсивности. В правой плевральной полости (синус затемнен) – выпот. Корни легких расширены, неструктурны. Отмечается обызвествление различных групп внутригрудных лимфатических узлов (рис.2).

На ЭКГ- синусовая тахикардия, умеренные диффузные изменения миокарда, признаки гипертрофии левого желудочка. Общий анализ крови: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты – $4,13 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $5,2 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 50%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 38%, моноциты – 11%, СОЭ-40 мм/час. В биохимическом анализе крови повышены уровни прямого билирубина до 3,94 мкмоль/л, фибриногена до 5,3 г/л. При исследовании общего белка и его фракций – снижены альбумины – 45,59%, повышен уровень гаммаглобулинов до 31,38%. ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) – 75 ед.

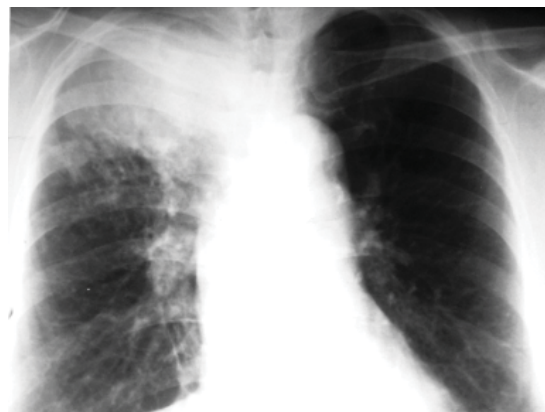


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной А. от 7.02.2011 г.

ФВД: ЖЕЛ- 76, ОФВ1-75%, МСВ75 – 66%, МСВ50 - 60%, МСВ25 – 79% (жизненная емкость в норме, бронхиальная проходимость не нарушена). КЩБ и газы крови - $раО_2$ - 62, $раСО_2$ - 35,2 (значительная гипоксемия, КЩБ в норме). Диаскинтест – отрицательный. Результат ИФА – отрицательный, НСТ, ХЛ-тесты – отрицательные. При трехкратном исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии микобактерии туберкулёза (МБТ) не обнаружены. Посев мокроты на твердые питательные среды- роста МБТ не получено. Консультация окулиста: миопия слабой степени. Начальная катаракта. Гипертоническая ангиопатия.

На основании данных анамнеза, результатов клинического, микробиологического обследования, данных лабораторной, иммунологической диагностики, морфологической картины пациентке был выставлен диагноз: Саркоидоз ВГЛУ и легких, активная фаза. Гипертоническая болезнь 2Б ст. Начальная катаракта.

Назначено лечение: преднизолон 30 мг/сут., аспаркам, триампур в сочетании с профилактическим приемом изониазида 0,45 г/сут с витамином В 6 60 мг/сут. В терапии использован также курс антиоксидантов (мексидол, эмоксипин), пентоксифиллин, дыхательная гимнастика, иглорефлексотерапия. На фоне проводимой терапии достигнута положительная клиническая динамика в виде улучшения общего состояния больной, уменьшения одышки, прекращения кашля. При контрольном рентгенологическом исследовании через 4 недели лечения – уменьшение объемной тени в верхней доле правого легкого, улучшение структуры легочного рисунка в легочной ткани, прилежащей к затемнению, а также по ходу бронхо-сосудистого пучка (рис.3).

В общем анализе крови отмечено снижение СОЭ до 20 мм/час, нормализовался уровень фибриногена (3,4 г/л). При исследовании КЩБ и газов крови в динамике показатель $раО_2$ повысился до 80. Через 3 месяца лечения при осмотре пациентки отмечена дальнейшая положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса в правом легком.

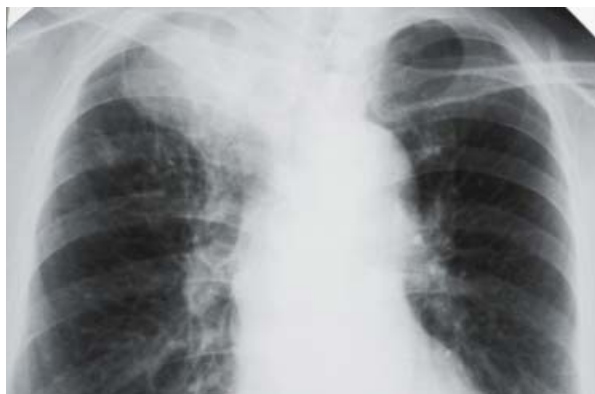


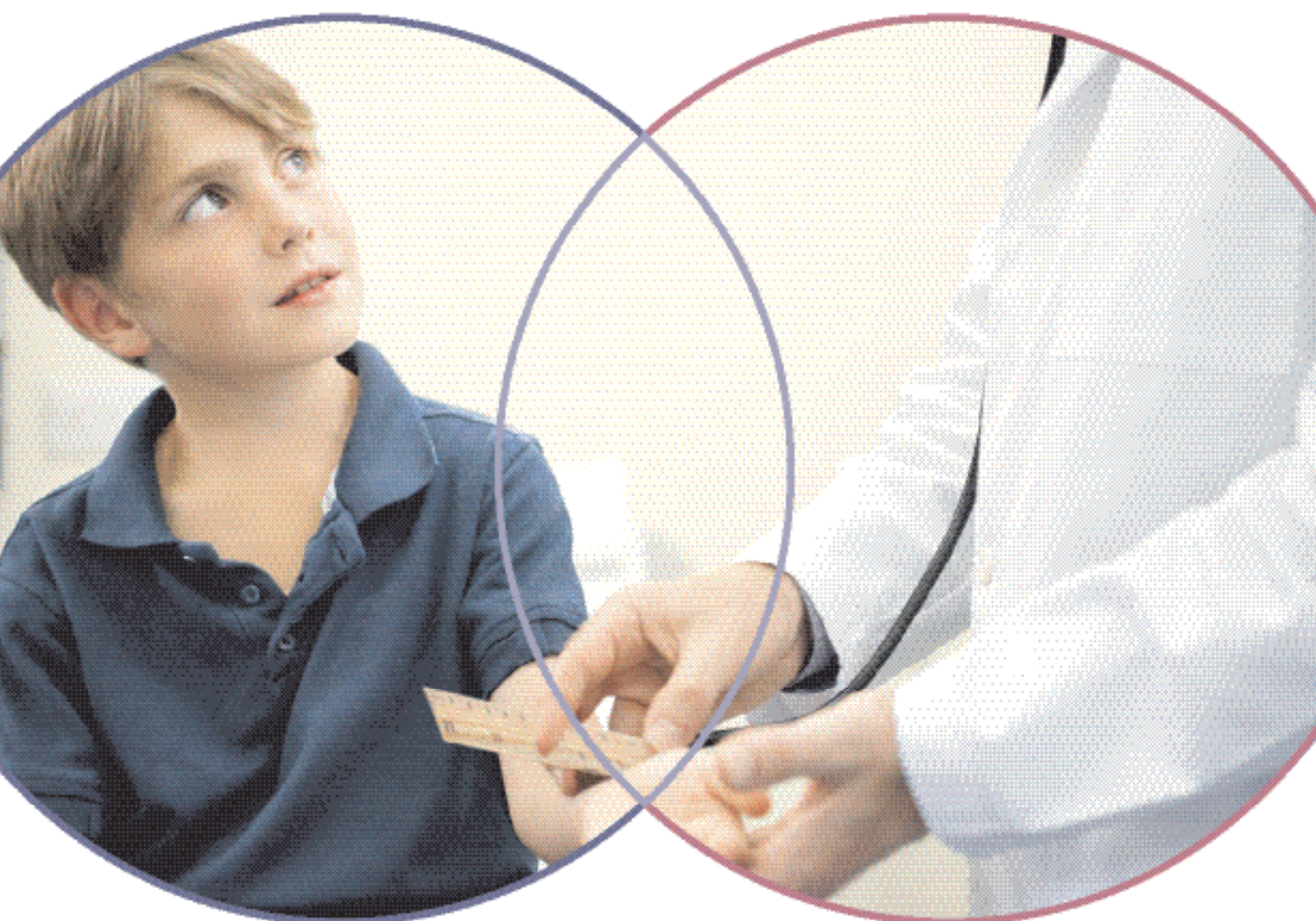
Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной А. от 17.03.2011 г.

Таким образом, данное клиническое наблюдение является одним из примеров сложности проведения дифференциальной диагностики между туберкулёзом и саркоидозом, особенно при атипичном течении последнего. Нетипичность саркоидоза проявлялась прежде всего в рентгенологической картине – имело место одностороннее затемнение в легком в сочетании с плевральным выпотом, который является достаточно редким клинико-рентгенологическим проявлением даже для атипичного саркоидоза. Предположение о наличии туберкулёзного процесса у пациентки могло быть основано и с учетом имевшихся множественных кальцинатов в ВГЛУ, являющихся прерогативой остаточных изменений специфического характера. Вместе с тем, подобные изменения у больных саркоидозом не так уж редки и их присутствие отнюдь не исключает поражение легких нетуберкулёзной природы. Обнаруженные при бронхоскопии, выполненной в терапевтическом стационаре, пигментные пятна в бронхах также могли бы трактоваться как изменения посттуберкулёзного генеза, если бы не имеющийся анамнез – указание на многолетнюю работу пациентки в типографии. Следует также подчеркнуть, что трудности в дифференциальной диагностике между саркоидозом и туберкулёзом могут возникнуть даже на этапе интерпретации морфологических данных, о чем сообщают данные литературы [7]. В некоторых случаях

(до 10-15%) специалисты-морфологи затрудняются дать уверенное заключение о принадлежности патологического процесса туберкулёзу или саркоидозу. Это имело место и в представленном клиническом случае. Поэтому для правильной постановки диагноза требуется использование комплекса всех современных средств диагностики патологии в легких. Это становится возможным чаще всего в условиях специализированных лечебно-диагностических центров, возможности которых необходимо использовать своевременно и как можно шире в плане оказания консультативной помощи больным. В организационном плане весьма рациональным для постановки диагноза в сложных случаях представляется проведение врачебных консилиумов, в работе которых могли бы принять участие различные специалисты (фтизиатры, пульмонологи, онкологи).

Литература

1. Жаднов В.З., Кочеткова С.И., Борисова С.Б., Луконина И.В. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких // Нижегород. мед. журнал.-2001.-N 4.-С. 92-97.
2. Корнев Б.М. Саркоидоз как системное заболевание // Дисс. ... д.м.н. в форме научного докл., М.- 1999. – 63 с., ил.
3. Борисов С.Е. Саркоидоз органов дыхания (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение) // Автореф. дис... д-ра мед.наук.- М. -1995. - 28 с.
4. Борисова Н.К. Саркоидоз органов дыхания// Вестник рентг. и радиол. – 1991.-N3.-С.5-11
5. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания.-Санкт-Петербург,- 1996.- 66 с.
6. Адамович В.Н., Саницкая Л.Н., Брауде В.И., Борисов С.Е., Быкова В.С. Клинико-рентгенологические особенности атипичного саркоидоза. // В сб. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулёза легких/ Под ред. В.Н. Адамовича.-М.-1988.-С.4-11.
7. Брауде В.И. Гистологическая дифференциальная диагностика туберкулёза и саркоидоза. // В сб. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулёза легких/ Под ред. В.Н. Адамовича.-М.-1988.-С.83-87.



Тест, которому доверяют

Новая ступень в диагностике туберкулезной инфекции

RU/TCF-0604/05/08



Высокочувствителен

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ($p < 0,05$)*

Высокоспецифичен

Специфичность теста составляет 90–100% ($p < 0,05$)*

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

www.diaskintest.ru

*Статья: «Обычисление и исследование нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009. №2, с. 1–8.

На правах рекламы

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 109004, Москва, ул. Александра Солженицына, 27,
тел./факс +7 (495) 988-47-94 www.generiumzao.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС»

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации в разделы: «Передовые статьи», «Обзоры», «Оригинальные статьи», «Опыт работы» (клинические наблюдения, исторические сведения, информационные сообщения), «Дискуссии», «Юбилеи». Все статьи рецензируются, после чего редакционная коллегия принимает решение о публикации присланного материала.

Общие правила. Рукописи статей (в двух экземплярах) и/или их электронные варианты представляются на русском языке, напечатанные/набранные 12 шрифтом Times New Roman через 2 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 X 295 мм) с двусторонними полями по 2,5 см.

Ранее опубликованные или направленные в другие журналы статьи не подлежат публикации.

Авторы несут ответственность за тщательную выверку текста. Изложение материала должно быть ясным и последовательным без длинных исторических введений. В тексте статьи все сокращения (кроме общепринятых) расшифровываются при первом упоминании. Величины измерений должны указываться в соответствии с международной системой единиц СИ.

При написании статей в другие разделы журнала («Опыт работы», «Юбилеи») следует руководствоваться здравым смыслом и общими правилами, изложенными выше.

Рукописная статья или ее электронный вариант сопровождаются официальным направлением из учреждения (в печатном или в отсканированном виде), в котором выполнена работа и (на отдельном листе) и (на отдельном листе) Ф.И.О. телефон, факс, адрес электронной почты авторов (не более двух), уполномоченных авторским коллективом поддерживать контакты с редакцией. Статьи направляются в адрес редакции почтой (включая электронный носитель) по адресу: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4 или по e-mail: medaliance@mail.ru.

Передовые статьи пишутся исключительно по заказу редакционной коллегии журнала.

Обзоры представляют современное состояние проблемы и должны отражать критическую позицию автора(ов). Приветствуется дискуссионная направленность представляемого материала. Объем «обзора» не должен превышать 12-15 страниц.

Требования к содержанию оригинальных статей: Оригинальные статьи могут быть посвящены как клиническим и эпидемиологическим так и исследованиям в области организации здравоохранения и экспериментальным исследованиям.

Клинические исследования, результаты которых представлены в статье, должны быть выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрены этическим комитетом соответствующего учреждения, а статья должна включать ясное указание на такое соответствие и/или наличие соответствующего решения этического комитета. Применяемые в клинических исследованиях лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены Фармакологическим комитетом Минздравсоцразвития РФ и разрешены для клинического использования.

Статистическая обработка результатов клинических, эпидемиологических, экспериментальных исследований и исследованиям в области организации здравоохранения (если применимо) обязательна. Результаты статистической обработки должны быть представлены в статье.

Объем оригинальных статей, не должен превышать 10-12 страниц. Статьи большего размера принимаются по согласованию с редакцией.

Оригинальные статьи оформляются следующим образом:

1. *Заглавие статьи, ФИО автора(ов) и названия учреждений, в которых они работают*, Заглавие статьи должно быть набрано жирным шрифтом. В заглавии статьи не допускаются сокращения

Фамилии авторов должны быть напечатаны обычным шрифтом, инициалы указывать перед фамилиями. В следующей строке указывается полное название учреждения (отдела, кафедры, лаборатории), город и страна (если не вытекает из названия учреждения). Если авторы работают в разных учреждениях, их фамилии сопровождаются цифровыми индексами сносок, названия учреждений также отмечаются соответствующими сносками под соответствующими номерами.

2. *Резюме* на русском языке (200-250 слов, шрифт 10 Times New Roman) + «ключевые слова» (от 3 до 10 слов);

3. *Введение*, в котором кратко освещается актуальность вопроса со ссылками на наиболее важные публикации, а также цель и задачи исследования.

4. *Материалы и методы*. Приводятся количественные и качественные характеристики исследованных материалов (в т.ч. больных) с указанием или ссылками на проведенные методы исследования, включая статистическую обработку данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств необходимо отмечать страну производителя.

5. *Результаты и обсуждение*. Результаты

исследования представляются в логической последовательности с изложением в тексте, с наличием иллюстраций (таблицы, рисунки). Подписи к иллюстрациям даются над таблицами и под рисунками. Обсуждение результатов представляют новые аспекты проблемы, сопоставляя их, по возможности, с данными других исследователей.

6. *Выводы или заключение* содержат основные результаты проведенного исследования и представляются максимально лаконично.

7. *Список литературы.* Источники литературы располагаются в алфавитном порядке с указанием фамилий и инициалов, сначала публикации на русском языке, потом – на иностранных языках. Все источники литературы нумеруются, а ссылки на них обозначаются в квадратных скобках в тексте статьи. При цитировании источников одного и того же автора, они располагаются в хронологическом порядке. Список литературы должен быть оформлен строго в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». За точность библиографических ссылок ответственность несет автор.

Примеры библиографических ссылок на книги:

1. Петрова М.А., Гулева Л.И., Лаврова О.В. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы при сочетании с некоторыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб., 2006. – Гл. 18. – С. 156-162.
2. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / под ред. Ю.В.Лобзина.- СПб.: СпецЛит, 2005.- 79с.

Примеры библиографических ссылок на журнальные статьи и другие источники:

1. Озерова Л.В., Филлипов В.П., Гедымин Л.Е. // Сравнительная ценность методов обследования больных с альвеолитами различного происхождения.- Рус. Мед. журн.- 2002.- №2. – С.16-19.
2. Перецманас Е.О. Диагностика и хирургическое лечение специфического и неспецифического спондилита: автореф. дис.....д-ра мед.наук/ Перецманас Евгений Оркович; ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии и Моск. Обл.санаторий внег. форм. туберкулеза «Красная Роза».- М., 2006.- 46 с.
3. Сердобинцев М.С., Реснянская Т.Б. Клинико-социальные особенности туберкулеза крупных суставов в современных условиях //Туберкулез сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. – М.: Издательство БИНОМ, 2003.- С. 189.
4. Agusti A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / Proc. Am. Thorac.Soc. 2005. - №2.- 367-370.
5. Tan Y.M., Chung A.Y., Chow P.K. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241, № 3. – P. 485-490.

После раздела «Список литературы» допускается информация об объявлении благодарности(ей) лицам и организациям, содействовавшим осуществлению данной работ

На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

8. *Название, ФИО автора(ов) и учреждения, в которых они работают* (см. «Общие правила»), а также резюме (200-250 слов,) и «ключевые слова» (от 3 до 10 слов) - на русском и английском языке (шрифт 10 Times New Roman).

Фармацевтический завод
“ФАРМАСИНТЕЗ”



создавая лекарства,
СОХРАНЯЕМ ЖИЗНЬ

Санкт-Петербург 2013

www.amcorg.ru/naph2013/



НОЯБРЬ

24 25 26 27 28 29 30

II КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ
АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ