ISSN 2587-6678

Центральный
научно-исследовательский институт
туберкулёза
Central TB Research Institute

Вестник ЦНИИТ

CTRI Bulletin

Центральному научно-исследовательскому институту туберкулеза – 100 лет!
1921–2021

2
2021
НАУКА

Editorial board:

Editor-in-chief: **Atadzhan Ergeshov**, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Deputy Chief Editor: **Igor E. Stepanyan**, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Science Editor: **Vladimir V. Yeremeev**, PhD, MD, DSci, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Executive secretary: **Elena V. Shishlo,** FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia

Members of the editorial board:

Rizvan Yu. Abdullaev, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Mikhail M. Averbakh, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Vasiliy G. Akimkin, PhD, MD, DSci, Professor, Academician of RAS, FBIS "Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University by Ministry of Health, Moscow, Russia
Alexander S. Apt, PhD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Mamed A. Bagirov, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Vladislav Ya. Gergert, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Marina F. Gubkina, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Olga V. Demikhova, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Anka Dorhoi, PhD, professor Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, Germany
Maria V. Erokhina, PhD, "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Natalia L. Karpina, PhD, MD, DSci, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Oksana G. Komissarova, PhD, MD, DSci, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Larisa N. Lepekha, PhD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Vitaliy I. Litvinov, PhD, MD, DSci, Professor, Academician of RAS, Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia
Irina V. Lyadova, PhD, MD, Dsci, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Natalia N. Makaryants, PhD, MD, DSci, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
David N. McMurray, PhD, Regents Professor, Texas A&M University, Texas, USA
Vladimir Yu. Mishin, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", FSBEI of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry", Moscow, Russia
Sergey A. Nedospasov, PhD, DSci, Professor, Academician of RAS, Moscow State University named after M.V. Lomonosov, V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow, Russia
Elena S. Ovsyankina, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Vladimir V. Romanov, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Larisa I. Rusakova, PhD, MD, DSci, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Tatyana G. Smirnova, PhD, MD FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Vladimir I. Starodubov, PhD, MD, DSci, Professor, Academician of RAS, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Igor E. Tyurin, PhD, MD, Dsci, Professor, FSBEI FPE "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" MOH Russia, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Larisa N. Chernousova, PhD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Evgeny I. Shmelev, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Petr K. Yablonsky, PhD, MD, DSci, Professor, St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

Editorial council:

Chairman of the editorial council: **Viktor A. Tutelyan**, PhD, MD, DSci, Professor, Academician of RAS, FSBIS "Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology", RAS, Moscow, Russia
Gennadiy L. Gurevich, PhD, MD, DSci, Professor, Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus
Nargiza N. Parpieva, PhD, MD, DSci, Professor, Republican Specialized Scientific and Practical Center of Tuberculosis and Pulmonology Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Anatoliy T. Sigaev, PhD, MD, DSci, Professor, FSBSI "Central TB Research Institute", Moscow, Russia
Sergey N. Skornyakov, PhD, MD, DSci, Professor, FSBI "Ural Research Institute for Phthisiopulmonology", Ekaterinburg, Russia
Konstantin M. Yavorsky, Doctor habilitat, Professor, IMSP Phthisiopneumology Institute "Chiril Draganiuc", Chisinau, Republic of Moldova

Редакционная коллегия:

Главный редактор: **Эргешов Атаджан Эргешович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия
Заместитель главного редактора: **Степанян Игорь Эмильевич**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия
Научный редактор: **Еремеев Владимир Витальевич**, д.м.н., ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия
Ответственный секретарь: **Шишло Елена Валерьевна**, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Члены редакционной коллегии:

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Авербах Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ России, Москва, Россия
Апт Александр Соломонович, д.б.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Багиров Мамед Адилович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Гергерт Владислав Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Губкина Марина Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Демихова Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Дорхой Анка, профессор, Институт инфекционной биологии Макса Планка, Берлин, Германия
Ерохина Мария Владиславовна, к.б.н., ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Карпина Наталья Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Комиссарова Оксана Геннадьевна, д.м.н., ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Лепеха Лариса Николаевна, д.б.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Литвинов Виталий Ильич, д.м.н., профессор, академик РАН, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия
Лядова Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Макарьянц Наталья Николаевна, д.м.н., ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
МакМаррей Дэвид, профессор, Университет A&M Техаса, Техас, США
Мишин Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», Москва, Россия
Недоспасов Сергей Артурович, д.б.н., профессор, академик РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Москва, Россия
Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Романов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Русакова Лариса Ивановна, д.м.н., ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Смирнова Татьяна Геннадьевна, к.м.н., ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБУ «ЦНИИОИЗ», Москва, Россия
Тюрин Игорь Евгеньевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Черноусова Лариса Николаевна, д.б.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Шмелев Евгений Иванович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Яблонский Петр Казимирович, д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Редакционный совет:

Председатель редакционного совета: **Тутельян Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», РАН, Москва, Россия
Гуревич Геннадий Львович, д.м.н., профессор, ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», Минск, Республика Беларусь
Парпиева Наргиза Нусратовна, д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии им. Ш. Алимова, Ташкент, Республика Узбекистан
Сигаев Анатолий Тихонович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия
Скорняков Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ России, Екатеринбург, Россия
Яворский Константин Михайлович, доктор-хабилитат, профессор, Институт фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк», Кишинев, Республика Молдова

Центральный
научно-исследовательский институт
туберкулёза

Вестник ЦНИИТ

Журнал основан в 2017 году
Выходит 4 раза в год

№2 (15) 2021

Central TB Research Institute

CTRI Bulletin

Established in 2017
Four issues per year

МОСКВА MOSCOW
НАУКА NAUKA
2021

В соответствии с распоряжением Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации № 114-р от 28 февраля 2020 г.
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук.

Индекс 70515

Вестник ЦНИИТ № 2(15) 2021

Редакторы:
И.Э. Степанян, Е.В. Шишло, Н.Л. Лисицына
Компьютерная верстка *Н.В. Мелковой*
Корректоры *А.Ю. Обод, С.О. Розанова*

Журнал зарегистрирован 21 июня 2017 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-70214

Все права защищены.
Перепечатка материалов возможна только с разрешения редакции.
Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.
Ответственность за точность и содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Сдано в набор 29.04.2021 | Подписано в печать 04.06.2021 | Дата выхода в свет 23.06.2021 | Формат 60 × 88 1/8
Цифровая печать | Усл.печ.л. 12,5 | Уч.-изд.л. 12,5 | Бум.л. 6,25
Тираж 305 экз. | Заказ №10 | Цена свободная

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Издатель: ФГУП «Издательство «Наука», 117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

Адрес редакции: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
тел. +7(499)1699951, +7(499)7804675
ctri-bul@mail.ru

Отпечатано в ФГУП «Издательство «Наука» (Типография «Наука»)
121099, Москва, Шубинский пер., 6

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Обзоры Reviews

Овсянкина Е.С., Юхименко Н.В., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Эргешов А.Э.
Иммунизация вакциной БЦЖ детей – прошлое и настоящее. К 100-летию применения вакцины БЦЖ 5

Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Gubkina M.F., Panova L.V., Ergeshov A.E.
Immunization of children using BCG vaccine – the past and the present. To the 100-year anniversary of BCG vaccination

Стрельцов В.В., Харитонова Н.Ю., Багдасарян Т.Р.
Психологические аспекты эффективного терапевтического взаимодействия во фтизиатрическом стационаре 19

Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R.
Psychological aspects of effective therapeutic interaction in a TB hospital

Александру С.М., Тудор Е.М., Хайдарлы И.Н., Саин Д.О., Яворский К.М., Вильк В.В., Гинда С.С., Круду В.Н., Болотникова В.А., Писаренко С.В.
Предупреждение и борьба с туберкулезом в Республике Молдова: вклад ФГБНУ «ЦНИИТ» в научные достижения и укрепление фтизиопневмологической службы республики 31

Aleksandru S.M., Tudor E.M., Khaidarly I.N., Sain D.O., Yavorsky K.M., Vilk V.V., Ginda S.S., Crudu V.N., Bolotnikova VA., Pisarenko S.V.
Prevention and fight against tuberculosis in the Republic of Moldova: the contribution of Central TB Research Institute to scientific achievements and the strengthening of the physiopneumological service of the republic

Оригинальные статьи Original Articles

Петрова Л.В., Севастьянова Э.В., Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н.
Эффективность различных методов выявления микобактерий в Республике Марий Эл 41

Petrova L.V., Sevastyanova E.V., Andreevskaya S.N., Chernousova L.N.
Effectiveness of different methods for detection of mycobacteria in the Mari El Republic

Гиллер Д.Б., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Ениленис И.И., Щербакова Г.В., Роменко М.А., Добрин Р.Р., Фролова О.П.
Результаты хирургического лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких 49

Giller D.B., Koroev V.V., Kesaev O.Sh., Enilenis I.I., Shcherbakova G.V., Romenko M.A., Dobrin R.R., Frolova O.P.
The outcomes of surgery for fibrocavernous pulmonary tuberculosis

Северова Л.П., Гиллер Д.Б., Ениленис И.И., Щербакова Г.В., Ельцова М.А., Мягченкова К.И., Проскуряков Ф.Г., Шамирян Л.Г., Морозова В.С.
Хирургическое лечение нетуберкулезного микобактериоза легких 60

Severova L.P., Giller D.B., Enilenis I.I., Shcherbakova G.V., Eltsova M.A., Myagchenkova K.I., Proskuryakov F.G., Shamiryan L.G., Morozova V.S.
Surgery in nontuberculous mycobacterial lung disease

Клиническое наблюдение Clinical case

Адамовская Е.Н., Щепихин Е.И., Зайцева А.С., Дмитриева Л.И., Степанян И.Э., Шмелев Е.И.
Случай поражения плевры у пациентки с длительным течением саркоидоза 74

Adamovskaya E.N., Shchepikhin E.I., Zaitseva A.S., Dmitrieva L.I., Stepanyan I.E., Shmelev E.I.
A case of pleurisy in a patient with long-term sarcoidosis

Методики лабораторных исследований

Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н.
Тесты лекарственной чувствительности микобактерий
Часть 1. Метод абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна–Йенсена **81**

Laboratory Techniques

Sevastyanova E.V., Larionova E.E., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N.
Drug Susceptibility testing of mycobacteria
Part I. The absolute concentration method on Lowenstein–Jensen solid medium **81**

Юбилеи

К 80-летию со дня рождения академика РАН Виталия Ильича Литвинова **94**
К юбилею Ларисы Николаевны Черноусовой **96**
К юбилею Елены Сергеевны Овсянкиной **98**
К 60-летию со дня рождения Ризвана Юсифовича Абдуллаева **100**

Jubilees

To the 80th anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vitaliy Iliich Litvinov **94**
To the anniversary of Larisa Nikolayevna Chernousova **96**
To the anniversary of Elena Sergeevna Ovsyankina **98**
To the 60th anniversary of Rizvan Yusifovich Abdullaev **100**

Обзоры

ИММУНИЗАЦИЯ ВАКЦИНОЙ БЦЖ ДЕТЕЙ – ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ. К 100-ЛЕТИЮ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИНЫ БЦЖ

© 2021 г. Овсянкина Е.С.[1], Юхименко Н.В.[1], Губкина М.Ф.[1, 2], Панова Л.В.[1], Эргешов А.Э.[1]

[1] *ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия*
[2] *ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия*

Поступила 18.06.2020

Обзор посвящен вопросам иммунизации вакциной БЦЖ. На основании данных истории и современной литературы обосновывается ее эффективность в отношении профилактики развития туберкулеза (ТБ) у детей, прежде всего наиболее опасных клинических форм заболевания. Представлена позиция ВОЗ по этому вопросу, по которой вакцинация против ТБ детей – один из основных компонентов Стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез».

Ключевые слова: дети, туберкулез, профилактика, вакцинация.

Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0016 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

DOI: 10.7868/S2587667821020011

Reviews

IMMUNIZATION OF CHILDREN USING BCG VACCINE – THE PAST AND THE PRESENT. TO THE 100-YEAR ANNIVERSARY OF BCG VACCINATION

Ovsyankina E.S.[1], Yukhimenko N.V.[1], Gubkina M.F.[1, 2], Panova L.V.[1], Ergeshov A.E.[1]

[1] *Central TB Research Institute, Moscow, Russia*
[2] *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

Submitted as of 18.06.2020

The review elucidates issues of immunization using BCG vaccine. The historical data and modern literature prove its effectiveness in preventing TB development in children, especially the most dangerous clinical forms of the disease. The WHO position is stated: vaccination of children against TB is one of the key components of the Global End TB Strategy.

Keywords: children, TB, prevention, vaccination.

The article was prepared under research topic No. 0515-2019-0016: “Personalized approaches to pulmonary TB treatment in children and adolescents”.

Двухсотлетний опыт применения вакцин доказал целесообразность и эффективность этого метода профилактики инфекционных заболеваний. В последнее время появилась негативная тенденция – отказ от вакцинации. Противники вакцинации, отвергающие открытые дискуссии, как правило, не являются специалистами по профилактике инфекционных заболеваний, но создают сенсацию в средствах массовой информации. Следует подчеркнуть, что цель массовой вакцинации – не только достижение необходимого охвата прививками населения (не менее 92–95% населения, 8% и 5% не привитых детей – это дети, получившие отвод по медицинским показаниям) и предотвращение вспышек заболевания в будущем, но и защита от тяжелой инфекции каждого человека. Снизив порог вакцинации, человечество, скорее всего, отправится в обратный путь, и рано или поздно вернутся времена эпидемий, заметно увеличивавших статистику детской инвалидности и смертности [6].

Туберкулез – одно из инфекционных заболеваний, которое в период отсутствия вакцинации уносило много человеческих жизней. Первые исследования в области создания искусственного иммунитета против ТБ с помощью противотуберкулезной вакцинации были предприняты Робертом Кохом. Экспериментальные работы различных авторов показали, что создание противотуберкулезного иммунитета возможно только при условии введения в организм живых микобактерий ТБ. Чтобы предотвратить при этом генерализацию процесса, необходимо резко снизить вирулентность микобактерий. Именно эта остаточная вирулентность и лежит в основе иммуногенных свойств вакцины, обуславливая ее способность приживаться в организме вакцинированного и вызывать тканевые реакции, характерные для процесса иммуногенеза.

Подобный штамм был получен французскими учеными А. Кальметтом (Albert Calmette, 1863–1933) и К. Гереном (Camille Guerin, 1872–1961) в 1919 г. из вирулентного штамма *M. bovis*. В результате многочисленных исследований были подтверждены стойкая наследственная апатогенность и ослабленная вирулентность БЦЖ и безвредность данного штамма для практической вакцинации. Убедившись в полной безвредности вакцины и ее хороших защитных свойствах в эксперименте, авторы сочли возможным приступить к практическому ее применению, которое началось с 1921 г. [37].

Первый ребенок был вакцинирован во Франции 18 июля 1921 г. врачом B. Weill-Halle. Этот новорожденный из тесного семейного контакта с тяжело больной ТБ матерью, умершей через несколько часов после родов, получил перорально вакцину БЦЖ в 3 приема по 2 мг на прием на 3, 4, 7-й день после рождения. Вакцинация не вызвала никаких осложнений. Девочка, несмотря на тесный контакт с бактериовыделителем, оставалась совершенно здоровой [49].

Развитие профилактической противотуберкулезной вакцинации в России прошло следующие основные этапы:

- многостороннее изучение основного штамма БЦЖ и его субштаммов, а также методов культивирования и массового производства жидкой вакцины БЦЖ;
- введение государственного контроля производственного вакцинного штамма и выпускаемых лабораториями препаратов вакцины БЦЖ;
- разработка препаратов лиофилизированной сухой вакцины БЦЖ со сроком годности 6–8 мес. (Лещинская Е.Н., Вакенгут А.М., 1941 г.);
- разработка методов введения вакцины в организм ребенка;
- создание препарата сухой вакцины БЦЖ для внутрикожного введения с длительным сроком годности (Тогунова А.И., Лещинская Е.Н., Маливанова О.М., Нестеренко Л.Д. и др., Институт эпидемиологии и микробиологии АМН СССР им. Н.Ф. Гамалеи, 1959 г.);
- переход на внутрикожный метод вакцинации и ревакцинации (1961–1962 гг.) [3];
- внедрение в практику вакцины БЦЖ-М для щадящей иммунизации детей (1986 г.) [19].

В 1925 г. профессор Л.А. Тарасевич привез из Парижа в Москву штамм БЦЖ, который был зарегистрирован в Государственном контрольном институте сывороток и вакцин как субштамм «БЦЖ-1». В настоящее время данный штамм применяется для производства вакцины в нашей стране. В 1926 г. в СССР специальной комиссией было принято решение о возможности начать вакцинацию новорожденных, имеющих контакт с больными ТБ. Клинические исследования, проведенные советскими учеными, подтвердили безвредность и эффективность вакцинации: заболеваемость и смертность от туберкулеза в группах вакцинированных детей в окружении бактериовыделителей оказалась в несколько раз меньше, чем среди невакцинированных. В 1942 г. был издан закон об обязательной вакцинации новорожденных в городских родильных домах, а к 1953 г. – новорожденных в сельских местностях и не инфицированных МБТ детей дошкольного возраста, учащихся. С 1953 г. в СССР вакцинация проводится как обязательное мероприятие [3].

Большим достижением отечественных ученых Е.Н. Лещинской и А.М. Вакенгут было создание

в 1941 г. препарата лиофилизированной сухой вакцины БЦЖ с продолжительным сроком годности (до 6–8 месяцев), которую легко хранить и транспортировать. Она заменила жидкую вакцину со сроком годности 2 недели, и в настоящее время сухая вакцина БЦЖ применяется во всем мире.

Первым методом иммунизации против ТБ в России был энтеральный. С введением в 1961–1962 гг. в Советском Союзе внутрикожного метода повысилась эффективность вакцинации. Данные официальной статистики бывшего СССР свидетельствуют о преимуществе внутрикожного метода введения вакцины перед энтеральным и накожным. При использовании в СССР в 1951–1960 гг. энтерального метода вакцинации и накожного при ревакцинации БЦЖ заболеваемость ТБ детей снизилась в 1,3 раза, а смертность оставалась на том же уровне. В течение следующего 10-летия (1961–1970 гг.), когда был внедрен в практику метод внутрикожного введения вакцины БЦЖ, заболеваемость снизилась в 5 раз, резко уменьшилось число случаев туберкулезного менингита (в 4,8 раза), так как вакцинация БЦЖ блокирует гематогенное распространение туберкулезной инфекции в организме ребенка. Со снижением заболеваемости туберкулезным менингитом, от которого главным образом умирали дети, в 15,8 раза уменьшилась смертность детей от ТБ [7].

В настоящее время представляет интерес позиция ВОЗ в отношении иммунизации против ТБ.

Одной из задач, поставленных ООН в рамках программы «Цели устойчивого развития» (UN Sustainable Development Goals) на 2015–2030 гг., является ликвидация глобальной эпидемии ТБ. Для достижения этой задачи Всемирной организацией здравоохранения была разработала Стратегия «Ликвидировать ТБ» («End TB Strategy») [56]. Вакцинация против ТБ младенцев при рождении является одним из основных компонентов 1-й группы мероприятий Стратегии ВОЗ «Ликвидировать ТБ» [53].

В дорожной карте ВОЗ по борьбе с детским ТБ поставлена цель нулевой смертности от него среди детей [61]. Согласно расчетным данным, высокий глобальный охват (90%) и широкое использование БЦЖ в рамках программ плановой вакцинации младенцев могут предотвращать более 117 000 смертных случаев от ТБ на когорту новорожденных в первые 15 лет жизни [30].

Стратегия иммунопрофилактики в мире определяется прежде всего Расширенной программой иммунизацией (РПИ), разрабатываемой и периодически пересматриваемой ВОЗ [26]. В 1974 г. Всемирной ассамблеей здравоохранения утверждена программа иммунизации, направленная против 6 наиболее опасных распространенных инфекций, включая ТБ. Целью программы является снижение заболеваемости и смертности, обусловленной болезнями, которые можно предупредить иммунизацией, а также обеспечить 100%-ный охват детей вакцинацией против данных болезней. Выбор целевых болезней для РПИ основывается на следующих параметрах: уровень заболеваемости и смертности от конкретных инфекций, представляющих проблему для национального здравоохранения, наличие эффективных и недорогих вакцин и соответствующий возраст (дети первых лет жизни) для вакцинопрофилактики. На сегодняшний день в РПИ предлагается вакцинация против 15 инфекций с сохранением вакцинации против ТБ в рамках национального календаря прививок.

Вакцина БЦЖ – одна из наиболее часто используемых вакцин во всем мире, ее ежегодно получают более 120 млн детей, т.е. не менее 80% детей, в большинстве стран охват вакцинацией БЦЖ детей составляет более 90% (120 стран). К настоящему времени для вакцинации против ТБ использовано более 3 млрд доз вакцины БЦЖ [47].

Вакцина БЦЖ на сегодняшний день является единственной в мире зарегистрированной и разрешенной к применению противотуберкулезной вакциной. Оптимальным способом иммунизации до настоящего времени считают внутрикожную инъекцию БЦЖ, которая требует высокой техники введения и соблюдения дозы, чтобы получить адекватный уровень ответа клеточного звена иммунитета при минимальном числе поствакцинальных осложнений [5].

Согласно требованиям ВОЗ, совершенный прививочный препарат должен обладать максимальной эффективностью и минимальным повреждающим действием. Вакцина БЦЖ полностью соответствует требованиям ВОЗ, предъявляемым к живым вакцинам: достаточно иммуногенна, безопасна, умеренно реактогенна, стабильна, стандартизована по числу микроорганизмов в препарате. По отчетным данным ВОЗ, в странах для производства противотуберкулезной вакцины наиболее часто используются вакцинные штаммы: Russian BCG-I/Bulgaria (применяют около 100 стран), Danish 1331 и Tokyo 172-1 [59].

В нашей стране национальным органом контроля – Государственным научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля медико-биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, контролируется каждая серия противотуберкулезных вакцин по отдельным тестам, а около 10% серий выборочно по всем тестам

(по остаточной вирулентности, специфической безопасности, аллергизирующим и иммуногенным свойствам, защитному действию). Такой строгий контроль обеспечивает высокое качество отечественных вакцин БЦЖ и БЦЖ-М [13].

Установлено, что вакцина БЦЖ не предотвращает инфицирования микобактериями ТБ, не защищает взрослых от легочного ТБ, однако она на 75–86% снижает заболеваемость наиболее опасными клиническими формами ТБ у детей (милиарный ТБ, туберкулезный менингит), связанных с гематогенным распространением микобактерий и в десятки раз снижает смертность от туберкулезного менингита [39, 54].

Нынешние программы вакцинации БЦЖ для младенцев предотвращают около 30 000 случаев туберкулезного менингита в современном мире, при условии высокого охвата детей вакцинацией БЦЖ [54].

Эффективность вакцинации в отношении ТБ легких у детей колеблется от 44 до 99%. Ряд исследователей считает, что этот показатель зависит от применяемой вакцины и возраста вакцинируемых. Так, в случае проведения вакцинации при рождении защита достигает 82%. Среди детей школьного возраста защитный эффект от вакцинации БЦЖ в отношении ТБ легких несколько ниже – 64% [20].

С применением противотуберкулезной вакцинации значительно улучшилась структура клинических форм ТБ у детей и подростков. Течение ТБ у вакцинированных БЦЖ детей протекает более благоприятно по сравнению с невакцинированными детьми, а излечение происходит с полным рассасыванием патологических изменений или с минимальными остаточными проявлениями [16].

В условиях всеобщей вакцинации БЦЖ основными причинами, способствующими развитию туберкулеза являются: массивность инфекции и длительность пребывания ребенка в очаге инфекции с бактериовыделителем, отсутствие профилактических мероприятий в очаге инфекции, снижение естественной резистентности организма в результате перенесенных инфекций, сопутствующей патологии, иммунодефицитных состояний, применения кортикостероидных гормонов и цитостатиков, а также угасание специфического поствакцинального иммунитета [4, 9, 12].

В большинстве стран мира противотуберкулезная вакцинация остается основным мероприятием национальной программы по борьбе с ТБ.

На сегодняшний день в рамках национального календаря профилактических прививок 157 стран проводят вакцинацию БЦЖ при рождении, 23 страны проводят иммунизацию вакциной БЦЖ в группах высокого риска согласно календарю, у 21 страны вакцинация БЦЖ не включена в национальный календарь прививок. За последние 30 лет возрос охват вакцинацией БЦЖ детей. По отчетным данным ВОЗ, в 1985 г. охват вакцинацией БЦЖ в разных странах колебался от 17 до 99%, при этом только у 25,4% стран (30 из 118 стран, представивших отчет) охват составил 90% и выше. В 2018 г. данный показатель охвата вакцинацией определялся у 77,1% стран (у 121 из 157 стран, представивших отчет) [46, 60].

Политика в отношении иммунизации вакциной БЦЖ в разных странах меняется в зависимости от эпидемической ситуации по ТБ. Большинство стран с высоким бременем болезни проводят вакцинацию БЦЖ младенцев в рамках национальной программы, однако в странах, где ТБ стал редкостью, предпочтительной стратегией становится вакцинация детей из групп риска [52, 62].

В 2018 г. Всемирной организацией здравоохранения разработаны рекомендации по проведению иммунизации БЦЖ в странах с учетом эпидемиологической ситуации по ТБ [57]. Стратегия всеобщей вакцинации при рождении предложена ВОЗ для стран и территорий с высокой заболеваемостью ТБ, согласно которой одна доза БЦЖ должна вводиться всем здоровым новорожденным при рождении или как можно раньше после рождения для того, чтобы защитить ребенка до его контакта с инфекцией. Вакцинации подлежат также дети старшего возраста, не привитые при рождении с отрицательной туберкулиновой пробой.

В условиях высокой заболеваемости ТБ, распространения ВИЧ-инфекции и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя вакцинация БЦЖ является наиболее экономически выгодным методом профилактики ТБ. В странах с низкой заболеваемостью ТБ всеобщая вакцинация БЦЖ не является экономически рентабельной [55]. В этих условиях предпочтение отдается стратегии выборочной целенаправленной вакцинации групп высокого риска по ТБ. В некоторых странах с низкой распространенностью ТБ вакцинацию БЦЖ в значительной мере заменили активное выявление случаев заболевания и раннее лечение под наблюдением медицинского персонала. Независимо от эпидемиологической ситуации в стране вакцинация БЦЖ рекомендована невакцинированным туберкулиноотрицательным лицам, лицам из контакта с больными ТБ или подвергавшимся профессиональному риску воздействия инфекции

(например, медицинским и лабораторным работникам, студентам-медикам), заключенным [57].

Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) рекомендует странам рассматривать возможность перехода от всеобщей вакцинации к вакцинации лиц из групп повышенного риска при условиях существования эффективной системы регистрации заболевания, полноценного формирования групп риска по ТБ. Необходим также регулярный анализ эпидемиологической ситуации, опираясь на следующие критерии низкой заболеваемости ТБ [2, 27]:

• среднегодовой показатель регистрируемой заболеваемости легочным ТБ с положительным результатом микроскопии мокроты ниже 5 на 100 000 населения;

• среднегодовой показатель регистрируемой заболеваемости легочным ТБ менее 20 случаев на 100 000 населения;

• среднегодовой показатель регистрируемых случаев туберкулезного менингита среди детей в возрасте до пяти лет ниже 1 на 10 млн населения в течение предыдущих пяти лет;

• среднегодовой риск инфицирования МБТ ниже 0,1%.

Оценка эпидемиологической ситуации в России по данным критериям не позволяет рассматривать вопрос об избирательном, а не массовом подходе к проведению иммунизации вакциной БЦЖ новорожденных. Так, среднегодовой показатель регистрируемой заболеваемости легочным ТБ с положительным результатом микроскопии мазка мокроты в России, по данным 2018 г., составил 13,2 в среднем (с различиями показателя по округам от 9,4 до 22,4) на 100 000 населения. Среднегодовой показатель регистрируемой заболеваемости легочным ТБ – 43,1 (с различиями показателя по округам от 27,7 до 83,5) на 100 000 населения. Среднегодовой риск инфицирования МБТ детей – в среднем 0,5–0,6% (при проведении пробы Манту с 2 ТЕ PPD-Л детям только в возрасте до 8 лет) [18]. В течение последних 5 лет (2014–2018 гг.) ежегодно регистрируется 6–14 случаев туберкулезного менингита (в среднем 10 случаев в год) среди детей в возрасте от 0 до 4 лет. Как правило, это дети не иммунизированные или некачественно иммунизированные вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. Кроме того, практически ежегодно регистрируются случаи туберкулезного менингита у детей в возрасте от 7 до 14 лет [1].

В условиях глобальной эпидемии СПИДа возникла проблема, связанная с определением возможности и безопасности проведения вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных лиц. По данным ряда авторов, у детей, больных ВИЧ-инфекцией, на фоне иммунодефицита риск заболевания ТБ в 50 и более раз выше, чем у детей в общей популяции [10, 33].

С одной стороны, дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, относятся к группе риска по развитию заболевания ТБ и нуждаются в проведении иммунизации против данной инфекции, при этом ВИЧ-инфицированные младенцы относятся также к группе высокого риска по развитию диссеминированных осложнений вакцины БЦЖ в силу снижения иммунитета [22, 32].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ, вакцинация противопоказана детям с синдромами иммунодефицита, в том числе ВИЧ/СПИД. Однако если ВИЧ-инфицированные лица, в том числе дети, получают АРТ, клинически в хорошем состоянии и иммунологически стабильны (CD4 > 25% у детей в возрасте до 5 лет или число CD4 ≥ 200 в возрасте ≥ 5 лет), они должны быть вакцинированы БЦЖ. В то же время в популяциях с высоким распространением ВИЧ-инфекции и повышенным бременем ТБ новорожденные, рожденные женщинами с неизвестным ВИЧ-статусом, а также новорожденные с неизвестным ВИЧ-статусом, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, должны быть вакцинированы, если у них нет клинических признаков, предполагающих ВИЧ-инфекцию. Кроме того, не имеет значения, получает мать антиретровирусную терапию или нет, так как польза от потенциального предотвращения тяжелого ТБ путем вакцинации при рождении перевешивает риски, ассоциируемые с использованием вакцины [57].

Особого обсуждения заслуживает вопрос о ревакцинации БЦЖ. В настоящее время 6 стран продолжают проводить ревакцинацию детям школьного возраста – Россия, Болгария, Казахстан, Таджикистан, Туркмения, Украина [46, 52].

Отношение к ревакцинации БЦЖ разное. ВОЗ не рекомендует проводить ревакцинацию, так как ряд проведенных исследований не выявил значительной дополнительной защиты от ТБ – эффективность ревакцинации составила от 0 до 19% [21, 24, 25, 35, 50]. При этом в ряде случаев не упоминается методология исследований, не рассматриваются эпидемиологические условия, не учитываются факторы, отрицательно влияющие на результаты исследования: случаи ВИЧ-ассоциированного ТБ в группе ревакцинированных БЦЖ, распространенность и сенсибилизация популяции нетуберкулезными микобактериями окружающей среды. Кроме того, имеют

значение проведение исследования без учета результатов туберкулинового теста, необъективная оценка эффективности исследования, так как выявление случаев ТБ проводится на основании пассивного наблюдения, не оцениваются клинические формы ТБ у ревакцинированных и не ревакцинированных пациентов.

С учетом того, что рандомизированные исследования, оценивающие защиту вакцины БЦЖ от ТБ, дают весьма различные результаты, Mangtani P. et al. (2014) изучили дизайн 24 исследований по эффективности первичной вакцинации БЦЖ против легочного, милиарного ТБ и туберкулезного менингита путем проведения систематического обзора, метаанализа и метарегрессии. Авторы показали, что эффективность иммунизации против туберкулеза не зависела от применяемого штамма БЦЖ, а была связана с 2 параметрами: предшествующее инфицирование МБТ прививаемых или же сенсибилизация прививаемых нетуберкулезными микобактериями окружающей среды, общие антигены которых способны блокировать репликацию БЦЖ в организме. Защита оказалась наибольшей у туберкулиноотрицательных детей (RR, 0,26; 95% ДИ: 0,18–0,37) и младенцев (RR, 0,41; 95% ДИ: 0,29–0,58). Защита была слабее у детей, не подвергавшихся строгому тестированию при помощи туберкулиновой пробы (RR, 0,59; 95% ДИ: 0,35–1,01), и пожилых людей, которые также строго или не строго тестировались (RR, 0,88; 95% ДИ: 0,59–1,31 и RR, 0,81; 95% ДИ: 0,55–1,22 соответственно). Защита была выше в испытаниях дальше от экватора, где экологические микобактерии встречаются реже [40].

Два крупномасштабных кластерно-рандомизированных контролируемых исследования, проведенные в Бразилии в 1996–1998 гг., с последующим наблюдением в течение 9 лет, и в Малави в 1986–1989 гг. с оценкой ближайших и отдаленных результатов исследования через 5 лет (в 1995 г.), не показали защитного эффекта от ревакцинации [34, 48].

Между тем ни в одном из этих исследований, согласно дизайну, до проведения ревакцинации не были (или не в полном объеме) проведены пробы на наличие инфицирования МБТ или сенсибилизации нетуберкулезными МБ (NTMb), не определен ВИЧ-статус исследуемых, не проведен скрининг для исключения локальной формы ТБ у прививаемых [23, 45].

В исследовании, проведенном в двух бразильских городах, в котором участвовало более 200 000 детей в возрасте от 7 до 14 лет, первоначально вакцинированных БЦЖ при рождении, а затем ревакцинированных БЦЖ в школьном возрасте, эффективность иммунизации составила 9% (95% ДИ: 16–29) после 0–5 лет наблюдения, на основании чего делается вывод о нецелесообразности проведения ревакцинации школьникам в силу ее неэффективности против всех форм ТБ. При этом в г. Манаусе (город с высоким уровнем распространенности инфицирования микобактериями окружающей среды) эффективность ревакцинации составила 0%, а в г. Сальвадоре (с низким уровнем распространенности микобактерий окружающей среды) – 11%. По результатам исследования, авторы сделали интересное заключение о том, что ревакцинация БЦЖ обеспечивает более высокую эффективность при низкой распространенности нетуберкулезных микобактерий [24, 47].

Второе двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности ревакцинации БЦЖ с участием более 46 000 участников всех возрастов в Малави, где, согласно предыдущим исследованиям, первичная вакцинация БЦЖ не оказала защитного эффекта, показало, что частота подтвержденного туберкулеза легких была выше в группе ревакцинированных БЦЖ по сравнению с плацебо (IRR 1,74; 95% ДИ 1,00–3,03). Однако вряд ли можно на основании этих результатов делать заключение о неэффективности ревакцинации, так как сами авторы свидетельствуют о том, что в группе ревакцинированных БЦЖ был избыток ВИЧ-ассоциированного ТБ [34].

Большое ретроспективное когортное исследование в Финляндии, в котором анализировался риск заболевания ТБ до и в течение 6 лет (1990–1995 гг.) после прекращения программной ревакцинации детей школьного возраста с отрицательным результатом туберкулинового теста, не показал пользы от ревакцинации. Авторы сделали вывод, что в условиях низкой заболеваемости ТБ ревакцинация не оказывает существенного влияния на эпидемиологические показатели [51].

Есть работы, в которых представлено другое мнение. Так, указывается, что первичная вакцинация младенцев БЦЖ обеспечивает последовательную длительную защиту в течение 10 и более лет, следовательно, существует потенциальная потребность в ревакцинации БЦЖ, которая может быть эффективной среди подростков с отрицательными результатами туберкулинового теста [20, 28, 40, 43].

Некоторые зарубежные авторы считают, что нельзя оценить экономическую рентабельность ревакцинации БЦЖ из-за недостаточности доказательств ее эффективности [28]. Между тем

рандомизированное исследование, проведенное бразильскими учеными по изучению экономической эффективности вакцинации БЦЖ у детей в возрасте 7–14 лет, на основании сравнения стоимости вакцинации для предотвращения одного случая туберкулеза со средней стоимостью лечения одного случая ТБ показало, что вакцинация детей школьного возраста может быть экономически эффективной в условиях высокой заболеваемости ТБ, так как средняя стоимость лечения одного больного ТБ выше, чем стоимость вакцинации 381 ребенка [44].

С учетом неоднозначных результатов исследований по эффективности ревакцинации БЦЖ детей, давности опубликованных систематических обзоров, а также важности объективной оценки имеющихся данных назрела необходимость в проведении систематического обзора по влиянию ревакцинации БЦЖ на защиту от туберкулезной инфекции и заболевания ТБ. Запланированный зарубежными авторами систематический обзор был зарегистрирован в Международном перспективном регистре систематических обзоров (PROSPERO) в августе 2018 г. (регистрационный номер: CRD42018105916). Стратегия поиска литературы должна была быть завершена в феврале 2019 г. Для метаанализа планировалось включение более 10 исследований с последующим анализом и публикацией результатов [38].

Первые масштабные исследования советских ученых по эффективности ревакцинации против ТБ, проведенные в 70-е гг. прошлого столетия (в период спада эпидемии ТБ), показали достоверные различия по заболеваемости в группах детей и подростков, ревакцинированных БЦЖ (54 465 чел.), и без ревакцинации (14 076 чел.). Заболеваемость ТБ детей и подростков, не ревакцинированных БЦЖ внутрикожным методом, на 58% была выше заболеваемости ревакцинированных. Наиболее выраженная эффективность ревакцинации отмечена у детей до 14-летнего возраста, которая способствовала снижению заболеваемости ТБ в этой возрастной группе на 65,3% [8].

По данным докторской диссертации В.А. Аксеновой (1993 г.), отмена ревакцинации в 7 и 12-летнем возрасте в Московской области в течение 5 лет, с 1987 по 1991 г., показала, что в территориях с благополучной эпидемической ситуацией по ТБ рост заболеваемости маловероятен. При этом характер клинических форм ТБ у детей школьного возраста не зависел от кратности и качества ревакцинации, ТБ имел благоприятное течение с преобладанием в 80% малых неосложненных форм. Комментируя это исследование, следует подчеркнуть, что результаты, полученные на территории с благополучной эпидемической ситуацией, могут быть применены в аналогичных территориях, но не на все территории Российской Федерации, имеющие разную эпидемическую ситуацию, в том числе неблагополучную.

Представляет интерес работа ученых из Республики Беларусь. Высокая инфицированность подростков к моменту проведения ревакцинации послужила основанием для ее отмены в 14-летнем возрасте (в 1999 г.), что сопровождалось увеличением заболеваемости подростков через 6 лет на 51% с достоверным ростом первичных форм заболевания, с тяжелым клиническим течением ТБ и увеличением (в 1,7 раза) показателя первичного инфицирования у заболевших подростков. Возвращение в национальный календарь прививок селективной ревакцинации БЦЖ в возрасте 14 лет способствовало снижению заболеваемости ТБ подростков в течение последующих 3 лет наблюдения (2006–2008 гг.) на 35,2% (с 19,9 до 10,8 на 100 000 населения) за счет достоверного уменьшения форм первичного ТБ [11].

В 2012 г. опубликованы данные о том, что у детей, ревакцинированных БЦЖ, шанс развития прогрессирующего течения ТБ почти в 1,5 раза ниже по сравнению с пациентами с одной вакцинацией БЦЖ при рождении [17]. В 2013 г. опубликована работа, авторы которой на основании корреляционного анализа выявили наличие сильной обратной связи между заболеваемостью ТБ детей до 16 лет и объемом проведенных профилактических прививок (вакцинации и ревакцинации), отмечен высокий коэффициент корреляции – 0,73. Индекс эпидемиологической эффективности иммунизации в данной возрастной группе составил 2,4, коэффициент защищенности – 58,3% [14].

На сегодняшний день, в условиях распространения ВИЧ-инфекции, мультирезистентного ТБ, появления новых сведений о нетуберкулезных микобактериях, изменений в проведении кожных иммунологических тестов детям, необходимы многоцентровые, длительные (3–5 лет) исследования в нашей стране. Эти исследования позволят оценить реальную инфицированность детского населения и значимость ревакцинации БЦЖ в современной эпидемиологической ситуации с учетом разного уровня заболеваемости ТБ в территориях Российской Федерации. Без проведения таких исследований отмена ревакцинации БЦЖ в России, по нашему мнению, не может быть рекомендована.

Вряд ли правильно экстраполировать результаты научных исследований, которые проводились в нашей стране более 30 лет назад, и тем более результаты исследований зарубежных ученых, которые проводились в иных эпидемиологических условиях и без четкого дизайна многоцентрового исследования, позволяющего сделать достоверные выводы.

За последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в разработке противотуберкулезных вакцин, произошло резкое увеличение числа противотуберкулезных вакцин-кандидатов, проходящих оценку в научных лабораториях и участвующих в клинических испытаниях. Однако ни одна вакцина на данный момент не продемонстрировала улучшенной защитной эффективности у людей по сравнению с существующей вакциной БЦЖ [29, 36, 58]. Ученые во всем мире работают над созданием вакцин против ТБ нового поколения, которые смогли бы дополнить действие вакцины БЦЖ, что не отрицает необходимости ревакцинации в настоящее время. В последнем документе ВОЗ (2020 г.) указано, что ревакцинация БЦЖ не входит в рекомендации, несмотря на положительные результаты, полученные недавно в ходе II фазы клинического исследования [15, 42].

Известно также, что БЦЖ обеспечивает защиту не только от ТБ, но и от других патогенов и заболеваний, не связанных с ТБ, оказывая так называемый неспецифический эффект. Поэтому неудивительно, что вакцинация БЦЖ защищает от проказы и тяжелых форм язвы Бурули, вызываемых *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium ulcerans* соответственно. Было также установлено, что вакцинация БЦЖ снижает смертность от всех причин у младенцев. Обучение врожденного иммунитета считается основным механизмом, лежащим в основе неспецифического защитного действия вакцины БЦЖ [15, 57]. В этой связи представляют интерес для дальнейшего изучения первые публикации зарубежных авторов о том, что в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 показатели заболеваемости и смертности от COVID-19 коррелируют с политикой иммунизации БЦЖ в разных странах [30, 41]. Авторами показано, что заболеваемость COVID-19 в странах, проводящих вакцинацию БЦЖ, составила 38,4 на 1 млн населения, в то время как в странах при отсутствии программы вакцинации – 358,4 на 1 млн, смертность – 4,28 на 1 млн и 40 на 1 млн населения соответственно; общий коэффициент летальности составил 0,13% и 0,33% соответственно. Страны, в которых бустерная инъекция БЦЖ была сделана 7–14 лет спустя, имели не лучшие результаты, чем те, в которых была сделана только одна прививка. Авторы делают вывод о том, что в ожидании вакцины, специфичной для коронавируса, использование существующей, доступной и безопасной вакцины, такой как БЦЖ, для повышения иммунитета хозяина может представлять собой важный инструмент борьбы с коронавирусом, что требует дополнительного изучения [31].

Вакцинация БЦЖ существует уже 100 лет, свою состоятельность она доказала спасением многих жизней. Однако самая древняя инфекция продолжает оставаться одной из самых опасных на земле и ставит перед учеными новые вопросы, решение которых требует проведения научных исследований с учетом эпидемической ситуации, социальных проблем, медико-биологических факторов риска ТБ, опыта работы с этой инфекцией в конкретной стране. В этой связи представляет интерес мнение и опыт читателей журнала, дискуссия и публикация статей на его страницах по вопросам иммунизации вакциной БЦЖ, в том числе о ревакцинации детей в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И.* Эпидемиология туберкулеза у детей // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2019. – № 1. – С. 8–43. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002
2. Вакцина БЦЖ. Документ по позиции ВОЗ, 2008. [интернет]. https://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf (Ссылка активна на 18.06.2020 г.)
3. *Ефимова А.А.* Специфическая профилактика туберкулеза у детей. 1968. – М.: Медицина. – 339 с.
4. *Корнева Н.В., Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф.* Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. – Т. 94. – № 6. – С. 14–19, https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-14-19
5. *Леви Д.Т., Александрова Н.В.* Вакцинопрофилактика туберкулеза // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015. – № 2. – С. 4–8.
6. *Медуницын Н.В., Саардак А.М.* Вакцины нужны людям. В кн.: Нужны ли людям вакцины? Под ред. Н.В. Медуницына. 2006. – М.: ООО «Компания БОРГЕС». – С. 9–15.
7. *Митинская Л.А.* 80 лет применения вакцины БЦЖ // *Проблемы туберкулеза*. 2001. – № 1. – С. 51–53.
8. *Митинская Л.А.* Противотуберкулезная ревакцинация БЦЖ. 1975. – М.: Медицина. – 152 с.
9. *Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Подкопаева Т.Г., Пузырева Л.В., Турица А.А.* Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы) // *Жизнь*

без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 92–95.
10. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. – Т. 95. – № 3. – С. 13–19. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19
11. *Позднякова А.С., Астровко А.П.* Эпидемиологические параллели заболеваемости туберкулезом у взрослых, подростков и детей в Республике Беларусь. *Доклады Национальной академии наук Беларуси.* 2009. – Т. 53. – № 2. – С. 80–84.
12. *Санталова Г.В., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бадаева Д.С., Бородулин Б.Е., Гасилина Е.С.* Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых // *Туберкулез и болезни легких*. 2019. – Т. 97. – № 2. – С. 50–55. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55
13. Специфическая профилактика. В кн.: Фтизиатрия: национальное руководство. Под ред. М.И. Перельмана. 2007. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – С. 478–485.
14. *Трофимов Д.М., Ершов А.Е., Никифорова А.Н., Сенчихин П.В., Аксенова В.А., Фельдблюм И.В., Меньшикова М.Г.* Оценка профилактической эффективности и безопасности вакцин БЦЖ и БЦЖ-М у детей и подростков до 18 лет // *Туберкулез и болезни легких.* 2013. – Т. 90. – № 6. – С. 91–92.
15. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2020. – 38 с. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. Туберкулез у детей. Под ред. Л.А. Митинской. 2004. – М.: Кудесники. – 232 с.
17. *Чугаев Ю.П., Тюлькова Т.Е., Козлова О.Ф., Козлова А.В.* Особенности проявления туберкулезной инфекции у детей и подростков при наличии ревакцинации // *Туберкулез и болезни легких*. 2012. – Т. 89. – № 1. – С. 14–18.
18. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2018 году. Основные показатели по туберкулезу в России. [Интернет]. https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf (Ссылка активна на 18.06.2020 г.)
19. *Яблокова Т.Б., Писаренко Н.Н., Леви Д.Т., Казачкова Т.Е., Нестеренко Л.А., Озерецковский Н.А., Митинская Л.А., Ефимова А.А., Лицева О.А., Коган Э.С., Жукова Л.Н.* Метод иммунизации против туберкулеза вакциной БЦЖ-М – препаратом с уменьшенной антигенной нагрузкой // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии*. 1987. – № 1. – С. 41–45.
20. *Abubakar I., Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P., Sterne J., Fine P., Smith P., Lipman M., Elliman D., Watson J., Drumright L., Whiting P., Vynnycky E., Rodrigues L.C.* Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*, 2013, vol. 17, no. 37, 390 p. https://doi.org/10.3310/hta17370
21. *Ahmad N.A., Abd Hamid H.A., Sahril N., Mohd Yusoff M.F., Naidu B.M., Aris T.* Bacille Calmette-Guerin (BCG) revaccination: is it beneficial for tuberculosis control? *Scientific Reports*, 2013, no. 2, pp. 1–6. DOI: 10.4172/scientificreports.656
22. *Azzopardi P., Bennett C.M., Graham S.M., Duke T.* Bacille Calmette-Guerin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*., 2009, vol. 13, no. 11, pp. 1331–1344.
23. *Barreto M.L., Rodrigues L.C., Cunha S.S., Pereira S., Hijjar M.A., Ichihara M.Y., De Brito S.C., Dourado I.* Design of the Brazilian BCG-REVAC trial against tuberculosis: A large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age. *Controlled Clinical Trials*, 2002, vol. 23, no. 5, pp. 540–553. https://doi.org/10.1016/S0197-2456(02)00216-7
24. *Barreto M.L., Pereira S.M., Pilger D., Cruz A.A., Cunha S.S., Sant'Annae C., Genser B., Rodrigues L.C.* 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, vol. 29, no. 31. pp. 4875–4877. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.023
25. *Barreto M.L., Pilger D., Pereira S.M., Genser B., Cruz A.A., Cunha S.S., Sant'Annae C., Hijjarg M.A., Ichiharaet M.Y., Rodrigues L.C.* Causes of variation in BCG vaccine efficacy: Examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 30, pp. 3759–3764. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.042
26. *Chan M.* Beyond expectations: 40 years of EPI. *Lancet*, 2014, vol. 383. no. 9930, pp. 1697–1698. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60751-0
27. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis: A statement of the IUATLD. *Tubercle*, 1994, vol. 75, no. 3, pp. 179–180. https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90003-5
28. *Dye C.* Making wider use of the world's most widely used vaccine: Bacille Calmette–Guérin revaccination reconsidered. *J. R. Soc. Interface*, 2013, vol. 10, no. 87. https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0365
29. *Fletcher H.A., Schrager L.* TB vaccine development and the End TB Strategy: importance and current status. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2016, vol. 110, no. 4, pp. 212–218. https://doi.org/10.1093/trstmh/trw016
30. *Harris R.C., Dodd P.J., White R.G.* The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality. *BMC Med.*, 2016, vol. 14, no. 138. DOI:10.1186/s12916-016-0685-4
31. *Hegarty P.K., Kamat A., Zafirakis H., DiNardo A.* BCG vaccination may be protective against Covid-19. Preprint, March 2020. DOI: 10.13140/RG.2.2.35948.10880
32. *Hesseling A.C., Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Fine P.E., Godfrey-Faussett P., Beyersa N.* The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*, 2007, vol. 25, no. 1, pp. 14–18. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.020
33. *Hesseling A.C., Cotton M.F., Jennings T., Whitelaw A., Johnson L.F., Eley B., Roux P., Godfrey-Faussett P., Schaaf H.S.* 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, vol. 48, no. 1, pp. 108–114. https://doi.org/10.1086/595012
34. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet*, 1996, vol. 48, no. 9019, pp. 17–24. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)02166-6
35. *Leung C.C., Tam C.M., Chan S.L., Chan-Yeung M., Chan C.K., Chang K.C.* Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, vol. 5, no. 8, pp. 717–723.
36. *Li Z., Zheng C., Terreni M., Tanzi L., Sollogoub M., Zhang Y.* Novel vaccine candidates against tuberculosis. *Curr. Med. Chem*., 2018, vol. 25, pp. 1–2. DOI: 10.2174/0929867326666181126112124
37. *Luca S., Mihaescu T.* History of BCG vaccine. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 53–58.
38. *Mahasha P.W., Ndwandwe D.E., Mavundza E.J., Shey M., Wiysonge C.S.* Systematic review protocol on Bacillus Calmette-Guerin (BCG) revaccination and protection against tuberculosis. *BMJ Open*. 2019, vol. 9, no. 10, p. e027033. DOI:10.1136/bmjopen-2018-027033
39. *Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E.M.* et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Infect. Dis*., 2014, vol. 58, no. 4, pp. 470–480. https://doi.org/10.1093/cid/cit790
40. *Mangtani P., Nguipdop-Djomo P., Keogh R., Sterne J., Abubakar I., Smith P. et al.* The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population-based case-control study. *International Journal* of Epidemiology, 2018, vol. 47, no. 1, pp. 193–201. https://doi.org/10.1093/ije/dyx141
41. *Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y., Gonzalo H. Otazu*. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *MedRxiv,* Preprint. 2020, medrxiv.org. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937
42. *Nemes E., Geldenhuys H., Rozot V., Rutkowski K.T., Ratangee F., Bilek N., Mabwe S. et al.* Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N. Engl. J. Med*., 2018, vol. 379, no. 2, pp. 138–149. DOI:10.1056/NEJMoa1714021
43. *Nguipdop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L.C., Abubakar I., Mangtani P.* Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, no. 16, pp. 219–226.
44. *Pereira S.M., Barreto M.L., Pilger D., Cruz A.A., Sant'-Anna C., Hijjar M.A. et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): A cluster-randomised trial. *Lancet Infect. Dis.*, Elsevier Ltd., 2012, vol. 12, no. 4, pp. 300–306.
45. *Ponnighaus J.M., Fine P.E.M., Bliss L., Gruer P.J.K., Kapira-Mwamondwe B., Msosa E., Rees R.J.W., Clayton D., Pike M.C., Sterne J.A.C., Oxborrow S.M.* The Karonga Prevention Trial: A leprosy and tuberculosis vaccine trial in Northern Malawi - I: Methods of the vaccination phase. *Leprosy Review*, 1993, vol. 64, no. 4, pp. 338–356. DOI: 10.5935/0305-7518.19930039.
46. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections. Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017. [Internet]. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf (Accessed 18.06.2020)
47. Reported estimates of BCG coverage. Geneva, World Health Organization, 2019. [Internet]. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragebcg.html (Accessed 18.06.2020)
48. *Rodrigues L.S., Pereira S.M., Cunha S.S., Genser B., Ichihara M.Yu., de Brito S.C., Hijjar M.A., Dourado I., Cruz A.A., Sant'Anna C., Luiza Bierrenbach A.L., Barreto M.L.* Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*, 2005, no. 366, pp. 1290–1295. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67145-0
49. *Sakula A.* BCG: who were Calmette and Guerin? *Thorax*, 1983, no. 38, pp. 806–812.
50. *Sepulveda R.L., Parcha C., Sorensen R.U.* Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis.*, 1992, vol. 73, no. 6. pp. 372–377. DOI:10.1016/0962-8479(92)90043-J
51. *Tala-HeikkiläM.M., Tuominen J.E., Tala E.O.* Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 1998, vol. 157 (4 Pt 1), pp. 1324–1327. DOI:10.1164/ajrccm.157.4.9706037
52. The BCG world atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices, 2nd edition. 2017. [Internet]. http://www.bcgatlas.org/ (Accessed 18.06.2020)
53. The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, World Health Organization, 2015, 30 p. [Internet]. https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1 (Accessed 18.06.2020)
54. *Trunz B.B., Fine P., Dye C.* Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, vol. 367, no. 9517, pp. 1173–1180. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3
55. *Tu H-A.T., Vu H.D., Rozenbaum M.H., Woerdenbag H.J., Postma M.J.* A review of the literature on the economics of vaccination against TB. *Expert Rev. Vaccines*, 2012, vol. 11, no. 3, pp. 303–317. DOI: 10.1586/erv.11.197.
56. United Nations. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015, 70/1. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. [Internet]. https://sustainabledevelopment.

un.org/post2015/transformingourworld (Accessed 18.06.2020)
57. Weekly Epidemiological Record, 23 February 2018. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018, vol. 93, no. 8, pp. 73–96. [Internet]. https://www.who.int/wer/2018/wer9308/en/ (Accessed 18.06.2020)
58. WHO preferred product characteristics for new tuberculosis vaccines. Geneva, World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273089/WHO-IVB-18.06-eng.pdf?ua=1 (Accessed 18.06.2020)
59. WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. WHO Technical Report Series, 2013, no. 979, pp. 139-185. [Internet]. http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_3.pdf?ua=1 (Accessed 18.06.2020)
60. World Health Organization. Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary. Last updated 15 July 2019. [Internet]. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary (Accessed 18.06.2020)
61. World Health Organization. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva, 2013. [Internet]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89506/9789241506137_eng.pdf;jsessionid=B801069F2B69B876AA7FF2FA9662A3A5?sequence=1 (Accessed 18.06.2020)
62. *Zwerling A., Behr M.A., Verma A., Brewer T.F., Menzies D., Pai M.* The BCG World Atlas: A database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*., 2011, vol. 8, no. 3, p. e1001012. https://doi. org/10.1371/journal.pmed.1001012

REFERENCES

1. *Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I.* Epidemiology of childhood TB. *Current problems of health care and medical statistics*, 2019, no. 1, pp. 8–43. (In Russ.) DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002
2. BCG vaccine. WHO position paper, 2008. (In Russ.) [Internet] https://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf (Accessed 18.06.2020)
3. *Efimova A.A.* Specific prophylaxis of TB in children. Moscow, Meditsina, 1968, 339 p. (In Russ.)
4. *Korneva N.V., Starshinova A.A., Ananyev S.M., Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F.* Prognostic factors for tuberculosis development in children with latent tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 6, pp. 14–19. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-14-19
5. *Levi D.T., Aleksandrova N.V.* Vaccinoprophylaxis of TB. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye*, 2015, no. 2, pp. 4–8. (In Russ.)
6. *Medunitsyn N.V., Saardak A.M.* People need vaccines. In: Do people need vaccines? Ed. by N.V. Medunitsyn. Moscow, Kompaniya BORGES, 2006, pp. 9–15. (In Russ.)
7. *Mitinskaya L.A.* Eighty years of BCG vaccine application. *Problems of Tuberculosis*, 2001, no. 1, pp. 51–53. (In Russ.)
8. *Mitinskaya L.A.* BCG revaccination against tuberculosis. Moscow, Meditsina, 1975, 152 p. (In Russ.)
9. *Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Podkopaeva T.G., Puzyreva L.V., Turitsa A.A.* Factors for TB development in children (a literature review). *Zhizn bez opasnostei. Zdorovye. Profilaktika. Dolgoletiye*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 92–95. (In Russ.)
10. *Nechaeva O.B.* The epidemiological situation of TB among HIV-infected people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13–19. (In Russ.) DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19
11. *Pozdnyakova A.S., Astrovko A.P.* The epidemiological parallels of TB incidence among adults, adolescents, and children in Belarus Republic. *Doklady Natsionalnoi akademii nauk Belarusi*, 2009, vol. 53, no. 2, pp. 80–84. (In Russ.)
12. *Santalova G.V., Borodulina E.A., Kudlai D.A., Badaeva D.S., Borodulin B.E., Gasilina E.S.* Rheumatic diseases and tuberculous infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 2, pp. 50–55. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55
13. Specific prophylaxis. In: Phthisiology: national guidelines. Ed. by M.I. Perelman. Moscow, GEOTAR-Media, 2007, pp. 478–485. (In Russ.)
14. *Trofimov D.M., Ershov A.E., Nikiforova A.N., Senchikhin P.V., Aksenova V.A., Feldblyum I.V., Menshikova M.G.* The assessment of preventive effectiveness and safety of BCG and BCG-M vaccines in children and adolescents under 18 years. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 6, pp. 91–92. (In Russ.)
15. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region: expert opinion. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2020, 38 p. (In Russ.) License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. Tuberculosis in children. Ed. by L.A. Mitinskaya. Moscow, Kudesniki, 2004, 232 p. (In Russ.)
17. *Chugaev Yu.P., Tyulkova T.E., Kozlova O.F., Kozlova A.V.* The peculiarities of TB infection manifestations in revaccinated children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 1, pp. 14–18. (In Russ.)
18. The epidemic situation of TB in the Russian Federation in 2018. The main TB rates in Russia. (In Russ.) [Internet] https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf (Accessed 18.06.2020)
19. *Yablokova T.B., Pisarenko N.N., Levi D.T., Kazachkova T.E., Nesterenko L.A., Ozeretskovsky N.A., Mitinskaya L.A., Efimova A.A., Litseva O.A., Kogan E.S., Zhukova L.N.* The method of immunization against tuberculosis using BCG-M vaccine – a preparation with reduced antigenic load. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*, 1987, no. 1, pp. 41–45. (In Russ.)
20. *Abubakar I., Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P., Sterne J., Fine P., Smith P., Lipman M., Elliman D., Watson J., Drumright L., Whiting P., Vynnycky E., Rodrigues L.C.* Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*,

2013, vol. 17, no. 37, 390 p. https://doi.org/10.3310/hta17370
21. *Ahmad N.A., Abd Hamid H.A., Sahril N., Mohd Yusoff M.F., Naidu B.M., Aris T.* Bacille Calmette-Guerin (BCG) revaccination: is it beneficial for tuberculosis control? *Scientific Reports*, 2013, no. 2, pp.1–6. DOI: 10.4172/scientificreports.656
22. *Azzopardi P., Bennett C.M., Graham S.M., Duke T.* Bacille Calmette-Guerin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*., 2009, vol. 13, no. 11, pp. 1331–1344.
23. *Barreto M.L., Rodrigues L.C., Cunha S.S., Pereira S., Hijjar M.A., Ichihara M.Y., De Brito S.C., Dourado I.* Design of the Brazilian BCG-REVAC trial against tuberculosis: A large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age. *Controlled Clinical Trials*, 2002, vol. 23, no. 5, pp. 540–553. https://doi.org/10.1016/S0197-2456(02)00216-7
24. *Barreto M.L., Pereira S.M., Pilger D., Cruz A.A., Cunha S.S., Sant'Annae C., Genser B., Rodrigues L.C.* 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, vol. 29, no. 31. pp. 4875–4877. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.023
25. *Barreto M.L., Pilger D., Pereira S.M., Genser B., Cruz A.A., Cunha S.S., Sant'Annae C., Hijjarg M.A., Ichiharaet M.Y., Rodrigues L.C.* Causes of variation in BCG vaccine efficacy: Examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 30, pp. 3759–3764. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.042
26. *Chan M.* Beyond expectations: 40 years of EPI. *Lancet*, 2014, vol. 383. no. 9930, pp. 1697–1698. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60751-0
27. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis: A statement of the IUATLD. *Tubercle*, 1994, vol. 75, no. 3, pp. 179–180. https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90003-5
28. *Dye C.* Making wider use of the world's most widely used vaccine: Bacille Calmette–Guérin revaccination reconsidered. *J. R. Soc. Interface*, 2013, vol. 10, no. 87, https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0365
29. *Fletcher H.A., Schrager L.* TB vaccine development and the End TB Strategy: importance and current status. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2016, vol. 110, no. 4, pp. 212–218. https://doi.org/10.1093/trstmh/trw016
30. *Harris R.C., Dodd P.J., White R.G.* The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality. *BMC Med.,* 2016, vol. 14, no. 138. DOI:10.1186/s12916-016-0685-4
31. *Hegarty P.K., Kamat A., Zafirakis H., DiNardo A.* BCG vaccination may be protective against Covid-19. Preprint, March 2020. DOI: 10.13140/RG.2.2.35948.10880
32. *Hesseling A.C., Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Fine P.E., Godfrey-Faussett P., Beyersa N.* The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*, 2007, vol. 25, no. 1,pp. 14–18.https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.020
33. *Hesseling A.C., Cotton M.F., Jennings T., Whitelaw A., Johnson L.F., Eley B., Roux P., Godfrey-Faussett P., Schaaf H.S.* 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, vol. 48, no. 1, pp. 108–114. https://doi.org/10.1086/595012
34. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet*, 1996, vol. 48, no. 9019, pp. 17–24. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)02166-6
35. *Leung C.C., Tam C.M., Chan S.L., Chan-Yeung M., Chan C.K., Chang K.C.* Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, vol. 5, no. 8, pp. 717–723.
36. *Li Z., Zheng C., Terreni M., Tanzi L., Sollogoub M., Zhang Y.* Novel vaccine candidates against tuberculosis. *Curr. Med. Chem*., 2018, vol. 25, pp. 1–2. DOI: 10.2174/0929867326666181126112124
37. *Luca S., Mihaescu T.* History of BCG vaccine. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 53–58.
38. *Mahasha P.W., Ndwandwe D.E., Mavundza E.J., Shey M., Wiysonge C.S.* Systematic review protocol on Bacillus Calmette-Guerin (BCG) revaccination and protection against tuberculosis. *BMJ Open*. 2019, vol. 9, no. 10, p. e027033. DOI:10.1136/bmjopen-2018-027033
39. *Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E.M.* et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Infect. Dis*., 2014, vol. 58, no. 4, pp. 470–480. https://doi.org/10.1093/cid/cit790
40. *Mangtani P., Nguipdop-Djomo P., Keogh R., Sterne J., Abubakar I., Smith P. et al.* The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population-based case–control study. *International Journal of Epidemiology*, 2018, vol. 47, no. 1, pp. 193–201. https://doi.org/10.1093/ije/dyx141
41. *Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y., Gonzalo H. Otazu*. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *MedRxiv,* Preprint. 2020, medrxiv.org. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937
42. *Nemes E., Geldenhuys H., Rozot V., Rutkowski K.T., Ratangee F., Bilek N., Mabwe S. et al.* Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N. Engl. J. Med*., 2018, vol. 379, no. 2, pp.138–149. DOI:10.1056/NEJMoa1714021
43. *Nguipdop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L.C., Abubakar I., Mangtani P.* Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect. Dis*., 2016, no. 16, pp.219–226.

44. *Pereira S.M., Barreto M.L., Pilger D., Cruz A.A., Sant'Anna C., Hijjar M.A. et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): A cluster-randomised trial. *Lancet Infect. Dis.,* Elsevier Ltd., 2012, vol. 12, no. 4, pp. 300–306.
45. *Ponnighaus J.M., Fine P.E.M., Bliss L., Gruer P.J.K., Kapira-Mwamondwe B., Msosa E., Rees R.J.W., Clayton D., Pike M.C., Sterne J.A.C., Oxborrow S.M.* The Karonga Prevention Trial: A leprosy and tuberculosis vaccine trial in Northern Malawi - I: Methods of the vaccination phase. *Leprosy Review*, 1993, vol. 64, no. 4, pp. 338–356. DOI: 10.5935/0305-7518.19930039.
46. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections. Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017. [Internet]. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf (Accessed 18.06.2020)
47. Reported estimates of BCG coverage. Geneva, World Health Organization, 2019. [Internet]. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragebcg.html (Accessed 18.06.2020)
48. *Rodrigues L.S., Pereira S.M., Cunha S.S., Genser B., Ichihara M.Yu., de Brito S.C., Hijjar M.A., Dourado I., Cruz A.A., Sant'Anna C., Luiza Bierrenbach A.L., Barreto M.L.* Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*, 2005, no. 366, pp. 1290–1295. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67145-0
49. *Sakula A.* BCG: who were Calmette and Guerin? *Thorax*, 1983, no. 38, pp. 806–812.
50. *Sepulveda R.L., Parcha C., Sorensen R.U.* Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis.*, 1992, vol. 73, no. 6. pp. 372–377. DOI:10.1016/0962-8479(92)90043-J
51. *Tala-Heikkilä M.M., Tuominen J.E., Tala E.O.* Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, vol. 157 (4 Pt 1), pp. 1324-1327. DOI:10.1164/ajrccm.157.4.9706037
52. The BCG world atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices, 2nd edition. 2017. [Internet]. http://www.bcgatlas.org/ (Accessed 18.06.2020)
53. The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, World Health Organization, 2015, 30 p. [Internet]. https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1 (Accessed 18.06.2020)
54. *Trunz B.B., Fine P., Dye C.* Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, vol. 367, no. 9517, pp. 1173–1180. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3
55. *Tu H-A.T., Vu H.D., Rozenbaum M.H., Woerdenbag H.J., Postma M.J.* A review of the literature on the economics of vaccination against TB. *Expert Rev. Vaccines*, 2012, vol. 11, no. 3, pp. 303–317. DOI: 10.1586/erv.11.197.
56. United Nations. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015, 70/1. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. [Internet]. https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld (Accessed 18.06.2020)
57. Weekly Epidemiological Record, 23 February 2018. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018, vol. 93, no. 8, pp. 73–96. [Internet]. https://www.who.int/wer/2018/wer9308/en/ (Accessed 18.06.2020)
58. WHO preferred product characteristics for new tuberculosis vaccines. Geneva, World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273089/WHO-IVB-18.06-eng.pdf?ua=1 (Accessed 18.06.2020)
59. WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. WHO Technical Report Series, 2013, no. 979, pp. 139–185. [Internet]. http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_3.pdf?ua=1 (Accessed 18.06.2020)
60. World Health Organization. Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary. Last updated 15 July 2019. [Internet]. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary (Accessed 18.06.2020)
61. World Health Organization. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva, 2013. [Internet]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89506/9789241506137_eng.pdf;jsessionid=B801069F2B69B876AA7FF2FA9662A3A5?sequence=1 (Accessed 18.06.2020)
62. *Zwerling A., Behr M.A., Verma A., Brewer T.F., Menzies D., Pai M.* The BCG World Atlas: A database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med.*, 2011, vol. 8, no. 3, p. e1001012. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001012

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Овсянкина Елена Сергеевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, зав. детско-подростковым отделом
Тел.: +7 (499) 785-90-05
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Юхименко Наталья Валентиновна – д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – д.м.н., профессор, директор
Тел.: +7 (499) 785-90-19
E-mail: cniit@ctri.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
г. Москва, Яузская аллея, д. 2
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Губкина Марина Федоровна – д.м.н., главный научный сотрудник детско-подросткового отдела, профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Elena S. Ovsyankina, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher, Head of Child and Adolescent Department
Tel.: +7 (499) 785-90-05
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Natalia V. Yukhimenko, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Child and Adolescent Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Child and Adolescent Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Atadzhan E. Ergeshov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director
Tel.: +7 (499) 785-90-19
E-mail: cniit@ctri.ru

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia

Marina F. Gubkina, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher, Child and Adolescent Department; Professor, Phthisiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 2, с. 19–30

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

© 2021 г. Стрельцов В.В., Харитонова Н.Ю., Багдасарян Т.Р.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

Поступила 06.10.2020

В обзоре рассмотрены психологические аспекты терапевтического взаимодействия во фтизиатрическом стационаре, значимые для повышения эффективности лечебного процесса. Позитивное и стабильное эмоциональное состояние пациентов обеспечивается реалистичным представлением о заболевании, прагматичным отношением к лечебному процессу и эмпатичным взаимодействием с помогающими специалистами. В материале представлены наиболее важные навыки и психологические компетенции лечащего врача-фтизиатра и клинического психолога, которые необходимы для снижения стрессовой нагрузки на пациентов и оптимизации их эмоционального состояния в период лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, терапевтическое общение, интенсификация лечения, психологические компетенции специалистов.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 0515-2019-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

DOI: 10.7868/S2587667821020023

PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF EFFECTIVE THERAPEUTIC INTERACTION IN A TB HOSPITAL

Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 06.10.2020

The article discusses psychological aspects of therapeutic interaction in a TB hospital, which are significant for increasing effectiveness of treatment process. Patients' positive and stable emotional state is ensured by a realistic view of the disease, a pragmatic attitude to treatment process and empathic interaction with attending specialists. The article describes the most important skills and psychological competencies of an attending phthisiatrician and a clinical psychologist, which are necessary to reduce stress load in patients and optimize their emotional state during treatment.

Keywords: pulmonary TB, therapeutic communication, intensification of treatment, psychological competence of specialists.

The article was prepared under research topic No. 0515-2019-0020: "Modern approaches to diagnosis, epidemiology and management of drug-resistant pulmonary TB, including HIV- and diabetes mellitus-associated TB".

ВВЕДЕНИЕ

Результаты тяжелого и дорогостоящего лечения могут быть сведены к нулю, если в его ходе не учитываются психологические факторы, являющиеся значимым компонентом биопсихосоциальной модели заболеваний [31, 18]. Целесообразность оказания специализированной психологической помощи пациентам соматического профиля в настоящее время не вызывает сомнений [16, 23]. Между тем отмечается, что в целом к дендрологическим сторонам врачевания интерес недостаточен. В литературе по деонтологии превалирует изложение абстрактной,

идеалистической стороны дела при недостатке научной и прикладной составляющей [29]. В российских программах профессиональной подготовки врачей и среднего медицинского персонала не уделяется достаточного внимания обучению таким навыкам профессионального общения, как техника активного слушания, приемы оказания эмоциональной поддержки пациенту и конструктивного преодоления сопротивления собеседника, умение эффективно предоставлять необходимую информацию при ограниченном использовании в беседе профессиональной лексики и др. [29, 30].

Во фтизиатрии необходимость внимания к психологическим аспектам лечебного процесса весьма актуальна [12]. На фоне распространения лекарственной устойчивости возбудителя и увеличения сроков лечения эффективность реабилитации пациентов все более зависит не только от правильно организованного комплекса лечебных мероприятий (медикаментозная терапия, хирургические вмешательства, коллапсотерапия и т.д.), но и от гуманитарного компонента терапии [15, 17, 24]. Умение врача профессионально выстраивать процесс общения с пациентом, гармонично с ним взаимодействовать переходит из категории желательных личностных черт специалиста в разряд его рабочих навыков [29].

При подобном подходе к терапевтическому взаимодействию опредмечивается крайне важный в реалиях современного здравоохранения переход от патерналистской к партнерской модели взаимодействия в системе «врач – больной». Напомним, что патерналистская модель (от лат. *paternus* – отцовский) основана на авторитарной роли врача и на пассивном, зависимом положении пациента. Врач принимает все решения по стратегии и тактике лечебно-диагностического процесса, и он же несет всю полноту ответственности за результат лечения. Автономия больного сводится к большей или меньшей степени его согласия с врачебным усмотрением [9, 29]. В формате патерналистской модели сокращение психологической дистанции и установление неформальных, доверительных отношений между врачом и пациентом не приветствуются и могут трактоваться как нарушение профессиональной этики со стороны специалиста [3].

В партнерской модели врач и больной имеют равные права в принятии решений относительно лечения. За пациентом сохраняется свобода распоряжаться своей судьбой, и врач является советчиком, снабжающим больного необходимой информацией о причинах и проявлениях заболевания, современных методах лечения, рисках и преимуществах того или иного медицинского вмешательства. Ценность автономии пациента признается настолько высокой, что благодеяние врача вопреки воле и желанию больного считается недопустимым. В партнерской модели на передний план выходит умение врача наладить с пациентом личностный контакт, способность учитывать его мнение [27].

Успешное терапевтическое взаимодействие представляет собой сложный динамический клинико-психологический феномен, включающий в себя сенсорно-эмоциональный, логический и поведенческий компоненты, которые гарантируют готовность пациента к сотрудничеству с врачом за счет обеспечения как внешних (медико-социальных), так и внутренних (психологических) условий [20]. Динамичность данного феномена обусловлена подвижностью как психологического состояния пациента, так и его внутренней картины болезни – отношения к заболеванию и лечащему врачу. Представляется необходимым, чтобы в терапевтической практике подлежали осмыслению и учету такие пациент-зависимые переменные успешности реабилитации больных туберкулезом (ТБ), как качество психологического контакта между участниками лечебного процесса, фоновое психоэмоциональное состояние пациентов, уровень стрессовой нагрузки на них в условиях стационара, поскольку эти переменные имеют непосредственное отношение к приверженности пациентов лечению [5, 8, 14, 25, 33].

Терминологически феномен взаимодействия участников лечебного процесса отражается в нескольких понятиях, которые зачастую употребляются как тождественные: «комплаенс» (compliance, соблюдение) обозначает правильность выполнения рекомендаций врача; «приверженность» (adherence, привязанность) отражает степень и стойкость заинтересованности в прохождении лечения; «согласие» (concordance, соответствие) – редкий термин, который наиболее часто используется в здравоохранении Великобритании и обозначает партнерство между врачом и пациентом в принятии терапевтического решения [38]. Общеупотребительным являются первые два термина данного понятийного дискурса, поэтому следует оговорить, что для формирования приверженности и комплаентности пациента необходимо делать акцент на задачах, возможностях и перспективах терапевтического взаимодействия, основанного на чувстве «согласия» между пациентом и врачом, их обоюдном стремлении поддерживать отношения сотрудничества, разделяя ответственность за результаты лечения и возможные риски [11].

Психологическое принятие врача не только как авторитетного специалиста, но и как эмоционально значимого человека обеспечивает пациенту возможность откровенного и поддерживающего общения в трудной для него жизненной ситуации заболевания. К основным причинам снижения комплаентности пациентов, как правило, относят внешние факторы: побочные эффекты приема препаратов, слишком сложные схемы терапии, высокую стоимость лекарств и т.д. [19]. Однако воздействие указанных аспектов на лечебный процесс и формирование негативного отношения больного к лечению (нонкомплаентность) в значительной степени модулируется характером сложившихся взаимоотношений пациента с помогающими специалистами, поскольку качество терапевтических отношений оказывает непосредственное влияние на характер внутренней картины болезни пациента. Так, формирование высокой комплаентности затруднено у пациентов с тревожно-мнительными чертами личности и склонностью к преувеличению тяжести болезни (гипернозогнозия): точное выполнение предписаний возможно для них только при условии уверенности в профессионализме врача, доверии к нему [11, 36]. Не менее сложно формируется комплаенс и при противоположном типе внутренней картины болезни – с недооценкой тяжести или полным отрицанием болезни (гипонозогнозия, анозогнозия). Однако в обоих случаях задача более реалистичного отношения к болезни успешнее решается при неформальном, позитивном контакте между больным и специалистом.

Положительный эффект подобного контакта подкрепляет стремление больного активно содействовать успеху лечения и создает условия для прохождения курса лечения с менее выраженными побочными эффектами химиотерапии. Установлено, что при длительной неудовлетворенности человека в важнейших сферах жизни – материальной, профессиональной и сфере отношений, нарастает его чувствительность к стрессорам в сфере самочувствия. При этом усугубляется острота субъективного восприятия проявлений общего недомогания и даже незначительного физического дискомфорта [10]. Дефицит удовлетворенности в указанных сферах жизни у больных ТБ, проходящих длительное лечение в стационаре, в клинической практике нередко является причиной субъективной непереносимости химиотерапевтических препаратов на фоне объективно удовлетворительной переносимости по данным лабораторных исследований. Наблюдения показывают, что больные ТБ с более спокойным и стабильным психоэмоциональным состоянием переносят курс химиотерапии легче. Данный факт может быть связан с общим снижением интенсивности вегетативных компонентов стресс-реакции организма на туберкулезную и лекарственную интоксикацию, поскольку выраженность разнообразных параспецифических вегетативных расстройств в клинике ТБ зачастую детерминирована изменениями в центральной и периферической нервной системах [2]. Взаимообусловленность соматического и нервно-психического статуса при лечении больных ТБ отмечал еще И.Т. Викторов: «Вряд ли можно найти еще такое заболевание, в котором бы психический фактор играл столь большую роль и значение, как в ТБ легких, и, с другой стороны, пожалуй, ни одно из соматических заболеваний не влияет столь многосторонне на психическое состояние больного, как ТБ легких» [7].

Известно, что всякое травматическое событие сопровождается негативным аффектом [32], значительная психотравма – еще и коренными перестройками личности, зачастую подрывающими ее устои [13]. Заболевание ТБ как событие критическое, угрожающее безопасности и социальной стабильности, престижу человека, в большинстве случаев является макрострессором, угнетающее воздействие которого распространяется не только на эмоциональную, но и на когнитивную сферу, снижая возможности продуктивного совладания с кризисной жизненной ситуацией. Напуганные диагнозом, перспективой длительного лечения в стационаре и утратой привычного уклада жизни, а также необходимостью быстрого принятия жизненно важных решений (оформление больничного листа на длительный срок, передача забот о детях и близких людях родственникам или друзьям, согласие на хирургическое лечение и т.п.), пациенты зачастую воспринимают ситуацию заболевания как «непрерывный поток» угнетающих проблем. Погружение пациента в «горе заболевания» резко ограничивает способность удовлетворять базовые психологические потребности своей личности, что наносит значимый удар по психическому здоровью человека в целом [37]. Наиболее неблагоприятный вариант «горевания» – когда эмоциональное напряжение в связи с заболеванием ТБ и необходимостью длительного лечения в стационаре накладывается на актуальные проблемы во взаимоотношениях со значимыми людьми. Без разрешения этих сложностей трудно рассчитывать на позитивное нервно-психическое состояние пациента, обеспечивающее условия для успешного прохождения интенсивного курса химиотерапии.

Будни лечения, которые воспринимаются как «бесконечная борьба» с плохим самочувствием и повседневными трудностями лечебных мероприятий, наполнены незначительными психотравмирующими переживаниями, которые внешне выглядят безобидными эмоциональными нагрузками. Однако известно, что длительный ежедневный стресс малой интенсивности оказывает на психическое и физическое здоровье более разрушительное воздействие, чем краткий стресс большей интенсивности [35]. Феномен истощения ресурсов организма под действием слабых, но длительно действующих или часто повторяющиеся раздражителей обусловлен как физиологическими, так и психологическими механизмами: повышенной мобилизацией всех систем организма при стрессе по принципу «все или ничего» в виде однотипной нейрогормональной реакции [26], способностью реагирующих систем кумулировать одинаковые по модальности раздражения [43], зависимостью стрессогенности событий от субъективной оценки человеком жизненных обстоятельств (Lazarus R., Folkman S., 1984 [41]. Цитируется по [10]), а также от общего уровня психологического благополучия личности [10].

Значительные нарушения психологического статуса свойственны как впервые выявленным больным ТБ, так и длительно болеющим, и мужчинам, и женщинам [4, 28]. Хотя у одних пациентов преобладают печаль, ощущение покинутости и беспомощности, а у других – злость и раздражительность, оба варианта реагирования обусловлены снижением способности человека управлять своим эмоциональным состоянием, непереносимостью фрустрации. В терапевтическом общении истощение внутренних ресурсов проявляется в высокой чувствительности больных ТБ к неоправдавшимся ожиданиям, критическим замечаниям, а также к проявлениям холодности или эмоциональной отстраненности со стороны лечащего персонала или других пациентов. При подобном истощении начинают доминировать избегающие варианты поведения: стремление к изоляции, предпочтение поверхностного общения, уход от получения неприятной или пугающей информации, пассивность в выполнении рекомендаций лечащего врача, усиливается бессознательный поиск руководства и опеки со стороны более активного человека, чаще происходит отказ от реализации даже объективно значимых потребностей [22]. На когнитивном уровне снижение стрессоустойчивости пациентов обусловливается дисфункциональными установками, недостаточной мотивацией к лечению, а также негативными представлениями о причинах болезни, рисках неблагополучного исхода терапии и неизбежности стигматизации, и именно они подлежат коррекции [6]. Снижению эмоционального напряжения и стрессовой нагрузки на пациентов способствует работа в следующих направлениях:

- преодоление ограниченной и искаженной осведомленности пациентов о ТБ вообще и особенностях своего заболевания в частности;
- снижение опасений пациентов в отношении предстоящих лечебно-диагностических процедур и настороженности в отношении колебаний показателей состояния в ходе терапии;
- предотвращение и скорейшее разрешение конфликтных ситуаций больных с другими пациентами и с персоналом отделения;
- формирование более реалистичных представлений о возможных потерях и негативных изменениях в жизни в связи с заболеванием, которые воспринимаются как угроза благополучию и достоинству личности;
- формирование поддерживающих терапевтических отношений.

Работа в указанных направлениях требует самого пристального внимания к построению неформального доверительного взаимодействия в диаде «специалист–пациент». Основой подобного взаимодействия является понимание динамики клинического, эмоционального состояния больного и последовательные усилия со стороны помогающих специалистов по снижению эмоционального напряжения пациентов на всем протяжении их лечения, начиная с первой встречи.

При поступлении в стационар основным триггером беспокойства заболевающих ТБ является отсутствие определенности, что сопровождается комплексом типичных эмоциональных реакций. Заболевая, человек переживает, во-первых, страх – за свою жизнь и здоровье близких, а также страх отвержения со стороны окружающих – стыд, который связан с распространенностью стигматизирующих социальных представлений о ТБ, во-вторых – тревогу и тоску, поскольку существовавшие до болезни жизненные планы рушатся, и перспектива длительного лечения делает будущее непредсказуемым и угрожающим. В-третьих, больных ТБ захватывают сомнения, недоверие, одиночество и растерянность при необходимости срочно принимать жизненно важные решения, касающиеся лечебных мероприятий и перестройки привычного уклада жизни всей семьи заболевшего.

Очевидно, что за переживаниями больных ТБ стоят вполне конкретные проблемы, решение которых требует помощи специалистов. Сохранение высокого эмоционального напря-

жения у поступившего в стационар больного угрожают успеху терапии, поскольку на фоне подобного аффекта представления больного о цели и актуальности предстоящего лечения становятся расплывчатыми. Без поддержки помогающего специалиста не происходит формирование достаточной приверженности к терапии, и пациент лишается одной из важнейших копинг-стратегий в структуре совладающего с заболеванием поведения [1]. Поэтому уже первую встречу с пациентом лечащему врачу следует провести таким образом, чтобы при обсуждении его состояния и перспектив терапии он смог бы: 1) испытать некоторое облегчение от сознания того, что «я заболел ТБ, а не чем-то более опасным», что «эта болезнь лечится, и большинство пациентов, аккуратно выполняя все рекомендации, успешно избавляются от нее»; 2) почувствовать себя защищенным в пугающей его ситуации. С этой целью полезно донести до пациента, что теперь основную часть его проблемы – «лечение от ТБ», берет на себя врач, что ответственность самого пациента за решение ситуации заболевания становится ему посильной, сокращаясь до выполнения необходимых процедур, отдыха и поддержания хорошего настроения. Для коррекции неадекватных ожиданий и представлений, провоцирующих высокий уровень беспокойства у пациента, специалисту необходимо транслировать собственное уверенное и спокойное отношение к предстоящим лечебным мероприятиям и другим вопросам, вызывающим у пациента опасения. Целесообразность подобного стиля общения с пациентом обусловлена тем, что специфика внутренней картины болезни определяется не столько объективными клиническими параметрами течения заболевания, сколько психологическими факторами, отношением человека к фактам [1].

Укреплению мотивационной составляющей эффективного лечения способствует структурированная беседа с пациентом, посвященная обсуждению рисков промедления и преимуществ своевременного лечения. Принять серьезность заболевания и правильно выстроить приоритеты в своих жизненных планах помогают вопросы к пациенту, почему для него важно лечиться, почему это необходимо делать именно сейчас и зачем, ради чего ему стоит выздоравливать. Психологический смысл такого обсуждения – вывести пациента на личностно значимые основания предстоящего серьезного труда, каким являются небольшие, но ежедневные усилия по восстановлению здоровья в ходе терапевтического курса. Столь прагматичная беседа позволяет пациенту преодолеть, вытеснить тревожащую информацию, более реалистично оценивать обстоятельства ситуации заболевания, с большей ответственностью относиться к рекомендациям специалистов и предстоящим процедурам. Поэтому подобный разговор также нецелесообразно отодвигать далеко от момента поступления в стационар.

Полезно также помочь больному уже в начале лечения более широко и позитивно увидеть ситуацию предстоящего отрыва от привычного уклада жизни – понять, что в стационаре он будет на какое-то время предоставлен самому себе и сможет восстановить силы, привести в порядок мысли и чувства, провести время с пользой, занимаясь тем, на что раньше, возможно, не хватало времени. Специфика туберкулезного процесса не позволяет давать четкие прогнозы в дальней перспективе, обозначать конкретные сроки различных этапов терапии, как того хотелось бы больным. Тем важнее для стабилизации их эмоционального состояния определять промежуточные рубежи терапии и фиксировать внимание пациента на их достижении: в доступной для больного форме проводить обсуждение динамики его состояния, комментировать изменения в лабораторных показателях и терапевтических назначениях. Четкие рекомендации и регулярная обратная связь по ходу лечения, готовность врача к консультативной помощи по тревожащим пациента вопросам вносит ясность в понимание текущей ситуации и снижает уровень тревоги, который у человека неизбежно повышается при встрече с неизвестным и потенциально опасным. Кроме того, подобное совместное обсуждение дает пациенту ощущение своей причастности к лечению, принятию решений, укрепляя крайне необходимое для его психологического благополучия чувство контроля над своей жизнью. При этом следует учитывать, что восприятие информации всегда в известной степени искажается за счет личного опыта и убеждений человека. Поэтому в ходе общения от специалиста требуется фокусировать внимание на особенностях восприятия пациентом предоставляемой информации и проверять, насколько правильно она понята.

При столкновении с ТБ человек часто растерян, его контакт со сферой собственных желаний нарушен: «Ничего не хочу… хочу только, чтобы все это скорее закончилось – и забыть обо всем». Неопредмеченность потребностей человека актуализируется в виде общего двигательного беспокойства, перепадов эмоциональных состояний, осложняющих его взаимодействие с окружающими. Внутреннее напряжение из-за нереализованных потребностей может

проявляться также в вегетативных возбуждениях, на фоне которых субъективное восприятие побочных эффектов химиотерапии нередко становится гипертрофированным и переживается пациентами острее.

Практика показывает, что пациенты, получающие удовлетворение от интересных занятий во время лечения, легче переносят и неизбежные ограничения стационара, и саму противотуберкулезную химиотерапию. Поскольку возможность даже частичного удовлетворения личностных потребностей и интересов больных (познавательных, художественных и т.п.) обладает реабилитационным потенциалом, улучшая их эмоциональное состояние, содействие специалистов самореализации пациентов с учетом возможностей стационара представляется целесообразным. Ощущение, что специалист «понимает меня, мои потребности и проблемы, мою жизненную ситуацию» на фоне лечения от ТБ, удовлетворяет базовые потребности человека в стабильности и защищенности. Тем самым создаются условия для реализации и других потребностей, более высокого уровня – в понимании, сотрудничестве, познании и т.д. Восстановление внутренней целостности и полноценного функционирования личности является необходимым элементом психического оздоровления, укрепления эмоционально-волевой сферы, при котором к пациентам возвращается способность более критично оценивать собственное состояние, корректировать свои реакции и поведение, исходя из необходимости лечения как приоритетной жизненной задачи.

Формат разъяснительной психотерапии, направленной на коррекцию неправильных представлений пациента, эффективен в случаях, когда больной расположен к специалисту и охотно воспринимает его объяснения. Для перестройки внутренней картины болезни большинству пациентов бывает достаточно регулярных контактов с лечащим врачом, если его отношение «нормализует» факт заболевания ТБ как ситуацию, которая может случиться с любым человеком. Когда больной не соглашается с врачом в вопросах, значимых для успеха лечения, становится необходимым использование элементов рациональной психотерапии, опирающейся на логическое переубеждение и изменение отношения к возникшей проблеме [21]. Нередко больные пытаются получить успокоение через повторяющееся проверочное поведение. Навязчивые уточнения, обилие вопросов «по кругу» способны вызывать напряжение в общении с ними. Облегчает взаимодействие понимание специалистом обусловленности подобного поведения рядом причин: возможностью некоторого когнитивного снижения больного в связи с нейротоксичностью ряда противотуберкулезных препаратов, аффективной реакцией на заболевание и отсутствие эмоциональной опоры.

Наиболее сложным вариантом вхождения в режим лечения является случай нонкомплаентного пациента, который после госпитализации длительно не в состоянии адаптироваться к новым обстоятельствам и полноценно включиться в лечебный процесс, не может продуктивно взаимодействовать с лечащим врачом и другими пациентами. Подобная дезадаптивная реакция на изменение жизненной ситуации зачастую связана с высокой тревожностью, негативным опытом личности и требует особого внимания. С одной стороны, поведение такого пациента становится непредсказуемым, существует опасность личностных реакций конфликтного, импульсивного характера и преждевременного отрыва от лечения. С другой – клинические наблюдения показывают, что динамика туберкулезного процесса у психологически проблемного пациента может приобретать торпидный и неоднозначный характер, при котором на фоне уплотнения и рассасывания старых инфильтративных изменений в легочной ткани появляются новые очаги отсева.

По опыту психологической реабилитации больных ТБ, разнонаправленная рентгенологическая динамика нередко наблюдается, когда помимо стресса заболевания человек обременен личностно значимой проблемой, истощающей его эмоциональные и физиологические ресурсы. Такому пациенту, помимо консультативной помощи со стороны лечащего врача, показана специализированная психологическая помощь, ориентированная на углубленную проработку проблемных переживаний. В коррекционной работе психолог использует анализ биографического контекста пациента, психологическую теорию, результаты психодиагностики, а также интервенции, направленные на усиление способности пациента управлять собой и продуктивно реализовывать потребности своей личности как в период стационарного лечения, так и в перспективе.

После преодоления первичного потрясения от диагноза «туберкулез» и адаптации к режиму лечения в структуре стресса у фтизиатрических пациентов, как правило, на первое место выдвигается страх «выпасть из социума». Внешне подобные переживания выглядят как вторая волна депрессивного настроения. Далеко не всегда пациент в состоянии спонтанно делиться переживаниями о последствиях заболевания и нередко опасается «даже думать об этом». Следствием

подобного избегания проблемы является нарастание внутреннего напряжения, дестабилизация психоэмоционального состояния и нарастание внутренней отчужденности пациента при формальном сохранении прежней формы поведения со специалистом.

На этом этапе неопределенность сроков лечения вновь обостряет переживания, связанные с невозможностью спланировать и реализовывать значимые для личности перспективы, что негативно сказывается на эмоциональном благополучии человека и стабильности лечебного процесса [40]. Поэтому работа по снижению неопределенности будущего, обсуждение перспектив человека после завершения лечения в стационаре является важным аспектом терапевтического взаимодействия, корректирующего эмоциональное состояние пациента, и предполагает, что инициатива обсуждения возможных перемен в профессиональной сфере, семейном взаимодействии, сфере личных отношений может исходить и от специалиста. Откровенность пациента обеспечивается чувством такта и соблюдением конфиденциальности общения, а также искренним сочувствием и включенностью специалиста в обстоятельства жизненной ситуации больного.

Приходя в ходе обсуждения к большей ясности в осмыслении вариантов развития событий, пациент получает возможность планировать адекватные превентивные действия для каждого из них. Следует подчеркнуть, что даже само «прикосновение» к тревожащей теме, без нахождения оптимального варианта решения, обладает релаксирующим эффектом. Реалистичное прогнозирование будущего и нахождение конструктивных способов преодоления возможных жизненных сложностей способствуют оптимизации психологического состояния человека. Тем самым создаются более благоприятные условия для прохождения терапевтического курса на этапе стационарного лечения, а также психопрофилактики рецидива после его завершения, когда пациенты после долгого перерыва возвращаются к выполнению профессиональных, семейных обязанностей и стрессовая нагрузка возрастает.

Формально-ролевое общение в диаде «специалист – пациент», ограниченное рамками обмена сугубо медицинской информацией, не обеспечивает позитивного эмоционального настроя пациента. Более целесообразна партнерская модель взаимодействия. Для ее реализации желательно, чтобы помимо вопросов, касающихся лечения, врач проявлял интерес и к другим сторонам жизненной ситуации пациента, которые нередко становятся причиной напряжения человека в стационаре: неопределенность сроков лечения, длительная разлука с близкими, проблемы во взаимоотношениях с другими пациентами и медперсоналом, текущие бытовые трудности и т.п. Помимо уважительного отношения к пациенту вне зависимости от его социального статуса и истории жизни высокий уровень терапевтического сотрудничества определяется личностной позицией специалиста и его психологической компетентностью. Важны понимание, личное принятие человека в сложной жизненной ситуации заболевания ТБ и готовность, не нарушая этики профессионального общения, на время лечения стать пациенту тем человеком, которому он может доверить не только свои сомнения, касающиеся вопросов терапии, но и очень личные переживания. Даже при деловой и прагматичной позиции специалиста, при его внешне строгом стиле взаимодействия с больными пациент должен чувствовать, что «этот человек на моей стороне». По мнению M. Hadley, D. Maher, повышение доверия к врачу побуждает больных не прерывать лечение [39].

Направленная работа по снижению стрессовой нагрузки на пациентов определяет необходимые установки и психологические компетенции специалистов, способствующих адаптации больных к ситуации заболевания и процессу лечения в условиях стационара.

Компетенции основных помогающих специалистов

Лечащий врач и клинический психолог обладают наибольшим потенциалом корректирующего воздействия на психоэмоциональное состояние пациентов. Условием его успешной реализации является ряд личностных характеристик и психологических установок помогающих специалистов:

- терпение и толерантность к иным мнениям и предпочтениям, непредвзятый взгляд на разнообразие личностных проявлений пациентов;
- принятие культурного и религиозного разнообразия в современных реалиях;
- стремление выстраивать отношения с пациентом на основе доверия, сотрудничества и уважения, сохранения его конфиденциальной информации;
- эмпатия, способность с пониманием и сочувствием выслушивать то, что беспокоит пациента;
- контроль и рефлексия собственных действий, реакций и отношения к пациенту;
- способность безоценочно и беспристрастно, избегая моральных оценок, обсуждать вопросы, поднятые пациентом, обращая внимание на расхождения в его словах и действиях.

Реализуя «субъект-субъектное» взаимодействие с больными, лечащий врач и психолог в ходе терапевтического общения:

• формируют у пациента отношение к заболеванию как одной из трудных, но разрешимых ситуаций жизни;

• поддерживают у пациента реалистичные и оптимистичные ожидания в отношении перспектив лечения и дальнейшей жизни;

• находятся в эмоциональном контакте с пациентом и поддерживают у него чувство стабильности этого взаимодействия, сохраняя необходимую личностную и профессиональную дистанцию;

• обучают пациентов принимать реальность и конструктивно разрешать проблемы моделью собственных реакций на проблемные ситуации;

• готовы к внеочередной встрече с пациентом в случае возникновения у него эмоциональной проблемы;

• выдерживают интенсивные негативные чувства пациента и способны при этом выражать сочувствие, проявлять заботу;

• адекватно требованиям лечебного процесса и возможностям стационара оказывают пациенту поддержку в реализации его личностных интересов и потребностей;

• подкрепляют позитивное отношение пациента к самому себе.

Лечащий врач на все время пребывания в стационаре – основная фигура для больного. Внутренняя связь с ним отличается повышенной чувствительностью: даже не высказанные оценки врача, отношение к пациенту, его потребностям, проблемам и переживаниям больные тонко улавливают. Для успешного мониторинга и коррекции психоэмоционального состояния пациентов в процессе курации лечащему врачу целесообразно:

• стимулировать пациента к вербализации проблем, которые вызывают у него напряжение;

• при обсуждении вопросов, поднятых пациентом, обращать его внимание на любые расхождения в словах и действиях;

• помогать больному в анализе ситуаций, требующих выбора и принятия решений, значимых для его здоровья;

• излагать сложную информацию понятным пациенту языком;

• в ситуации конфликта пациента с другими лицами быть готовым выступить посредником для достижения изменений, значимых для психологического благополучия пациента;

• при необходимости направлять пациента к другим источникам помощи.

Клинический психолог. В поле деятельности психолога фтизиатрической клиники оказываются преимущественно больные, лечебный процесс которых затруднен выраженным или длительным негативным психоэмоциональным состоянием. Как правило, это заболевшие на фоне травматичных жизненных обстоятельств (домашнее насилие, конфликты во взаимоотношениях, тяжелые потери и т.п.) и имеющие проблемы эмоционального и психологического уровня здоровья в виде повышенной тревожности, нарушений настроения, проблем в социальном взаимодействии. В отличие от консультативной помощи врача, ориентированной на выяснение трудностей, устранение сомнений и опасений заболевшего ТБ, эмоционально дестабилизирующих его, цели психологической помощи выходят за рамки адаптации к ситуации лечения. Пациентам с эмоциональными проблемами нужна помощь в освоении спектра эффективных способов решения систематически возникающих сложностей и переживаний. Задачи психолога – выявить паттерны и убеждения больного ТБ, вызывающие нарастание внутреннего напряжения, и разработать вместе с ним более эффективные стратегии мышления и поведения. Работа в этих направлениях ориентирована на повышение устойчивости личности к стрессовой нагрузке не только в период пребывания в стационаре, но и в долгосрочной перспективе, что необходимо для психопрофилактики рецидива заболевания. Реализация указанных задач требует от психолога следующих компетенций:

• сотрудничать с лечащим врачом в адаптации пациента к стационару и подготовке его к предстоящим лечебным мероприятиям;

• выявлять потребности личности пациента и возможности их реализации как в период лечения, так и в перспективе;

• совместно с пациентом исследовать причины его эмоциональных трудностей и неудач;

• анализировать специфику эмоциональных и поведенческих реакций пациента, концептуализировать его личностные проблемы;

• осуществлять психологические интервенции, направленные на снижение рисков дестабилизации психоэмоционального состояния пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность восстановления больных ТБ легких в условиях стационара определяется не только фармакологическими и техническими воз-

можностями лечебного учреждения. Значимую роль во время лечения играет психоэмоциональное состояние пациентов. Возможности его оптимизации, корректировки реакций пациентов на заболевание и трудности лечения определяются компетенциями и личностной позицией основных – помогающих специалистов, в первую очередь лечащего врача и клинического психолога, осуществляющих с пациентами «субъект-субъектное» взаимодействие. Для успешного преодоления психологического кризиса заболевания большинству фтизиатрических пациентов достаточно консультативной помощи лечащего врача, которая не ограничивается рамками формальной передачи узкоспециальной информации и нацелена также на снижение эмоционального напряжения пациентов при прохождении лечения в стационаре.

Для пациентов, лечебный процесс которых осложнен негативным эмоциональным состоянием, обусловленным наличием преморбидных личностных проблем, помощь на консультативном уровне недостаточна. Это лишь первый этап психологической реабилитации, открывающий доступ к осмыслению более глубоких причин эмоциональной дестабилизации [34] и личностных факторов заболевания – вопросов, влияющих на выбор копинг-стратегий в диапазоне между оптимальным выздоровлением и психологической инвалидизацией [42]. Работа с внутриличностными конфликтами и межличностными проблемами пациента ведется с учетом биографического опыта человека и требует компетенций клинического психолога.

Снижение уровня стрессовой нагрузки на пациентов фтизиатрического стационара является одним из важных аспектов повышения эффективности лечебного процесса. Решение данной задачи облегчается при профессиональном диалоге специалистов, объединенных общим пониманием значимости как медицинских, так и психологических аспектов реабилитации. Правильный вектор взаимодействия позволяет уже на начальном этапе лечения достигать стабилизации эмоциональной сферы заболевшего человека, обеспечивая более благоприятные условия для его реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абросимов И.Н., Ялтонский В.М.* Выбор копинг-стратегии как фактор психологической адаптации пациента к хроническому соматическому заболеванию // *Вестник Омского университета. Серия «Психология».* 2018. № 4. – С. 12–18. DOI: 10.25513/2410-6364.2018.4.12-18
2. *Аксенова В.А., Севостьянова Т.А.* Туберкулез у детей и подростков в России // *Лечащий врач*. 2013. – № 1. – С. 35–39.
3. *Асриян О.Б.* Комплаенс как результат коммуникативной компетентности врача // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 93–97.
4. *Валиев Р.Ш.* Лечение больных туберкулезом легких с учетом особенностей их личности и отношения к болезни // *Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких*. 1999. – № 2. – С. 27–31.
5. *Валиев Р.Ш., Идиятуллина Г.А.* К проблеме взаимоотношения врача и больного при туберкулезе // *Проблемы туберкулеза*. 2000. – № 4. – С. 4–7.
6. *Вассерман Л.И., Абабков В.А., Трифонова Е.А.* Совладание со стрессом: теория и психодиагностика. СПб.: Речь. – 2010. – 92 с.
7. *Викторов И.Т.* Туберкулез и психика // Вопросы взаимоотношений психического и соматического в психоневрологии и общей медицине. Труды Государственного научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева, т. XXIX. – Л., 1963. – С. 345–357.
8. *Вовченко В.А.* Психотерапевтический контакт медсестры и пациента // *Мед. сестра*. 2003. – № 6. – С. 36–38.
9. *Вольская Е.А.* Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях // *Ремедиум.* 2013. – № 11. – С. 6–15.
10. *Головей Л.А., Петраш М.Д., Стрижицкая О.Ю., Савенышева С.С., Муртазина И.Р.* Роль психологического благополучия и удовлетворенности жизнью в восприятии повседневных стрессоров // *Консультативная психология и психотерапия*. 2018. – Т. 26. – № 4. – С. 8–26. DOI: 10.17759/cpp.2018260402
11. *Данилов Д.С.* Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014. – № 6 (2). – С. 4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12
12. *Деларю В.В., Юдин С.А., Борзенко А.С.* Оказание психологической / психотерапевтической помощи больным туберкулезом людям (по данным социологического исследования) // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2013. – № 1 (18). URL: http://medpsy.ru (дата обращения: 2.09.2020).
13. *Дымова Е.Н., Тарабрина Н.В., Харламенкова Н.Е.* Параметры психологического благополучия/неблагополучия при разном уровне психической травматизации // *Вестник МГУ. Серия 14: Психологические науки*. 2015. – № 2. – С. 37–50.
14. *Зильбер А.П.* Модели взаимоотношений врач – больной. Этюды медицинского права и этики. М.: МЕДпресс-информ. – 2008. – С. 29–32.
15. *Иванюшкин А.Я., Игнатьев В.Н., Коротких Р.В.* Введение в биоэтику. Ин-т «Открытое о-во». М.: Прогресс-Традиция. – 1998. – С. 53–76.
16. Клиническая психотерапия в общей врачебной практике / Под ред. Н.Г. Незнанова, Б.Д. Карвасарского. СПб.: Питер. – 2008. – 528 с.
17. *Кожевников А.Д.* Искусство общения с больным // *Клиническая медицина*. 2002. – № 4. – С. 65–69.
18. *Кондратьев Г.В., Юдин С.А., Вершинин Е.Г., Хвастунова Е.П., Сидорова Л.А., Вешнева С.А.* Биопсихо-

социальный подход в медицине: теория и практика реализации // *Успехи современного естествознания*. 2014. – № 9. – С. 14–16.
19. *Лапин И.П.* Отношение пациента к эффектам лекарства как причина отказа от фармакотерапии // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2012. – № 3. – С. 112–115.
20. *Ложкина Л.И.* Комплаенс как актуальная проблема медицинской психологии: теоретико-методологические аспекты // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер.: Философия. Психология. Педагогика*. 2015. – Т. 15. – Вып. 3. – С. 75–80.
21. *Любаева Е.В., Ениколопов С.Н.* Роль психологических характеристик пациентов в формировании приверженности терапии туберкулеза и ВИЧ // *Консультативная психология и психотерапия.* 2011. – № 2. – С. 111–127.
22. *Мордовкина М.А., Юдин С.А.* Психологическое сопровождение фтизиатрических пациентов // *Фундаментальные исследования*. 2014. – № 10 (8). – С. 1532–1535. URL: http://fundamental-research.ru (дата обращения: 18.09.2020).
23. *Нечипоренко В.В., Королев С.А.* Пограничные психические расстройства в современном обществе: обзор литературы // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2008. – № 4. – С. 11–15.
24. *Перельман М.И.* Больной туберкулезом и врач-фтизиатр // *Проблемы туберкулеза*. 2006. – № 5. – С. 3.
25. *Пьянзова Т.В.* Вопросы взаимоотношений в диаде врач – пациент // *Туберкулез и болезни легких.* 2014. – № 1. – С. 3–7.
26. *Селье Г.* Стресс без дистресса. М.: Прогресс. – 1979. – 180 с.
27. *Солондаев В.К., Сумеркина Д.В.* Комплаенс в общении врач-больной // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* – 2011. – № 4(9). URL: http://medpsy.ru (дата обращения: 2.09.2020).
28. *Стрельцов В.А., Баранова Г.В., Столбун Ю.В.* Необходимость оценки психологического статуса больных туберкулезом легких. IX Съезд фтизиатров России // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 5. – С. 176–177.
29. *Трушкина С.В.* Вызовы современности: медицинский комплаенс, партнерские отношения, коммуникативная компетентность врача // *Медицинская психология в России.* – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 9. DOI: 10.24411/2219-8245-2018-14090
30. *Урываев В.А.* Медико-психологическое сопровождение профессиональной подготовки врача // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2007. – № 4. – С. 43–45.
31. *Холмогорова А.Б.* Предисловие главного редактора // *Консультативная психология и психотерапия*. 2017. – Т. 25. – № 2. – С. 5–7. DOI: 10.17759/cpp.2017250201
32. *Холмогорова А.Б., Горчакова В.А.* Травматический стресс и его влияние на субъективное благополучие и психологическое здоровье: апробация Эссенского опросника травматических событий // *Консультативная психология и психотерапия*. 2013. – № 3. – С. 120–137.
33. *Худзик Л.Б., Толканица В.А., Панкратова Л.Э.* Психологические и нравственные аспекты подготовки врача во фтизиопульмонологической клинике медицинского университета // *Проблемы туберкулеза*. 1997. – № 2. – С. 58–59.
34. *Штрахова А.В.* Личностный смысл болезни – суммарный вектор психического отражения болезни болеющим субъектом // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология.* 2008. – № 33 (133). – С. 78–82.
35. *Щербатых Ю.В.* Психология стресса и методы коррекции. СПб.: Питер. – 2006. – 256 с.
36. *Ялтонский В.М.* Теоретический подход к исследованию внутренней картины болезни, совладающего поведения и приверженности к лечению. Психология совладающего поведения. Материалы II Международной науч.-практ. конф. Кострома, 23–25 сент., 2010. – Т. 1. – С. 26–28.
37. *Янг Дж., Клоско Дж.* Прочь из замкнутого круга! Пер. с англ. М.: Эксмо, 2020. – 384 с.
38. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D (NCCSDO), December 2005, 309 p.
39. *Hadley M., Maher D.* Community involvement in tuberculosis control. *Int. J. Tubere. Lung Disease,* 2000, vol. 4, no. 5, pp. 401–408.
40. *Karademas E.C., Bakouli A., Bastounis A., Kallergi F., Tamtami P., Theofilou M.* Illness perceptions, illness-related problems, subjective health and the role of perceived primal threat: Preliminary results. *Journal of Health Psychology,* 2008, no. 13, pp. 47–55.
41. *Lazarus R., Folkman S.* Coping and adaptation. The handbook of behavioral medicine. W.D. Gentry (ed.). New York, Guilford, 1984, pp. 282–325.
42. *Lipowski Z.J.* Psychosocial reactions to physical illness processes. *Canadian Medical Association Journal*, 1983, no. 128, pp. 1069–1072.
43. *Ryff C.D., Keyes C.L.M.* The structure of psychological well-being revisited. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1995, vol. 69, no. 4, pp. 719–727. DOI: 10.1037/0022-3514.69.4.719

REFERENCES

1. *Abrosimov I.N., Yaltonsky V.M.* The choice of coping strategies as a factor of patients' psychological adaptation to chronic somatic disease. *Herald of Omsk university. Series "Psychology"*, 2018, no. 4, pp. 12–18. (In Russ.) DOI: 10.25513/2410-6364.2018.4.12-18
2. *Aksenova V.A., Sevostyanova T.A.* TB in children and adolescents in Russia. *Lechashchy vrach*, 2013, no. 1, pp. 35–39. (In Russ.)
3. *Asriyan O.B.* Compliance as a result of physicians' communication competence. *Pacific medical journal*, 2016, vol. 61, no. 4, pp. 93–97. (In Russ.)
4. *Valiev R.Sh.* Treatment of pulmonary TB patients considering their personal features and illness perception. *Aktualnye problemy tuberkulyoza i boleznei legkikh*, 1999, no. 2, pp. 27–31. (In Russ.)
5. *Valiev R.Sh., Idiyatullina G.A.* On the problem of the doctor–patient relationship in tuberculosis. *Problems of Tuberculosis*, 2000, no. 4, pp. 4–7. (In Russ.)

6. *Vasserman L.I., Ababkov V.A., Trifonova E.A.* Coping with stress: theory and psychodiagnostics. St. Petersburg, Rech, 2010, 92 p. (In Russ.)
7. *Viktorov I.T.* Tuberculosis and psyche. In: The issues of relationships between psychic and somatic elements in psychoneurology and general medicine. *The proceedings of V.M. Bekhterev State Research Institute*, vol. 29. Leningrad, 1963, pp. 345–357. (In Russ.)
8. *Vovchenko V.A.* Psychotherapeutical contact between a nurse and a patient. *Meditsinskaya sestra*, 2003, no. 6, pp. 36–38. (In Russ.)
9. *Volskaya E.A.* Patients' compliance. A review of tendencies in research. *Remedium*, 2013, no. 11, pp. 6–15. (In Russ.)
10. *Golovei L.A., Petrash M.D., Strizhitskaya O.Yu., Savenysheva S.S., Murtazina I.R.* The role of psychological well-being and life satisfaction in the perception of routine stressors. *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*, 2018, vol. 26, no. 4, pp. 8–26. (In Russ.) DOI: 10.17759/cpp.2018260402
11. *Danilov D.S.* Therapeutic cooperation (compliance): concept, mechanisms of development, and methods of optimization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2014, no. 6 (2), pp. 4–12. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12
12. *Delaryu V.V., Yudin S.A., Borzenko A.S.* Provision of psychological/psychotherapeutic care to people with TB (according to sociological research). *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii* (an electronic scientific journal), 2013, no. 1 (18). (In Russ.) URL: http://medpsy.ru (Date of referral: 2.09.2020).
13. *Dymova E.N., Tarabrina N.V., Kharlamenkova N.E.* The parameters of psychological well-being/ill-being at different levels of psychiatric trauma. *Vestnik MGU. Series 14: Psikhologicheskiye nauki*, 2015, no. 2, pp. 37–50. (In Russ.)
14. *Zilber A.P.* Models of the doctor–patient relationship. In: Sketches of medical right and ethics. Moscow, MEDpress-inform., 2008, pp. 29–32. (In Russ.)
15. *Ivanyushkin A.Ya., Ignatyev V.N., Korotkikh R.V.* Introduction to bioethics. In: Introduction to bioethics. *Open Society Institute, 1998, pp. 53–76. (In Russ.)*
16. Clinical psychotherapy in general medical practice. Ed. by N.G. Neznanova, B.D. Karvasarsky. St. Petersburg, 2008, 528 p. (In Russ.)
17. *Kozhevnikov A.D.* The art of communication with the patient. *Klinicheskaya meditsina*, 2002, no. 4, pp. 65–69. (In Russ.)
18. *Kondratyev G.V., Yudin S.A., Vershinin E.G., Khvastunova E.P., Sidorova L.A., Veshneva S.A.* A biopsychosocial approach in medicine: theory and implementation. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2014, no. 9, pp. 14–16. (In Russ.)
19. *Lapin I.P.* The patient's attitude to drug effects as a cause for pharmacotherapy default. *Obozreniye psihiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*, 2012, no. 3, pp. 112–115. (In Russ.)
20. *Lozhkina L.I.* Compliance as an urgent problem of medical psychology: theoretical and methodological aspects. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Filosofiya. Psikhologiya. Pedagogika*, 2015, vol. 15, issue 3, pp. 75–80. (In Russ.)
21. *Lyubaeva E.V., Enikolopov S.N.* The role of patients' psychological features in the development of adherence to TB/HIV therapy. *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*, 2011, no. 2, pp. 111–127. (In Russ.)
22. *Mordovkina M.A., Yudin S.A.* Psychological support to TB patients. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2014, no. 10–8, pp. 1532–1535. (In Russ.) URL: http://fundamental-research.ru (Date of referral: 18.09.2020).
23. *Nechiporenko V.V., Korolev S.A.* Borderline psychiatric disorders in the modern society: a literature review. *Obozreniye psihiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*, 2008, no. 4, pp. 11–15. (In Russ.)
24. *Perelman M.I.* A TB patient and a phthisiatrician. *Problems of Tuberculosis*, 2006, no. 5, p. 3. (In Russ.)
25. *Pyanzova T.V.* Issues of the doctor–patient relationship. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 3–7. (In Russ.)
26. *Selye H.* Stress without distress. Moscow, Progress, 1979, 180 p. (In Russ.)
27. *Solondaev V.K., Sumerkina D.V.* Compliance in the doctor–patient communication. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii* (an electronic scientific journal), 2011, no. 4 (9). (In Russ.) URL: http://medpsy.ru (Date of referral: 2.09.2020).
28. *Streltsov V.A., Baranova G.V., Stolbun Yu.V.* The need to assess the psychological status of pulmonary TB patients. The 9th congress of phthisiologists of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 5, pp. 176–177. (In Russ.)
29. *Trushkina S.V.* The modern challenges: medical compliance, partnership, communication competence of a doctor. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*, 2018, vol. 10, no. 4, p. 9. (In Russ.) DOI: 10.24411/2219-8245-2018-14090
30. *Uryvaev V.A.* Medical and psychological support in the doctor's professional education. *Volgogradsky nauchno-meditsinsky zhurnal*, 2007, no. 4, pp. 43–45. (In Russ.)
31. *Kholmogorova A.B.* The foreword by the editor-in-chief. *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*, 2017, vol. 25, no. 2, pp. 5–7. (In Russ.) DOI: 10.17759/cpp.2017250201
32. *Kholmogorova A.B., Gorchakova V.A.* A traumatic stress and its impact on the subjective well-being and psychological health: the approbation of the Essen Trauma-Inventory (ERI). *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*, 2013, no. 3, pp. 120–137. (In Russ.)
33. *Khodzik L.B., Tolkanitsa V.A., Pankratova L.E.* Psychological and moral aspects of the doctor's education at a phthisiopulmonology clinic of a medical university. *Problems of Tuberculosis*, 1997, no. 2, pp. 58–59. (In Russ.)
34. *Shtrakhova A.V.* The personal idea of the disease – a summary vector of psychic reflection of the disease by the sick person. *Bulletin of the South Ural State University. Series: Psychology*, 2008, vol. 133, no. 33, pp. 78–82. (In Russ.)
35. *Shcherbatykh Yu.V.* Psychology of stress and methods of correction. St. Petersburg, 2006, 256 p. (In Russ.)
36. *Yaltonsky V.M.* A theoretical approach to the research into internal picture of a disease, coping behavior, and treatment adherence. Psychology of coping behavior. *The proceedings of the 2nd International scientific and practical conference, Kostroma, 23–25 September 2010, 2010*, vol. 1, pp. 26–28. (In Russ.)

37. *Young J., Klosko J.* Away from the vicious circle! Translation from English. Moscow, Eksmo, 2020, 384 p. (In Russ.)
38. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D (NCCSDO), December 2005, 309 p.
39. *Hadley M., Maher D.* Community involvement in tuberculosis control. *Int. J. Tubere. Lung Disease,* 2000, vol. 4, no. 5, pp. 401–408.
40. *Karademas E.C., Bakouli A., Bastounis A., Kallergi F., Tamtami P., Theofilou M.* Illness perceptions, illness-related problems, subjective health and the role of perceived primal threat: Preliminary results. *Journal of Health Psychology,* 2008, no. 13, pp. 47–55.
41. *Lazarus R., Folkman S.* Coping and adaptation. The handbook of behavioral medicine. W.D. Gentry (ed.). New York, Guilford, 1984, pp. 282–325.
42. *Lipowski Z.J.* Psychosocial reactions to physical illness processes. *Canadian Medical Association Journal*, 1983, no. 128, pp. 1069–1072.
43. *Ryff C.D., Keyes C.L.M.* The structure of psychological well-being revisited. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1995, vol. 69, no. 4, pp. 719–727. DOI: 10.1037/0022-3514.69.4.719

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Стрельцов Владимир Владимирович – к.п.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения психологических проблем туберкулеза отдела фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: vvst-64@mail.ru

Харитонова Надежда Юрьевна – научный сотрудник лаборатории изучения психологических проблем туберкулеза отдела фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: nuh65@mail.ru

Багдасарян Татевик Рафиковна – к.м.н., главный врач
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: tatev0812@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Vladimir V. Streltsov, Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher, Laboratory for Psychological Issues in TB, Phthisiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: vvst-64@mail.ru

Nadezhda Yu. Kharitonova, Researcher, Laboratory for Psychological Issues in TB, Phthisiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: nuh65@mail.ru

Tatevik R. Bagdasaryan, Candidate of Medical Sciences, Chief Physician
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: tatev0812@mail.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 2, с. 31–40

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И БОРЬБА С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА: ВКЛАД ФГБНУ «ЦНИИТ» В НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И УКРЕПЛЕНИЕ ФТИЗИОПНЕВМОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ

© 2021 г. Александру С.М.[1], Тудор Е.М.[1], Хайдарлы И.Н.[1], Саин Д.О.[1], Яворский К.М.[1, 2], Вильк В.В.[1, 2], Гинда С.С.[1], Круду В.Н.[1], Болотникова В.А.[1], Писаренко С.В.[1]

[1] *ПМСУ «Институт фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк»», г. Кишинев, Р. Молдова*
[2] *Государственный университет медицины и фармации «Николае Тестемицану», г. Кишинев, Р. Молдова*

Поступила 09.02.2021

Приведены результаты научных, прежде всего диссертационных исследований, выполненных сотрудниками Молдавского НИИТ под руководством ученых ЦНИИТ, Москва.

Проведенными исследованиями были установлены определенные закономерности эпидемиологии туберкулеза (ТБ), которые легли в основу перспективного прогнозирования эпидемиологических показателей ТБ и планирования противотуберкулезной помощи в Республике Молдова, а результаты изучения танатогенеза позволили провести определенную параллель между успехами комплексного лечения ТБ и уровнем организации системы здравоохранения. Результаты изучения патоморфологии остаточных фиброзных изменений при леченом легочном ТБ призваны способствовать совершенствованию методов профилактики и дифференциальной морфологической диагностики пневмофиброза при ТБ легких. Применение адекватных биохимических и иммунологических тестов в диагностике легочного ТБ и патологии плевры позволило установить ряд показателей для определения степени активности специфического воспалительного процесса и разработать методику дифференциальной диагностики ТБ на различных уровнях обследования. Разработанная сухая питательная среда «Финн-1» и «Финн-2» для выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) была принята в качестве второй стандартной среды в противотуберкулезных учреждениях СССР. Использование метода выделения L-форм МБТ позволило повысить выявляемость возбудителя в 3,7 раза по сравнению с общепринятыми методами.

Ключевые слова: туберкулез, научные исследования, эпидемиология.

DOI: 10.7868/S2587667821020035

PREVENTION AND FIGHT AGAINST TUBERCULOSIS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: THE CONTRIBUTION OF CENTRAL TB RESEARCH INSTITUTE TO SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS AND THE STRENGTHENING OF THE PHYSIOPNEUMOLOGICAL SERVICE OF THE REPUBLIC

Aleksandru S.M.[1], Tudor E.M.[1], Khaidarly I.N.[1], Sain D.O.[1], Yavorsky K.M.[1, 2], Vilk V.V.[1, 2], Ginda S.S.[1], Crudu V.N.[1], Bolotnikova V.A.[1], Pisarenko S.V.[1]

[1] *Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Kishinev, Republic of Moldova*
[2] *Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Republic of Moldova*

Submitted as of 09.02.2021

le represents the results of scientific studies, including dissertation studies, conducted by researchers of TB Research Institute, Moldova, under the guidance of experts from Central TB Research Institute, Moscow.

We discovered certain epidemiological trends of TB, which provided the basis for long-term forecasting of epidemiological indicators of TB and planning TB control in the Republic of Moldova. The results of thanatogenesis studies allowed defining a parallel between the success of complex treatment of TB and the level of healthcare organization. A pathomorphological study of residual fibrotic changes in treated pulmonary TB patients allowed improving methods for prevention and differential

morphological diagnosis of fibrosis in pulmonary TB patients. The use of adequate biochemical and immunological tests in diagnosis of pulmonary TB and pleural diseases let us establish parameters, which determined the degree of inflammation, and develop methods for differential diagnosis of TB at different levels of examination. We had developed dry media Finn-1 and Finn-2 to isolate *M. tuberculosis*, which was recognized the second standard medium at TB institutions in the USSR. The isolation of *M. tuberculosis* L-forms increased TB detection 3.7 times compared to the conventional methods.

Keywords: TB, scientific research, epidemiology.

ТБ в Республике Молдова приобрел в послевоенное время угрожающее медико-социальное значение. В связи с опасной эпидемиологической обстановкой, в соответствии с Постановлением Совета Министров МССР в 1959 г. был создан Молдавский НИИ туберкулеза, который в тесном сотрудничестве с ЦНИИТ разработал комплекс первоочередных мероприятий по ликвидации эпидемии ТБ. С момента создания институт стал научно-практическим центром, основными задачами которого явились: выполнение научной, лечебно-диагностической и научно-организационной работы в области фтизиатрии на основе современных достижений науки и техники.

Одной из первостепенных задач противотуберкулезной службы стали организация и проведение профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление, совершенствование методов диагностики и лечения ТБ. Необходимость срочного решения поставленных задач обусловила острую потребность в укреплении кадрового потенциала противотуберкулезной службы. Неоценимую помощь в повышении квалификации специалистов, в осуществлении последипломной подготовки кадров посредством аспирантуры и ординатуры оказал Центральный НИИ туберкулеза.

В научно-практической работе особое внимание уделялось изучению эпидемиологической обстановки по ТБ в городской и сельской местности, организации и эффективности мероприятий по ее улучшению [21].

С целью раннего выявления ТБ в республике проводились массовые флюорографические обследования населения на ТБ с охватом до 90% подлежащих им контингентов. При этом большое значение придавалось организации и внедрению в практику всех лечебных учреждений разработанных в ЦНИИТ флюорокартотеки и классификации остаточных туберкулезных изменений (М. Каушанский, М.И. Ойфебах, 1965).

В практике противотуберкулезной службы и работе с контингентами противотуберкулезных учреждений большое значение придавалось группировке контингентов в соответствии с Методическими рекомендациями, разработанными в сотрудничестве с ЦНИИТ и утвержденными приказом Минздрава СССР № 689 от 03.09.1973 г.

Серьезные проблемы в борьбе с ТБ наблюдались среди больных, которые уклонялись от лечения, нарушали режим, не соблюдали санитарно-гигиенический режим и проживали с детьми в очагах туберкулезной инфекции (О. Емельянов, 1985). В связи с этим по рекомендации ЦНИИТ (проф. Н.М. Рудой) был разработан и принят закон о принудительном лечении больных, злоупотребляющих алкоголем и уклоняющихся от лечения, и организован специализированный стационар на 200 коек [19].

Огромное значение для борьбы с ТБ в Молдавской ССР имело совместное с сотрудниками ЦНИИТ внедрение современных методов профилактики, выявления, дифференциальной диагностики и лечения ТБ у детей.

Профилактическое направление фтизиопедиатрии, положенное в основу борьбы с детским ТБ, опиралось на разработку первичной профилактики, направленной на повышение общей сопротивляемости организма ослабленных и живущих в условиях контакта детей, для чего создавались лесные школы, санатории, санаторные группы при диспансерах. В нашей республике до сих пор работают реабилитационные центры для детей дошкольного и детей и подростков школьного возрастов.

На республиканском уровне были проведены исследования роли и значения массовых рентгенофлюорографического обследования и туберкулинодиагностики для раннего выявления ТБ и совершенствования методики диспансеризации больных ТБ [18, 26].

Совместно с сотрудниками ЦНИИТ проводилось всестороннее изучение и внедрение химиопрофилактики – применения противотуберкулезных препаратов с целью предупреждения развития заболевания у лиц, подвергающихся наибольшей опасности заражения ТБ, второго метода специфической профилактики ТБ, который был внедрен в практическую фтизиатрию [22].

Для определения у детей и подростков первичного инфицирования («виража» туберкулиновых реакций) и инфицированности в условиях массовой вакцинации и ревакцинации

БЦЖ была унифицирована методика туберкулиновых реакций. Опыт широкого применения пробы Манту с 2 ТЕ повысил своевременность и полноту выявления групп повышенного риска заболевания ТБ.

Совершенствованию диспансеризации больных, разработке методов вакцинирования БЦЖ, изучению иммунитета вакцинированных детей и установлению роли вакцинации в снижении показателей болезненности и смертности от ТБ были посвящены научные работы В. Ротаря (1966), К. Яворского (1983), выполненные под руководством академика АМН СССР Н.А. Шмелева и проф. Л.А. Митинской.

Выполнялись научные работы по изучению эпидемиологии ТБ, его клинико-рентгенологических проявлений, оценке клинической значимости метаболизма туберкулостатиков в организме, роли первичной и вторичной устойчивости МБТ в оценке эффективности этиотропного лечения (Л. Фишов, 1969). В частности, установленные закономерности возникновения и распространения заболевания легли в основу прогнозирования эпидемиологических показателей ТБ и перспективного планирования противотуберкулезной помощи в Республике Молдова (М. Бурлаченко, 1973).

Проблеме оценки эпидемиологической ситуации по ТБ посвящена и выполненная ЦНИИТ (проф. В.И. Пузик, д.м.н. О.А. Уварова и д.м.н. З.С. Земскова) совместно с Молдавским НИИТ (И. Хайдарлы, И. Плугару, В. Ткачук) и Свердловским НИИТ (д.м.н. Э. Раскина) научная работа «Вопросы танатогенеза туберкулеза (региональные особенности) на современном этапе» (1988). В результате проведенных исследований были установлены определенные закономерности смертности от ТБ и ее особенности на региональном уровне, которые позволили провести определенную параллель между успехами комплексного лечения ТБ и уровнем организации системы здравоохранения [2].

Применение в лечебном процессе новых медикаментозных препаратов вызвало необходимость проведения исследований по разработке химиотерапевтических схем с использованием вспомогательных лечебных средств – глюкокортикоидов, анаболиков и цитостатиков (В. Пунга, 1966; А. Вильдерман, 1972; Э. Достовалова, 1973; К. Сапожник, 1990).

Постоянное внимание уделялось проблеме разработки различных технологий для метода хирургического лечения легочного ТБ (Н. Шиндер, 1968; Д. Гуля, 1972; А. Стаматин, 1967; К. Драганюк, 1969; Г. Гроза, 1972), оценки функциональных исходов и трудоспособности больных ТБ после различных видов резекции легких (Е. Куницкий, 1990; С. Погребкова, 1978; О. Чебанова, 1978) [8, 28].

В связи с высоким удельным весом внелегочного ТБ и особенно его осложнений были проведены клинические и экспериментальные исследования по дальнейшему совершенствованию и разработке новых методов хирургического лечения костно-суставного и урогенитального ТБ (Е. Кощуг, 1966; В. Степанов, 1967; Е. Мырзак, 1968; Г. Кроитору, 1968; Н. Гуцу, 1973; М. Кирошка, 1972).

Морфологические исследования состояния соединительной ткани легких при ТБ (И. Хайдарлы, 1967), начатые в отделении патологической анатомии под руководством проф. В.И. Пузик, завершились широким внедрением в практику гистохимических, биохимических, люминесцентно-микроскопических и электронно-микроскопических методов исследования.

Одним из фундаментальных исследований стало изучение патоморфологии остаточных фиброзных изменений при леченном легочном ТБ (И. Хайдарлы, 1989). Морфологические исследования позволили определить структурные и обменные изменения в процессе заживления туберкулезных поражений и видоизменения непораженной легочной ткани. Прослежено образование новых соединительнотканных формаций, которые наряду с выполнением специфических функций, диктуемых особенностями повреждения, сохраняют за собой способность восстанавливаться и замещать туберкулезные поражения. Выяснено, что множественные факторы местного и общего характера, влияя на фиброгенную потенцию соединительнотканных клеток, придают репаративным процессам, фибрилообразованию и рубцеванию определенные морфологические особенности. Проведенные исследования позволили установить общие закономерности тканевых реакций при заживлении различных туберкулезных поражений, охарактеризовать морфогенез и гистогенез фиброзных изменений, структурные и метаболические изменения в динамике фиброобразования при разных формах легочного ТБ в зависимости от характера противотуберкулезной терапии, длительности заболевания, возрастных и половых различий больных. На основе критической оценки данных о морфологических особенностях посттуберкулезной и метатуберкулезной фиброзных тканей были разработаны схема морфогенеза посттуберкулезного и метатуберкулезного фиброзов и классификация пневмофиброзов при ТБ, которая отражает его патогенез и гистогенез, распространенность и топографические особенности.

Были определены морфологические критерии дифференциальной диагностики посттуберкулезного фиброза и факторы, определяющие тип развивающегося фиброза [27]. Таким образом, результаты проведенного исследования освещают особенности коллагено- и фиброгенеза, многообразие фиброзных изменений и предназначены способствовать совершенствованию методов профилактики и дифференциальной морфологической диагностики фиброза при ТБ легких.

Особый интерес представляли изучение особенностей эволюции остропрогрессирующих форм ТБ у сельских жителей и разработка тактики их лечения (Л. Рывняк, 1984), оценка диагностического и эпидемиологического значения однократного бактериовыделения (С. Писаренко, 1985), совершенствование методов последующего амбулаторного лечения (В. Дегтеарев, 1973) [7].

При разработке критериев и тактики экспертизы трудоспособности были использованы результаты функционально-диагностических, сердечно-сосудистых и социологических исследований (Р. Бусыгина, 1969; С. Погребкова, 1978).

Ценным вкладом для внедрения бронхологических диагностических методов, выбора тактики локального лечения послужили целенаправленные исследования их эффективности (Ю. Симионикэ, П. Левченко, 1989) [23].

Отдельной темой научных исследований являлось изучение эпидемиологии нетуберкулезной патологии органов дыхания, установление факторов риска заболевания, определение роли остаточных туберкулезных изменений и внебольничных пневмоний в развитии ТБ (А. Вильдерман, А. Московчук, С. Писаренко). Результаты исследований послужили основой для ряда приказов, предусматривающих мероприятия по реорганизации фтизиопневмологической службы, и методических рекомендаций по диспансеризации больных нетуберкулезными заболеваниями легких [16, 24].

Благодаря участию М.М. Авербаха, В.Я. Гергерта, В.И. Литвинова в короткие сроки в Молдавском НИИ туберкулеза была создана лаборатория иммунологии, в которой стали работать врачи, прошедшие подготовку в лаборатории иммунологии ЦНИИТ. Был освоен и внедрен в практику целый ряд иммунологических тестов, которые отражали количественные и функциональные стороны клеточного и гуморального иммунитета, а также естественную резистентность организма [4, 12]. Внедрен ряд методик для характеристики специфического иммунитета при ТБ и нетуберкулезных заболеваниях легких. На основе фундаментальных исследований по разработке и выборе биохимических и иммунологических тестов для дифференциальной диагностики легочного ТБ и патологии плевры (Г. Цымбаларь, В. Григорян, 1973; В. Кирошка, 1975) был установлен ряд показателей для определения степени активности специфического воспалительного процесса и разработана методика дифференциальной диагностики туберкулеза у сельских жителей на различных уровнях обследования. В результате был разработан ряд изобретений [5, 6].

На высоком научно-теоретическом и методическом уровне были проведены работы по дифференциальной диагностике ТБ и нетуберкулезных заболеваний легких, сложные исследования по изучению особенностей иммунитета при ТБ, иммунохимии и иммуногенетике ТБ, по иммуномодуляции, иммунодиагностике и иммунотерапии ТБ [3].

Микробиологические исследования играют основополагающую роль в контроле за инфекционными заболеваниями. В этой связи микобактериология, являясь основой при проведении мероприятий по выявлению новых случаев болезни и подтверждения этиологии заболевания, существенно влияет на снижение распространения инфекции и на предупреждение образования лекарственной устойчивости.

Молдавский НИИ туберкулеза сотрудничал с ЦНИИТ во многих направлениях микробиологии на протяжении более 50 лет, начиная с 1970-х годов, когда стала возрастать роль микробиологической службы в диагностике ТБ. В это время особое место в работе лаборатории занимает совершенствование микробиологической диагностики ТБ и изучение эффективности микробиологических исследований различных видов диагностического материала. Разрабатываются новые способы обработки патологического материала, влияющие на выявление микобактерий ТБ в биологических пробах, и новые модифицированные питательные среды для культивирования микобактерий (Э. Финн, В. Балан). Работы по разработке сухих питательных сред на яичной основе для выделения МБТ «Финн-1» и «Финн-2» легли в основу кандидатских диссертаций. Среда «Финн-2» была запатентована в 1973 г., для ее производства в МНИИТ на базе клиники № 2 «Ворничены» была организована микробиологическая лаборатория под руководством Э. Финна. Среда «Финн-2» была принята в качестве второй стандартной среды в противотуберкулезных учреждениях СССР, а затем и России.

Ряд работ посвящены разработке дезинфицирующих средств для обработки выделений больных легочным ТБ, методов изоляции МБТ из мокроты больных, изучению практических

аспектов противотуберкулезной химиотерапии [25]. Изучались состав питательных сред и факторы, влияющие на результаты определения лекарственной чувствительности. Проводилась сравнительная оценка различных вариантов среды Левенштейна–Йенсена для определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* методами пропорций и абсолютных концентраций. Определялись биологические свойства лабораторных штаммов и клинических изолятов микобактерий, полирезистентных к противотуберкулезным препаратам (Т. Попеску, В.И. Голышевская) [17].

Главным направлением научной работы лаборатории микробиологии было и остается изучение возбудителя ТБ, его структурных и биологических свойств, изменчивости, влияния на него противотуберкулезных препаратов.

Изучение изменчивости МБТ привело к обнаружению их персистирующих популяций, в том числе L-форм микобактерий. Явление L-трансформации микобактерий БЦЖ в организме вакцинированных детей было зарегистрировано в 1972 г. как открытие (Н.А. Шмелев, И.Р. Дорожкова, З.С. Земскова, В.Н. Круду) [14].

В современных условиях выраженного снижения резистентности макроорганизма и широкого распространения заболеваний, вызывающих иммуносупрессию, создаются благоприятные условия для реактивации инфекции, персистирующей в *остаточных* посттуберкулезных изменениях. В этом отношении показательно, что при стандартном бактериологическом обследовании состоявших на учете в VIIA и VIIБ группах диспансерного наблюдения было установлено наличие у этой категории значительного резервуара туберкулезной инфекции: возбудитель ТБ был обнаружен у 9% обследованных. При этом использование метода выделения L-форм позволило повысить выявляемость возбудителя в 3,7 раза по сравнению с общепринятыми методами (В. Круду) [14].

Ранней фазой реактивации ТБ у лиц с *остаточными* туберкулезными изменениями является возникновение молниеносно протекающей пневмонии, обусловленной размножением и подготовкой к реверсии длительно переживающих в организме L-вариантов измененных МБТ. Это положение подтверждено в экспериментах по заражению морских свинок чистыми линиями условно стабильных L-форм МБТ, у которых уже через одни сутки после заражения отмечались лимфоидная инфильтрация и отек межальвеолярных перегородок с развитием через две недели тотальной молниеносно протекающей пневмонии, сопровождавшейся экссудативным или продуктивным плевритом. На протяжении последующих полутора – двух недель пневмония подвергалась самопроизвольному рассасыванию. На протяжении 11 недель наблюдения такие вспышки остро прогрессирующей пневмонии наблюдали повторно шесть раз. В более поздние сроки развития процесса появлялись признаки затяжного течения пневмонии, и все более выраженными становились проявления прогрессирующего диссеминированного ТБ. Эти данные впоследствии были подтверждены В.Н. Круду, И.Р. Дорожковой, З.С. Земсковой и др. [9].

Совместная деятельность в области изучения ТБ легких и других заболеваний органов дыхания вылилась в ряд диссертационных работ, изобретений, статей в ведущих журналах.

Творческое сотрудничество ПМСУ «Институт фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк»» и ФГБНУ «ЦНИИТ» сохраняется и в настоящее время.

Диссертационные работы, выполненные сотрудниками МНИИТ (ПМСУ «Институт фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк»») под руководством ученых ФГБНУ «ЦНИИТ»

1. Каушанский М.З., 1965, «Особенности клиники, течения и лечения туберкулом легких» (научный руководитель профессор М.И. Ойфебах).
2. Сигал Л.Д., 1966, «Заболеваемость туберкулезом в семьях бацилловыделителей, организация и эффективность мероприятий по ее снижению» (научный руководитель профессор С.И. Цесарская).
3. Ротарь В.П., 1966, «Химиопрофилактика туберкулеза среди детей, подростков и взрослых, находящихся в контакте с больными открытой формой туберкулеза» (научный руководитель действительный член АМН СССР, профессор Н.А. Шмелев).
4. Пунга В.В., 1966, «Взаимоотношения между клинической эффективностью химиотерапии легочного туберкулеза и локальными изменениями в легочной ткани и бронхах» (научный руководитель профессор Ф.Л. Элинсон).
5. Цымбаларь Г.Г., 1966, «Взаимоотношения между клинической эффективностью химиотерапии легочного туберкулеза и изменениями свойств возбудителя» (научные руководители профессор Ф.Л. Элинсон, профессор А.И. Каграманов).
6. Хайдарлы И.Н., 1967, «Гистохимическая и люминесцентно-микроскопическая характеристика соединительной ткани легких при туберкулезе» (научный руководитель профессор В.И. Пузик).
7. Шиндер Н.Л., 1968, «Эффективность операций экстраплеврального пневмолиза, торакопластики и резекции при туберкулезе в свете отдаленных результатов» (научный руководитель действительный член АМН СССР, профессор Л.К. Богуш).
8. Кроитору Г.М., 1968, «Применение пластического материала при хирургическом лечении синовиальных форм туберкулезного гонита» (научный руководитель профессор А.В. Александрова).

9. Кульчковский М.А., 1968, «Эффективность химиотерапии больных туберкулезом легких при первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза» (научный руководитель профессор И.Е. Кочнова).
10. Фишов Л.М., 1969, «Процессы заживления свежевыявленных форм туберкулеза легких под влиянием антибактериальной терапии в сочетании с преднизолоном» (научный руководитель профессор А.В. Александрова).
11. Бусыгина Р.Н., 1969, «Роль анаболических стероидных гормонов в современном лечении туберкулеза легких» (научный руководитель доктор медицинских наук Н.М. Рудой).
12. Езерская Е.Н., 1970, «Сравнительная оценка методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза и их значение для клиники» (научный руководитель профессор А.И. Каграманов).
13. Вильдерман А.М., 1972, «Клиника и дифференциальная диагностика поражений печени различной этиологии у больных туберкулезом легких» (научный руководитель профессор В.И. Пузик).
14. Резник С.Х., 1972, «Патогенез, клиника и лечение лекарственных реакции желудка у больных туберкулезом легких» (научные руководители профессор Ф.Л. Элинсон, кандидат медицинских наук Р.Н. Бусыгина).
15. Гроза Г.Н., 1972, «Клинико-рентгенологическое отделение объемов экономных резекций легких при туберкулезе с последующей морфологической проверкой полученных данных» (научные руководители профессор А.А. Сабон, доктор медицинских наук О.А. Уварова).
16. Бурлаченко М.А., 1973, «Эпидемиология и география туберкулеза, перспективное прогнозирование и планирование противотуберкулезной помощи в Молдавской ССР» (руководитель профессор М.И. Ойфебах).
17. Тудос Т.П., 1974, «Некоторые особенности реактивности организма больных туберкулезом легких и сахарным диабетом» (научные руководители профессор М.М. Авербах, доктор медицинских наук К.Я. Келеберда).
18. Подолинный Г.И., 1975, «Формирование нулевой группы диспансерного учета и методика определения активности туберкулезных изменений в легких» (научный руководитель доктор медицинских наук Н.М. Рудой).
19. Журжа Л.Е., 1977, «Скрытые формы сахарного диабета у больных туберкулезом легких в условиях современных методов лечения» (научный руководитель доктор медицинских наук О.А. Уварова).
20. Емельянов О.С., 1985, «Эффективность лечения в стационаре со специальным режимом больных туберкулезом легких, страдающих алкоголизмом, и пути его совершенствования» (научный руководитель доктор медицинских наук Н.М. Рудой).
21. Джугостран В.Я., 1981, «Прогностическая информативность факторов хирургического риска при резекциях легких по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза» (научный руководитель доктор медицинских наук Б.С. Демидов).
22. Яворский К.М., 1983, «Клинико-рентгенологическая характеристика и совершенствование диспансерного наблюдения за контингентами детей и подростков-рентгенположительных и с хронической туберкулезной интоксикацией (III группа учета)» (научный руководитель профессор Л.А. Митинская).
23. Державин В.И., 1983, «Усовершенствование диспансеризации и химиопрофилактики лиц повышенного риска рецидива и заболевания туберкулезом легких» (научный руководитель профессор Н.М. Рудой).
24. Писаренко С.В., 1985, «Диагностическое и эпидемиологическое значение однократного бактериовыделения» (по данным диспансерно-клинического наблюдения) (научный руководитель профессор Н.М. Рудой).
25. Кривенко Г.Т., 1986, «Химиотерапия больных I-А группы диспансерного наблюдения на первом этапе лечения до получения результатов определения лекарственной чувствительности МБТ» (научный руководитель профессор Н.М. Рудой).
26. Подолинный Г.И., 1987, «Причины формирования контингентов больных хроническим деструктивным туберкулезом легких и пути их уменьшения» (научный консультант профессор Н.М. Рудой).
27. Хайдарлы И.Н., 1988, «Патогенез и патоморфология пневмофиброзов при туберкулезе» (научный консультант профессор В.И. Пузик).
28. Симионика Ю.Д., 1989, «Комплесная оценка состояния бронхов у больных с экссудативным плевритом туберкулезной и другой этиологии» (научный руководитель профессор В.П. Филиппов).
29. Дегтярев В.П., 1990, «Эффективность специфической профилактики туберкулеза у лиц молодого (18–30 лет) возраста в сельской местности» (научный консультант доктор медицинских наук Т.А. Худушина).
30. Сапожник К.Г., 1990, «Амниоцен в комплесной терапии впервые выявленного туберкулеза легких» (научный руководитель доктор медицинских наук М.А. Карачунский).
31. Куницкий Е.М., 1990, «Медицинская и социально-трудовая реабилитация при туберкулезе органов дыхания» (научный консультант доктор медицинских наук Т.А. Худушина).
32. Круду В.Н., 1990, «Характеристика микобактериальной популяции и ее роль в реактивации процесса у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких» (научный руководитель профессор И.Р. Дорожкова).
33. Попеску Т.Т., 1990, «Разработка питательных сред для микробиологической диагностики типичных и биологически измененных микобактерий туберкулеза» (научный руководитель доктор медицинских наук В.И. Голышевская).
34. Яворский К.М., 1991, «Выявление, особенности течения и лечения деструктивных форм туберкулеза у детей и их дифференциальная диагностика с деструкциями в легких нетуберкулезной этиологии» (научный консультант профессор Л.А. Митинская).
35. Саин Д.О., 1991, «Течение и исходы диссеминированного туберкулеза легких» (научный консультант академик АМН СССР, профессор А.Г. Хоменко).

36. Гинда С.С., 1992, «Клинико-иммунологическая характеристика туберкулеза легких, протекающего на фоне различных сочетаний бактериальной, вирусной и лекарственной сенсибилизации» (научный консультант доктор медицинских наук В.Я. Гергерт).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бусыгина Р.Н.* К вопросу о раздельном исследований легочной вентиляции с помощью радиоактивного ксенона (Xe133) // *Здравоохранение*. 1973. – № 5. – С. 53–56.
2. *Галицкий Л.А., Спицын М.Г.* Танатогенез туберкулеза у лиц молодого возраста. II съезд фтизиатров и пульмонологов Молдавской ССР. Кишинев. – 1991. – С. 64–66.
3. *Гинда С.С., Гергерт В.Я., Саин Д.О.* Авторское свидетельство на изобретение «Способ определения индивидуальной чувствительности к туберкулинотерапии больных туберкулезом легких», SU1587448 A1 Приоритет 30.05.88. Опубликовано в Бюл. № 31, 23.08.90.
4. *Гинда С.С., Дорожкова И.Р., Круду В.Н.* Авторское свидетельство на изобретение «Способ прогнозирования реактивации туберкулеза легких». SU1835263 A1 Приоритет 23.11.90. Опубликовано в Бюл. № 31 23.08.93.
5. *Григорян В.Г., Кирошка И.З., Цымбалару Г.Г., Пунга В.В.* О концентрации активного ГИНК в крови при различных способах его введения // *Здравоохранение*. 1969. – № 2. – С. 40–42.
6. *Григорян В.Г.* Восстановительное аминирование пировиноградной кислоты при химиотерапии экспериментального туберкулеза. Туберкулостатические препараты I и II ряда при хроническом деструктивном туберкулезе легких. Труды ЦНИИТ М3 СССР. 1964. – Т. 13. – С. 373–377.
7. *Дегтярев В.П.* Амбулаторное лечение больных туберкулезом // *Вопросы туберкулеза Кишинев*. – 1973. № 5 – С. 22–23.
8. *Драганюк К.А., Евграфова З.А., Лозовану М.А.* Эффективность комплексного лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. VIII Всесоюзный съезд фтизиатров. 1973. – С. 59–61.
9. *Дорожкова И.Р., Земскова З.С., Круду В.Н., Кочеткова Е.Я.* Эндогенная реактивация туберкулеза в результате реверсии устойчивых L-форм микобактерий // *Проблемы туберкулеза*. 1995. – № 3. – С. 43–46.
10. *Каушанский М.З., Сокол В.Г., Шиндер Н.Л.* Вопросы лечебной тактики при туберкулемах легких // *Здравоохранение.* 1967. – № 1 – С. 34–36.
11. *Кирошка В.С.* Белковый обмен в печени морских свинок при экспериментальном туберкулезе и его лечении // *Проблемы туберкулеза*. 1972. – С. 273–277.
12. *Кирошка В., Шинкарева Т., Литвинов В., Черноусова Л., Гинда С. Гильбурд Б.* Характеристика спектра антительного ответа на антигенные детерминанты Mycobacterium tuberculosis методом иммуноблотинга // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1991. – № 1. – С. 61–63.
13. *Кощуг Е.Д.* Радикально-восстановительные операции при туберкулезных артритах // *Здравоохранение.* 1966. – № 1. – С. 15–16.
14. *Круду В., Дорожкова И.Р.* Диагностическое значение выявления L-форм МБТ у лиц с ОТИ в легких // *Проблемы туберкулеза*. 1991. – № 4. – С. 11–17.
15. *Куницкий Е.М.* Эффективность реабилитационных мероприятий у больных туберкулезом органов дыхания сельских жителей Молдавской ССР. I съезд фтизиатров и пульмонологов Молдавской ССР. Кишинев. 1984. – С. 87–88.
16. *Московчук А.Ф., Царалунга Т.П., Слогоцкая Л.В. и др.* Материалы по диспансеризации страдающих болезнями органов дыхания в Молдавской ССР. I съезд фтизиатров и пульмонологов Молдавской ССР. Кишинев. – 1984. – С. 21–22.
17. *Попеску Т.Т., Будеч Л.Б., Плотнику Л.К.* О возможности использования питательной среды В для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. II съезд фтизиатров и пульмонологов Молдавской ССР. – С. 115.
18. *Ротарь В.П.* Эпидемиологическая инволюция туберкулеза и перспективное планирование противотуберкулезной сети в Молдавской ССР // *Современные вопросы туберкулеза*. Кишинев. – 1972. – С. 5–9.
19. *Рудой Н.М., Фишер Ю.Я., Игембаева К.С.* Пути предупреждения развития хронических форм деструктивного туберкулеза у больных с наличием отягощающих факторов // *Актуальные проблемы пневмофтизиологии*. 1986. – С. 22–25.
20. *Саин Д.О., Рывняк Л.П., Писаренко С.В.* Источники формирования диссеминированного туберкулеза легких. II съезд фтизиатров и пульмонологов Молдавской ССР. Кишинев. – 1991. – С. 17–19.
21. *Сигал Л.Д.* Основные пути снижения эпидемиологической опасности туберкулезных бацилловыделителей в условиях бытового контакта // *Вопросы туберкулеза. Кишинев*. 1966. – Т. 2. – С. 16–18.
22. *Сигал Л.Д.* Опыт химиопрофилактики туберкулеза // *Здравоохранение*. 1963. – № 4. – С. 17–22.
23. *Симионокэ Ю.* Эндоскопические и морфологические корреляции в диагностике туберкулеза бронхов. IV Национальный конгресс фтизиопневмологов Республики Молдова. Кишинев. – 2009. – С. 59.
24. *Тудос Т.П., Журжа Л.Е., Грудинска Л.К. и др.* Выявление неспецифических болезней органов дыхания в диагностическом отделении противотуберкулезного диспансера. I съезд фтизиатров и пульмонологов Молдавской ССР. Кишинев. – 1984. – С. 165–166.
25. *Финн Э.Р.* Культивация Mycobacterium tuberculosis в различных средах и комбинациях сред // *Лечебное дело*. 1970. – № 10. – С. 20.
26. *Фишов Л.М., Гроссман Э.Г., Мучник З.Ш. и др.* Опыт флюорографического обследования сельского населения в Молдавской ССР // *Вопросы эпидемиологии и клиники туберкулеза*. Кишинев. – 1963. – С. 13–14.
27. *Хайдарлы И.Н.* Гистогенез и патоморфология пневмофиброзов при туберкулезе. Кишинев: Штиинца. – 1983. – 144 с.
28. *Шиндер А.Л.* Хирургическое лечение больных легочным туберкулезом в Молдавии. Тезисы докладов III съезда хирургов Молдавии. Кишинев. – 1961. – С. 53–54.

REFERENCES

1. *Busygina R.N*. On the question of a separate study of pulmonary ventilation using radioactive xenon (Xe133). *Zdravookhraneniye*, 1973, no. 5, pp. 53–56. (In Russ.)
2. *Galitsky L.A., Spitsyn M.G*. Thanatogenesis of TB in young people. The 2nd congress of phthisiologists and pulmonologists of the Moldavian SSR. Kishinev, 1991, pp. 64–66. (In Russ.)
3. *Ginda S.S., Gergert V. Ya., Sain D.O*. Author's certificate for invention: "The method for determination of individual susceptibility to tuberculin therapy in pulmonary TB patients", SU1587448 A1, Priority 30.05.88. Published in Bul. No. 31 23.08.90. (In Russ.)
4. *Ginda S.S., Dorozhkova I.R., Krude V.N*. Author's certificate for invention: "The method for forecasting reactivation of pulmonary TB". SU1835263 A1, Priority 23.11.90. Published in Bul. No. 31 23.08.93. (In Russ.)
5. *Grigoryan V.G., Kiroshka I.Z., Tsymbalaru G.G., Punga V.V*. About blood concentrations of active INH at different routes of drug administration. *Zdravookhraneniye*, 1969, no. 2, pp. 40–42. (In Russ.)
6. *Grigoryan V.G*. Reductive amination of pyruvic acid in chemotherapy of experimental TB. Tuberculostatic first- and second-line drugs in chronic destructive pulmonary TB. *Transactions of Central TB Research Institute of the Ministry of Health of the USSR*, 1964, vol. 13, pp. 373–377. (In Russ.)
7. *Degtyarev V.P.* Ambulatory treatment of TB patients. *Voprosy tuberkulyoza*, *Kishinev*, 1973, no. 5, pp. 22–23. (In Russ.)
8. *Draganyuk K.A., Evgrafova Z.A., Lozovanu M.A*. Effectiveness of complex treatment of fibrocavernous pulmonary TB. The 8th congress of phthisiologists, 1973, pp. 59–63. (In Russ.)
9. *Dorozhkova I.R., Zemskova Z.S., Krudu V.N., Kochetkova E.Ya*. Endogenous reactivation of TB due to reversion of resistant *M. tuberculosis* L-forms. *Problems of Tuberculosis*, 1995, no. 3, pp. 43–46. (In Russ.)
10. *Kaushansky M.Z., Sokol V.G., Shinder N.L.* The issues of treatment tactics in lung tuberculomas. *Zdravookhraneniye*, 1967, pp. 34–36. (In Russ.)
11. *Kiroshka V.S*. Protein exchange in the guinea-pig liver in experimental TB and its treatment. *Problems of Tuberculosis*, 1972, pp. 273–277. (In Russ.)
12. *Kiroshka V., Shinkareva T., Litvinov V., Chernousova L., Ginda S., Gilburd B.* Characteristics of the spectrum of antibody response to *Mycobacterium tuberculosis* antigenic determinants by immunoblotting. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 1991, no. 1, pp. 61–63. (In Russ.)
13. *Koshug E.D*. Radical reduction surgery in tuberculous arthritis. *Zdravookhraneniye*, 1966, no. 1, pp. 15–16. (In Russ.)
14. *Krudu V.N., Dorozhkova I.R*. Diagnostic significance of *M. tuberculosis* L-forms detection in people with residual TB changes in the lungs. *Problems of Tuberculosis*, 1991, no. 4, pp. 11–17. (In Russ.)
15. *Kunitsky E.M*. Effectiveness of rehabilitation procedures in pulmonary TB patients from rural areas of the Moldavian SSR. The 1st congress of phthisiologists and pulmonologists of the Moldavian SSR. Kishinev, 1984, pp. 87–88. (In Russ.)
16. *Moskovchuk A.F., Tsaralunga T.P., Slogotskaya L.V. et al*. Transactions on dispensary follow-up of people with pulmonary diseases in the Moldavian SSR. The 1st congress of phthisiologists and pulmonologists in the Moldavian SSR. Kishinev, 1984, pp. 21–22. (In Russ.)
17. *Popesku T.T., Budech L.B., Plotniku L.K*. About possible use of culture medium B for drug susceptibility testing of *M. tuberculosis*. The 2nd congress of phthisiologists and pulmonologists in the Moldavian SSR. p. 115. (In Russ.)
18. *Rotar V.P*. Epidemiological involution of TB and prospective planning of TB network in the Moldavian SSR. *Sovremennye voprosy tuberkulyoza*, *Kishinev*, 1972, pp. 5–9. (In Russ.)
19. *Rudai N.M., Fisher Yu.Ya., Igembaeva K.S*. Prevention of the development of chronic forms of destructive TB in patients with burdening factors. *Aktualnye problemy pnevmoftiziologii*, 1986, pp. 22–25. (In Russ.)
20. *Sain D.O., Ryvnyak L.P., Pisarenko S.V*. The sources of disseminated pulmonary TB. The 2nd congress of phthisiologists and pulmonologists in the Moldavian SSR. Kishinev, 1991, pp. 17–19. (In Russ.)
21. *Sigal L.D*. The main solutions to reduce epidemiological danger of tuberculous bacterioexcretors in the household. *Voprosy tuberkulyoza. Kishinev*, 1966, vol. 2, pp. 16–18. (In Russ.)
22. *Sigal L.D*. The experience of TB chemoprophylaxis. *Zdravookhraneniye*, 1963, no. 4, pp. 17–22. (In Russ.)
23. *Simionoke Yu.* Endoscopic and morphological correlations in the diagnosis of bronchial TB. The 4th National congress of phthisiopneumonologists in the Moldova Republic, 2009, p. 59. (In Russ.)
24. *Tudos T.P., Zhurzha L.E., Grudinska L.K. et al*. The detection of non-specific pulmonary diseases at a diagnostic department of a TB dispensary. The 1st congress of phthisiologists and pulmonologists in the Moldavian SSR. Kishinev, 1984, pp. 165–166. (In Russ.)
25. *Finn E.R*. Cultivation of *Mycobacterium tuberculosis* in different media and media combinations. *Lechebnoye delo*, 1970, no. 10, p. 20. (In Russ.)
26. *Fishov L.M., Grossman E.G., Muchnik Z. Sh. et al.* The experience of fluorography screening of the rural population in the Moldavian SSR. *Voprosy epidemiologii i kliniki tuberkulyoza, Kishinev*, 1963, pp. 13–14. (In Russ.)
27. *Khaidarly I.N.* Histogenesis and pathomorphology of pulmonary fibrosis in TB. Kishinev, Shtiintsa, 1983, 144 p. (In Russ.)
28. *Shinder A.L.* Surgical treatment of pulmonary TB patients in Moldavia. The abstracts of the reports made on the 3rd congress of surgeons in Moldavia. Kishinev, 1961, pp. 53–54. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ПМСУ «Институт фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк»»
2025, Республика Молдова, г. Кишинев, ул. Вырнав, д. 13

Александру София Матвеевна – магистр в управлении общественным здравоохранением, директор
Тел.: (+ 373 22) 57-22-01
E-mail: sofi.alexandru@gmail.com

Тудор Елена Мирчевна – д.м.н., член-корр. АМНМ, зам. директора по науке и инновации
Тел.: (+ 373 22) 57-23-50
E-mail: eltudor@yandex.ru

Хайдарлы Ион Николаевич – доктор хабилитат медицинских наук, член-корр. АМНМ, главный научный сотрудник, зав. отделением «Патологическая анатомия»
Тел.: (+ 373 22) 57-23-74
E-mail: ion.haidarli@gmail.com

Саин Дмитрий Онуфриевич – доктор хабилитат медицинских наук, профессор, зав. лабораторией «Менеджмент и мониторинг туберкулеза»

Яворский Константин Михайлович – доктор хабилитат медицинских наук, профессор, акад. АМНМ, главный научный сотрудник, зав. кафедрой пневмофтизиологии Университета медицины и фармации «Н. Тестемицану»
Тел.: (+ 373 22) 57-22-04
E-mail: ciavorschi@gmail.com

Вильк Валентина Викторовна – магистр в управлении общественным здравоохранением, зам. директора по менеджменту и стратегии, координатор Национальной программы по контролю туберкулеза
Тел.: (+ 373 22) 57-22-03
E-mail: valentina.vilc@uahoo.co.uk

Гинда Сергей Степанович – доктор хабилитат медицинских наук, профессор, зав. лабораторией «Иммунология и аллергология»
Тел.: (+ 373 22) 57-23-58
E-mail: ginda-sergei@mail.ru

Круду Валерий Николаевич – д.м.н., зав. Национальной референс-лабораторией
Тел.: (+ 373 22) 57-22-79
E-mail: valeriu.crudu@gmail.com

Болотникова Валентина Андреевна – д.м.н., доцент, старший научный сотрудник
Тел.: (+ 373 22) 57-23-54
E-mail: ifp@ms.md

Писаренко Сергей Викторович – доктор хабилитат медицинских наук, доцент, зав. лабораторией «Неспецифические заболевания органов дыхания»
Тел.: (+ 373 22) 57-23-53
E-mail: pisarenco.serghei@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute
13, Vyrnav St., 2025, Kishinev, Moldova

Sofia M. Aleksandru, Master in Healthcare Administration, Director
Tel.: (+ 373 22) 57-22-01
E-mail: sofi.alexandru@gmail.com

Elena M. Tudor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences of Moldova, Deputy Director for Science and Innovation
Tel.: (+ 373 22) 57-23-50
E-mail: eltudor@yandex.ru

Ion N. Khaidarly, Habilitated Doctor, Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences of Moldova, Principal Researcher, Head of Department "Pathological Anatomy"
Tel.: (+ 373 22) 57-23-74
E-mail: ion.haidarli@gmail.com

Dmitriy O. Sain, Habilitated Doctor in Medicine, Professor, Head of Laboratory "Management and Monitoring of Tuberculosis"

Konstantin M. Yavorsky, Habilitated Doctor in Medicine, Professor, Academician of the Academy of Medical Sciences of Moldova, Head of Pneumophthisiology Department at Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy
Tel.: (+ 373 22) 57-22-04
E-mail: ciavorschi@gmail.com

Valentina V. Vilk, Master in Healthcare Administration, Deputy Director for Management and Strategy, Coordinator of National TB Control Programme
Tel.: (+ 373 22) 57-22-03
E-mail: valentina.vilc@uahoo.co.uk

Sergey S. Ginda, Habilitated Doctor in Medicine, Professor, Head of Laboratory "Immunology and Allergology"
Tel.: (+ 373 22) 57-23-58
E-mail: ginda-sergei@mail.ru

Valery N. Krudu, Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of National Reference Laboratory
Tel.: (+ 373 22) 57-22-79
E-mail: valeriu.crudu@gmail.com

Valentina A. Bolotnikova, Doctor of Medical Sciences, Docent, Senior Researcher
Tel.: (+ 373 22) 57-23-54
E-mail: ifp@ms.md

Sergey V. Pisarenko, Habilitated Doctor in Medicine, Docent, Head of Laboratory "Non-specific Pulmonary Diseases"
Tel.: (+ 373 22) 57-23-53
E-mail: pisarenco.serghei@gmail.com

Оригинальные статьи

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКОБАКТЕРИЙ В РЕСПУБЛИКЕ МАРИЙ ЭЛ

© 2021 г. Петрова Л.В.[1], Севастьянова Э.В.[2], Андреевская С.Н.[2], Черноусова Л.Н.[2]

[1] *ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Йошкар-Ола, Россия*
[2] *ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия*

Поступила 27.10.2020

На большом клиническом материале проведена сравнительная оценка эффективности использования в Республике Марий Эл различных методов выявления микобактерий (МБ). Сопоставлены результаты исследований, выполненных различными микробиологическими методами, для выявления МБ у пациентов с подозрением на туберкулез (ТБ) в учреждениях нетуберкулезного профиля и для диагностики ТБ в специализированной бактериологической лаборатории противотуберкулезного учреждения. Показано, что в настоящее время для повышения эффективности диагностики ТБ существует необходимость в параллельном использовании одновременно комплекса различных микробиологических методов.

Ключевые слова: методы выявления микобактерий, микробиологическая диагностика туберкулеза, эффективность выявления микобактерий.

Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0015 «Формирование лекарственной устойчивости микобактерий и соматических клеток к противотуберкулезным препаратам».

DOI: 10.7868/S2587667821020047

Original Articles

EFFECTIVENESS OF DIFFERENT METHODS FOR DETECTION OF MYCOBACTERIA IN THE MARI EL REPUBLIC

Petrova L.V.[1], Sevastyanova E.V.[2], Andreevskaya S.N.[2], Chernousova L.N.[2]

[1] *Republican TB Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia*
[2] *Central TB Research Institute, Moscow, Russia*

Submitted as of 27.10.2020

We conducted comparative assessment of effectiveness of different methods for mycobacteria detection using a large sample size in the Mari El Republic. We compared results of studies based on different microbiological methods for mycobacteria detection in patients with presumed TB at general health facilities and at the bacteriology laboratory of the TB dispensary. We have established that currently it is necessary to simultaneously use a complex of different microbiological methods to improve effectiveness of TB diagnosis.

Keywords: methods for mycobacteria detection, microbiological diagnosis of TB, effectiveness of mycobacteria detection.

The article was prepared under research topic No. 0515-2019-0015: "The development of drug resistance of mycobacteria and somatic cells to TB drugs".

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в лабораторной практике для выявления МБ используют ряд микробиологических методов исследования, которые имеют различную чувствительность и специфичность и обладают разной эффективностью [1, 3–4].

В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ для диагностики пациентов с подозрением на ТБ предпочтение должно отдаваться молекулярным диагностическим тестам и посевам на жидких средах (ЖС) [1].

В Российской Федерации разработаны и регламентированы нормативными документами современные алгоритмы микробиологической диагностики ТБ, использующие как зарубежные, так и отечественные технологии и тест-системы. Вместе с тем в практической работе лабораторий существует возможность выбора того или иного метода исследования из имеющегося арсенала диагностических методов.

Очевидно, что для каждого конкретного региона России необходимо оптимизировать стандартную схему выявления возбудителя, основываясь на требованиях отечественных нормативных документов, исходя из имеющихся в регионе условий и возможностей, а также с учетом эффективности используемых методов (доли положительных результатов среди всех исследований данного вида).

Цель исследования: определить эффективность методов выявления МБ, используемых в Республике Марий Эл (РМЭ) в лабораториях учреждений нетуберкулезного и туберкулезного профилей, а также оценить степень совпадения результатов, полученных из одного диагностического образца различными методами исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выявление МБ из различных видов диагностического материала, полученного от пациентов, обследуемых с целью диагностики туберкулеза, проводили с использованием следующих методов: метода микроскопии с окраской по Цилю–Нильсену и метода люминесцентной микроскопии, культурального метода на плотных питательных средах (ППС) Левенштейна–Йенсена и Финна-II и на ЖС (модифицированная среда Middlebrook 7H9) в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960, метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с набором реагентов для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК МБ туберкулезного комплекса (МБТ) методом ПЦР-РВ (Амплитуб-РВ), «Синтол», Россия.

Первичную идентификацию культуры проводили с использованием ID-теста TB Ag MPT64 Rapid (Standard Diagnostics, Корея) и микроскопией препаратов с окраской по Цилю–Нильсену.

Все процедуры осуществляли согласно инструкциям производителей.

Значимость различий (p) между параметрами оценивалась с помощью расчета критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность выявления МБ у пациентов с подозрением на ТБ, диагностируемых в учреждениях нетуберкулезного профиля

Первоначально была проведена оценка эффективности выявления МБ микробиологическими методами в учреждениях нетуберкулезного профиля у пациентов с подозрением на ТБ. Виды исследований, применяемые для этой цели, регламентированы Приказом Минздрава от 29.12.14 № 951, согласно которому в непрофильных медицинских организациях обязательным диагностическим исследованием при подозрении на ТБ является микроскопическое исследование трех проб мокроты на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) методами Циля–Нильсена или люминесцентным. При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ [2].

До 2015 г. в Республике Марий Эл для выявления МБ у пациентов с подозрением на ТБ в медицинских учреждениях нетуберкулезного профиля использовали микроскопический метод с окраской по Цилю–Нильсену, а также дополнительно культуральный метод на ППС. Микроскопический метод выполняли непосредственно в клинико-диагностических лабораториях учреждений первичной медико-санитарной помощи, а для подтверждения полученных результатов и в целом повышения эффективности выявления возбудителя эти же образцы мокроты, собранные по месту жительства пациента, направляли также в централизованную бактериологическую лабораторию ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» (РПТД) для проведения там культурального исследования.

Несмотря на положительные результаты применения культурального метода выявления МБ

у пациентов из учреждений нетуберкулезного профиля, с 2015 г. этот метод перестали использовать вследствие его относительной дороговизны и трудоемкости. Вместо него в настоящее время, наряду с микроскопией, применяется молекулярно-генетический метод ПЦР-РВ, который выполняется бактериологической лабораторией ГБУ РМЭ «РПТД» для учреждений нетуберкулезного профиля на договорной основе.

С целью оценки целесообразности использования вышеперечисленных методов диагностики проведено сравнительное исследование показателей эффективности выявления МБ у пациентов с подозрением на ТБ, обследуемых в учреждениях нетуберкулезного профиля. Результаты исследования представлены в табл. 1. Данные по обследованию методами микроскопии и ПЦР-РВ приведены за период с 2015 по 2018 г., по обследованию культуральным методом на ППС – за 2012–2014 гг.

Таблица 1. Эффективность выявления МБ из мокроты у пациентов с подозрением на ТБ, обследованных в учреждениях нетуберкулезного профиля

Table 1. Effectiveness of mycobacteria detection in sputum from patients with presumed TB at general health facilities

Метод	Микроскопия по Цилю–Нильсену	Культуральный на ППС	ПЦР-РВ
Обследовано лиц	53 240	24 757	4005
Из них с положительным результатом	251	518	205
Эффективность (%)	0,47	2,09	5,12

Проведенный анализ полученных результатов выявил достоверную разницу в эффективности выявления МБ из мокроты используемыми методами ($p < 0,01$). Наибольшую эффективность показал метод ПЦР-РВ – 5,12%, менее эффективен был культуральный метод – 2,09%, и самая низкая эффективность наблюдалась у микроскопического метода – 0,47%.

В табл. 2 представлены результаты анализа эффективности выявления МБТ из мокроты пациентов с различными заболеваниями, направленной из учреждений нетуберкулезного профиля на исследование культуральным методом и методом ПЦР-РВ.

Данное исследование показало, что метод ПЦР-РВ является более эффективным по сравнению с культуральным методом. Достоверно чаще МБТ выявляли методом ПЦР-РВ по сравнению с культуральным методом у лиц с подозрением на ТБ – 16,78% против 2,38% ($p < 0,001$), у лиц с первоначальным диагнозом пневмонии – 5,19% против 3,41% ($p < 0,002$), у лиц с прочими заболеваниями органов дыхания – 3,39% против 0,6% ($p < 0,001$). У лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) достоверной разницы выявления МБТ при обследовании методами ПЦР-РВ и культуральным не выявлено – 1,03% и 1,48% соответственно ($p > 0,05$). Следует подчеркнуть, что у всех пациентов с положительными результатами исследований в дальнейшем, при проведении дообследования, был диагностирован ТБ.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что использование культурального метода для первичного выявления МБ при

Таблица 2. Выявляемость МБТ культуральным методом и методом ПЦР-РВ у пациентов из лечебных учреждений нетуберкулезного профиля

Table 2. Effectiveness of *Mycobacterium tuberculosis* detection by culture and RT-PCR in patients at general health facilities

Причина обследования	Метод обследования					
	Культуральный на ППС			ПЦР-РВ		
	Обследовано пациентов	МБТ+		Обследовано пациентов	ДНК МБТ+	
		Абс.	%		Абс.	%
ХОБЛ	13 593	201	1,48	1355	14	1,03
Пневмония	7769	265	3,41	1369	71	5,19
Подозрение на туберкулез	1765	42	2,38	572	96	16,78
Прочие заболевания органов дыхания*	1630	10	0,6	709	24	3,39
Всего с заболеваниями органов дыхания	24 757	518	2,09	4005	205	5,12

* В графу «Прочие заболевания органов дыхания» входят данные по обследованию кашляющих пациентов, в сопроводительных документах которых указано: обследование по поводу кашля, саркоидоз, опухолевые заболевания, плеврит, пневмо- и гидроторакс.

* Category “Other pulmonary diseases” includes data on patients with cough, whose supporting documents indicate: diagnostic study for cough, sarcoidosis, cancer, pleurisy, pneumo- or hydrothorax.

подозрении на ТБ в учреждениях нетуберкулезного профиля является нецелесообразным, поскольку данный метод является относительно дорогостоящим и трудоемким, требует длительных сроков для получения результатов и характеризуется недостаточно высоким уровнем выявляемости МБТ. Вместо него рекомендуется использовать молекулярно-генетический метод ПЦР-РВ, как обеспечивающий достаточно высокую эффективность выявления ДНК МБТ и быстроту получения результатов. Оптимальным является использование метода ПЦР-РВ в сочетании с методом микроскопии по Цилю–Нильсену, который, несмотря на относительно невысокую чувствительность и эффективность, продолжает сохранять свою актуальность, так как, будучи простым и удобным методом, позволяет быстро и с минимальными финансовыми затратами выявлять наиболее эпидемически значимых больных ТБ с массивным бактериовыделением. Кроме того, положительный результат микроскопического исследования дает возможность оценить степень инфекционности пациента, а также заподозрить у него наличие нетуберкулезных МБ в том случае, если метод ПЦР-РВ показал отсутствие в образце ДНК МБТ, в то время как в мазке были выявлены КУМ.

Эффективность выявления МБ в специализированной бактериологической лаборатории ГБУ РМЭ «РПТД»

Далее была проведена оценка эффективности выявления МБ в специализированной бактериологической лаборатории противотуберкулезного учреждения при проведении диагностических исследований из разных видов диагностического материала у больных с различными формами ТБ.

Согласно Приказу Минздрава от 29.12.14 № 951, в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», обязательными исследованиями при постановке диагноза ТБ являются исследования двух образцов диагностического материала методом люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетическим методом на наличие маркеров ДНК МБТ с определением мутаций устойчивости к противотуберкулезным препаратам, культуральным методом на ЖС и ППС [2].

С целью оценки эффективности применяемых в баклаборатории ГБУ РМЭ «РПТД» перечисленных выше методов выявления МБ был проведен анализ результатов микробиологических исследований, выполненных из различных видов диагностического материала с целью диагностики ТБ. Каждый из испытуемых образцов исследовали одновременно несколькими методами: люминесцентная микроскопия, посевы на ППС, посев на ЖС с последующим культивированием в анализаторе BACTEC MGIT 960, ПЦР-РВ. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 3.

Исследование показало, что для всех видов диагностического материала эффективность выявления возбудителя методом ПЦР-РВ была достоверно выше по сравнению с культуральными методами на ЖС и ППС и методом люминесцентной микроскопии. Отмечена достаточно высокая выявляемость методом ПЦР-РВ из

Таблица 3. Выявляемость МБ из различных видов диагностического материала при исследовании одного образца разными методами в 2015–2018 гг.

Table 3. Mycobacteria detection using different diagnostic samples or using different methods to study one sample in 2015–2018

Материал / Методы		Мокрота (n = 6816)		Моча (n = 895)		Плевральный выпот (n = 442)		Операционный материал (n = 260)		Смывы из бронхов (n = 162)	
		Число образцов с положительным результатом									
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ПЦР-РВ	(1)	1437	21,08	25	2,79	66	14,93	238	91,54	25	15,43
Культуральные	(2)	1203	17,65	7	0,78	35	7,92	69	26,54	9	5,56
Микроскопия	(3)	737	10,81	1	0,11	11	2,49	212	81,54	6	3,70
P	(1–2)	p < 0,001		P = 0,003		P = 0,002		p < 0,001		P = 0,007	
P	(1–3)	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		P = 0,002		p < 0,001	
P	(2–3)	p < 0,001		p > 0,05		p < 0,001		p < 0,001		p > 0,05	

Таблица 4. Выявляемость бактериовыделителей различными методами исследования среди впервые выявленных больных ТБ легких с наиболее часто встречающимися формами ТБ в 2015–2018 гг.

Table 4. Detection of bacterioexcretors using different methods among new pulmonary TB patients with the most prevalent forms of TB in 2015–2018

Формы ТБ	Число обследованных больных	Методы исследования					
		Культуральные		Микроскопический		ПЦР-РВ	
		Число положительных результатов					
		МБТ+	%	КУМ+	%	ДНК МБТ+	%
Диссеминированный	185	180	97,30	150	81,08	179	96,76
Инфильтративный	508	438	86,22	293	57,68	424	83,46
Очаговый	231	98	42,42	33	14,29	91	39,39
Туберкулема	94	38	40,43	15	15,96	35	37,23
Казеозная пневмония	25	25	100,0	25	100,0	25	100,0
Итого	1043	779	74,69	516	49,47	754	72,29

олигобациллярных материалов, таких как моча – 25/895 (2,79%), плевральный выпот – 66/442 (14,93%), смывы из бронхов – 25/162 (15,43%).

Наиболее высокая эффективность выявления ДНК МБТ методом ПЦР-РВ была отмечена для операционного материала. При этом наблюдалась сравнительно низкая эффективность выявления МБТ культуральными методами – 26,54% (69/260) по сравнению с выявляемостью методом ПЦР-РВ 91,54% (238/260) и методом люминесцентной микроскопии 81,54% (212/260).

Не выявлено существенных различий при исследовании культуральными и микроскопическим методами мочи – 7/895 (0,78%) и 1/895 (0,11%) соответственно ($p > 0,05$), а также промывных вод бронхов – 9/162 (5,56%) и 6/162 (3,70%) соответственно ($p > 0,05$).

Несколько иная ситуация отмечается, если сравнивать эффективность выявления бактериовыделителей среди больных с установленным диагнозом ТБ, обследованных вышеуказанными методами. Было проведено сравнение результатов обнаружения бактериовыделения из мокроты у 1043 впервые выявленных больных ТБ легких (табл. 4).

Отметим, что из 1043 впервые выявленных больных, обследованных тремя методами, 185 (17,74%) больных имели диссеминированный ТБ, 508 (48,71%) – инфильтративный, 231 (22,15%) – очаговый, у 94 (9,01%) больных была туберкулема и у 25 (2,40%) – казеозная пневмония. Анализ эффективности выявления возбудителя при различных формах ТБ у впервые выявленных больных не выявил достоверных различий в выявляемости методами ПЦР-РВ и культуральными ($p > 0,05$ для всех форм ТБ). В то же время отмечается достоверно более низкий процент выявления бактериовыделения методом микроскопии по сравнению с культуральными методами и методом ПЦР-РВ ($p < 0,001$) для всех форм ТБ, кроме казеозной пневмонии.

Дальнейший анализ полученных результатов показал, что в данном исследовании имели место расхождения в результатах, полученных разными методами. Число больных с положительным результатом ПЦР-РВ при отрицательных результатах посева и микроскопии составило 31 (3,0%). Еще у 8 (0,8%) больных были отмечены положительные результаты ПЦР-РВ и микроскопии при отрицательном результате посева.

В то же время отрицательный результат ПЦР-РВ при положительных результатах посева и микроскопии наблюдался у 5 (0,5%) больных, а отрицательные результаты ПЦР-РВ и микроскопии при положительном результате посева отмечены у 60 (5,8%) больных. У 7 (0,7%) больных зарегистрированы отрицательные результаты ПЦР-РВ и посева при наличии положительного результата микроскопии.

В связи с полученными данными представлялось интересным провести также сравнительное исследование совпадения результатов выявления МБТ, полученных различными культуральными методами, а именно методом посева на ППС и на ЖС в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960, выполненными из одного образца диагностического материала.

Для этого первоначально было проведено 5218 исследований образцов мокроты на ЖС с диагностической целью. Согласно протоколу

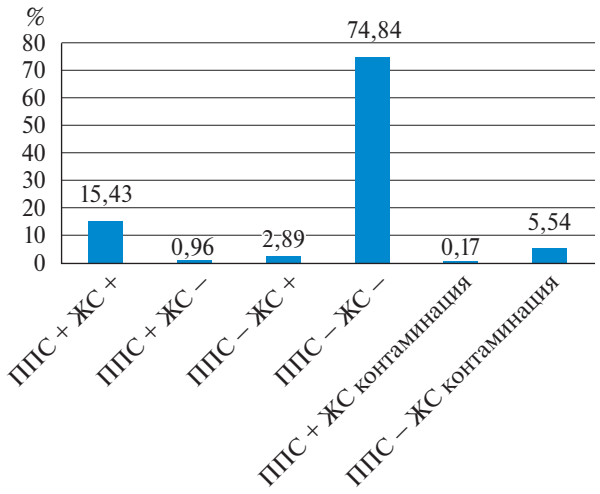

Рисунок 1. Результаты посева (в %) на плотные и жидкую питательные среды 5218 образцов мокроты, исследованных с целью диагностики ТБ в 2015–2018 гг.

Figure 1. Results of culture growth (%) from 5218 sputum samples on solid and liquid media for TB diagnosis in 2015–2018.

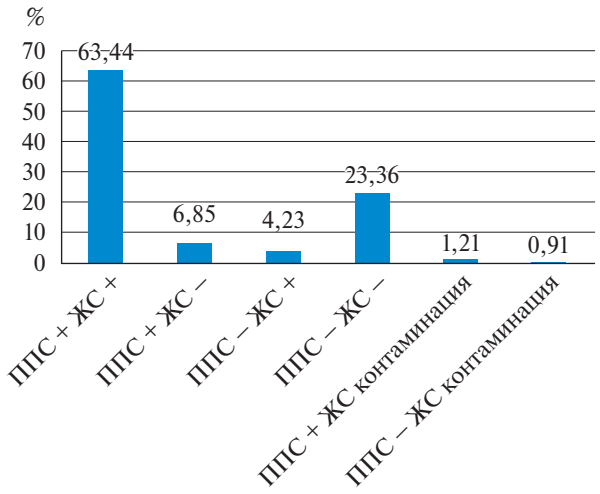

Рисунок 2. Результаты посева (в %) на плотные и жидкую питательные среды у 993 впервые выявленных больных ТБ легких в 2015–2018 гг.

Figure 2. Results of culture growth (%) from samples of 993 new pulmonary TB patients on solid and liquid media in 2015–2018.

исследования на ЖС, диагностический материал одномоментно засевали и на ППС – Левенштейна–Йенсена и Финна-II. Результаты исследования представлены на рис. 1.

Как следует из полученных данных, высеваемость МБТ на ППС была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем на ЖС – 15,56% (864/5218) и 18,32% (956/5218) соответственно. В 50 (0,96%) образцах отмечен рост МБТ на ППС при отрицательном результате на ЖС, в 151 (2,89%) образце, напротив, имелся рост МБТ на ЖС, а на ППС рост отсутствовал. В 298 (5,71%) образцах отмечена контаминация на ЖС, причем 9 из них дали рост МБТ на ППС.

Далее, на втором этапе исследования проведенный анализ показал, что среди 993 впервые выявленных больных ТБ легких, обследованных на ЖС, положительный результат был получен у 673 (67,78%) больных, в то время как на ППС были выявлены МБТ у 711 (71,60%) больных (рис. 2). Определено, что данное различие является недостоверным ($p > 0,05$).

У 68 из 993 (6,85%) больных были выявлены МБТ на ППС при отрицательном результате на ЖС, а у 42 больных (4,23%) МБТ были выявлены на ЖС при отрицательном результате на ППС. У 12 (1,21%) больных отмечалась контаминация на ЖС при положительном результате на ППС.

Поскольку различие в положительных результатах, полученных культуральными методами на ППС и на ЖС, были недостоверно ($p > 0,05$), можно сделать заключение о сходной эффективности выявления МБТ этими двумя методами в данном исследовании, несмотря на то, что по литературным данным, высеваемость на ЖС обычно выше [1, 4]. Полученный нами результат, возможно, объясняется более высокой кратностью обследования на ППС. Так, кратность первичного обследования у данной категории лиц на ППС составляла 2,69, на ЖС – 1,09 и методом ПЦР-РВ – 1,91. При этом у 52 (76,48%) больных из 68 с положительным результатом на ППС и отрицательным на ЖС рост МБТ получен из образца диагностического материала, не исследованного на ЖС. Также у 39 (60,0%) больных из 65 с полученной культурой МБТ и отрицательным анализом ПЦР-РВ результаты были получены из разных образцов диагностического материала.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлена высокая эффективность как культурального метода, так и метода ПЦР-РВ для выявления возбудителя у впервые выявленных больных ТБ легких.

Анализ и сопоставление результатов, полученных различными методами, выполненными в специализированной баклаборатории для постановки диагноза ТБ и обследования впервые выявленных больных ТБ, показали, что используемые методы исследования не дают полного совпадения результатов. Это позво-

ляет сделать вывод о том, что для получения наилучших диагностических результатов необходимо использовать все эти методы в комплексе, поскольку они являются взаимодополняющими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что для эффективного выявления МБ у лиц с подозрением на ТБ в учреждениях нетуберкулезного профиля Республики Марий Эл оптимальным является использование молекулярно-генетического метода ПЦР-РВ в сочетании с микроскопией по Цилю–Нильсену.

При проведении диагностических исследований в специализированной баклаборатории противотуберкулезного учреждения, учитывая возможность расхождения результатов, полученных разными методами, рекомендуется проведение комплексных исследований, дополняющих друг друга, что дает возможность получить максимально достоверные и информативные результаты.

«Золотым» стандартом, обеспечивающим высокую диагностическую чувствительность выявления МБТ, является метод посева на ЖС с последующим культивированием в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960.

Вместе с тем преимуществами молекулярно-генетических методов выявления ДНК МБТ являются высокая эффективность и быстрота получения результатов. Положительный результат молекулярно-генетических исследований при наличии минимальных признаков активности туберкулезного процесса позволяет, значительно сокращая время диагностического процесса, быстро приступить к лечению активного ТБ, имея при этом определенные данные и о лекарственной устойчивости МБТ.

Что касается положительного результата микроскопического исследования, то он позволяет судить о наличии бактериовыделения и характеризует степень инфекционности пациента, а при отрицательном результате молекулярного теста позволяет предположить присутствие нетуберкулезных МБ.

Таким образом, сопоставляя и анализируя результаты исследований, выполненных различными методами, можно сделать заключение о том, что в настоящее время для повышения эффективности диагностики туберкулеза необходимо параллельное использование одновременно комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов.

Молекулярно-генетические методы, обязательные к применению, как обеспечивающие высокую эффективность и быстроту получения результатов, должны быть параллельно продублированы классическими микробиологическими методами диагностики ТБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2017. – 29 с. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1
2. Приказ МЗ РФ от 29.12.14 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
3. *Севастьянова Э.В., Пузанов В.А., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н.* Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования для диагностики туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 1. – С. 35–40.
4. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. РОФ. М. – 2015. – 35 с.

REFERENCES

1. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. WHO, The WHO Regional Office for Europe, 2017, 29 p. (In Russ.) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1
2. On endorsement of methodical recommendations on improvement of pulmonary TB diagnosis and treatment. Order no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014. (In Russ.)
3. *Sevastyanova E.V., Puzanov V.A., Smirnova T.G., Larionova E.E., Chernousova L.N.* The assessment of a complex of microbiological and molecular genetic methods for TB diagnosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 1, pp. 35–40. (In Russ.)
4. The federal clinical recommendations on organization and implementation of microbiological and molecular genetic diagnosis of TB. Moscow, ROF, 2015, 35 p. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»
424037, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Больничная, д. 22

Петрова Людмила Витальевна – зав. бактериологической лабораторией
Тел.: +7 (8362) 45-88-64
E-mail: lvps@bk.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Севастьянова Элина Викторовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: elinasev@yandex.ru

Андреевская Софья Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: andsofia@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: lchernousova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Republican TB Dispensary
22, Bolnichnaya St., 424037, Yoshkar-Ola, Mari El Republic

Ludmila V. Petrova, Head, Bacteriology Laboratory
Tel.: +7 (8362) 45-88-64
E-mail: lvps@bk.ru

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Elina V. Sevastyanova, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: elinasev@yandex.ru

Sofya N. Andreevskaya, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: andsofia@mail.ru

Larisa N. Chernousova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Principal Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: lchernousova@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

© 2021 г. Гиллер Д.Б., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Ениленис И.И., Щербакова Г.В., Роменко М.А., Добрин Р.Р., Фролова О.П.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России г. Москва, Россия

Поступила 22.04.2021

Цель исследования – повышение эффективности хирургического лечения больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких за счет разработки современных показаний, тактики, техники лечения и методики послеоперационного ведения. **Материалы и методы.** Проанализированы истории болезней 872-х пациентов с ФКТ легких. В исследование включены пациенты, проходившие лечение в период с 2011 по 2017 г. в клинике фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. По степени радикальности хирургического лечения пациенты были разделены на следующие группы: радикальные, условно-радикальные и паллиативные операции. **Результаты.** При выписке из стационара непосредственная эффективность радикальных операций составила 100%, условно-радикальных – 96,5%, паллиативных операций – 9,3%. В группе радикально и условно-радикально оперированных в сроки до 30 дней отмечалось 2 (0,1%) случая смерти после 1514 операций, а после всех 1628 операций, включая паллиативные вмешательства, 10 (0,6%) случаев смерти. Эффективность через год после хирургического лечения в группе радикально оперированных составила 100%, условно-радикально оперированных – 99,3% и паллиативно – 47,1%, а через 5 лет – 100%, 96,1% и 34,3% соответственно. **Заключение.** В современных условиях при использовании малоинвазивной хирургической техники и рекомендуемых нами методик операций хирургическое лечение ФКТ может сопровождаться низким риском послеоперационной летальности и высокой эффективностью в случае своевременно выставленных показаний к радикальному или условно-радикальному хирургическому лечению.

Ключевые слова: туберкулез, хирургия, фиброзно-кавернозный туберкулез, резекция легкого.

DOI: 10.7868/S2587667821020059

THE OUTCOMES OF SURGERY FOR FIBROCAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

Giller D.B., Koroev V.V., Kesaev O.Sh., Enilenis I.I., Shcherbakova G.V., Romenko M.A., Dobrin R.R., Frolova O.P.

I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of 22.04.2021

The purpose of our study was to increase the effectiveness of surgical treatment of patients with pulmonary fibrocavernous tuberculosis (FCT) through the development of modern indications, tactics, treatment procedures, and postoperative management techniques. **Materials and methods.** We analyzed case histories of 872 patients with FCT. The study included patients, who underwent treatment at the Central TB Research Institute in 2011–2017 based at the Clinical Hospital of Phthisiopulmonology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. The degree of radicality of surgical treatment, patients were divided into the following groups: radical, conditionally radical, and palliative patients. **Results.** At discharge from the hospital, the immediate effectiveness of radical operations was 100%, conditionally radical – 96.5%, and palliative – 9.3%. Two (0.1%) deaths occurred after 1514 operations in the radical and conditionally radical groups within 30 days; and ten (0.6%) deaths occurred after all 1628 operations, including palliative interventions. The effectiveness after one year was 100% in the radical group, 99.3% in the conditionally radical group, and 47.1% in the palliative group. After five years the effectiveness was 100%, 96.1%, and 34.3% respectively. **Conclusion.** Presently the use of miniinvasive surgery and the proposed surgical procedures allows treating FCT with low risk of postoperative lethality and high effectiveness, if radical or conditionally radical surgery is indicated in time.

Keywords: tuberculosis, surgery, fibrocavernous pulmonary tuberculosis, lung resection.

ВВЕДЕНИЕ

ФКТ является одной из самых неблагоприятных клинико-анатомических форм туберкулеза с негативным прогнозом исхода заболевания и распространения туберкулезной инфекции.

Хирургические методы остаются важным этапом в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания и в особенности больных с ФКТ легких [1, 31, 38, 41]. При этом хирургическое лечение имеет задачу не только излечения пациента, но и уменьшения резервуара туберкулезной инфекции в регионе [41]. Хирургическое уменьшение самого эпидемически опасного контингента больных, каковым являются пациенты с ФКТ, представляет собой не только важнейшую медицинскую, но и социальную задачу [23].

Несмотря на возможности современных режимов химиотерапии, число больных распространенным ФКТ легких с наличием множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) возбудителя сохраняется на высоком уровне [16, 19]. Консервативным путем достичь прекращения бактериовыделения или закрытия полостей распада у этого контингента пациентов удается очень редко из-за патоморфологических особенностей строения каверны [30], внутрь которой лекарственные препараты проникают в концентрации значительно меньшей (до 30%) от принимаемой дозы. Для достижения эффекта необходимым компонентом комплексного лечения во многих случаях должно быть оперативное вмешательство [2, 24, 27].

Цель работы: повышение эффективности хирургического лечения больных с ФКТ легких за счет разработки современных показаний, тактики, техники лечения и методики послеоперационного ведения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезней 872-х пациентов с ФКТ легких. В исследование включены пациенты, проходившие лечение в период с 2011 по 2017 г. в клинике фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. По степени радикальности хирургического лечения пациенты были разделены на следующие группы: радикальные (36,1%), условно-радикальные (55,3%) и паллиативные операции (8,6%).

Из 872-х оперированных 499 (57,2%) были мужчины и 373 (42,8%) – женщины. Средний возраст пациентов составил 34 года. У 257 (29,5%) пациентов длительность заболевания составила 1–2 года, у 129 (14,8%) – 3–4 года, у 6% пациентов – 5–6 лет, у 4,9% пациентов – 7–8 лет, и у 36 (4,1%) – 9–10 лет. Длительность заболевания более 10 лет отмечена у 91 (10,4%) пациента.

Одиночные односторонние каверны имели 43,1% пациентов, одиночные двусторонние каверны – 14,4%, множественные односторонние – 27,8%, множественные двусторонние каверны – 14,7% пациентов. Односторонняя распространенность изменений в легких с учетом очаговой диссеминации более 5–6 сегментов выявлена у 112 (12,8%) пациентов, поражение 7–8 сегментов – у 48 (7,8%), 9–10 сегментов – у 48 (5,5%), более 10 сегментов – у 7 пациентов (0,8%). Двусторонний процесс с распространенностью более 5–6 сегментов выявлен у 41 (4,7%) пациента, поражение 7–8 сегментов – у 49 (5,5%), 9–10 сегментов – у 37 (4,2%). У 111 (12,7%) пациентов выявлено двустороннее поражение более 10 сегментов.

Осложнения основного процесса выявлены у 769 (88,2%) пациентов. Дыхательная недостаточность различной степени тяжести наблюдалась у 732 (83,9%) пациентов, причем у 182 (20,9%) пациентов отмечено снижение ЖЕЛ и/или $ОФВ_1$ менеее 50% от должных величин. Частыми осложнениями также были кахексия (35,9%), туберкулезный плеврит или эмпиема плевры 153 (17,5%), кровохарканье или легочное кровотечение (8,7%), инфильтративный туберкулез бронхов (6,4%) и стеноз бронхов (7,5%).

Сопутствующие заболевания были диагностированы у 783 (89,8%) пациентов. Самой частой коморбидностью были хронический бронхит и/или ХОБЛ – в 664 (76,1%) случаях. Реже встречались заболевания сердечно-сосудистой системы – 299 (34,3%) случаев, гепатиты различной этиологии или цирроз печени – у 222 (25,5%) пациентов, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 237 (27,2%) пациентов.

При бронхологическом обследовании у 450 (51,6%) пациентов выявлены различные патологические изменения трахеобронхиального дерева. Самой частой патологией был дренажный гнойный бронхит – в 205 (23,5%) случаях, реже встречались двусторонний хронический бронхит – 109 (12,5%) случаев, стеноз бронха – у 65 (7,4%) пациентов, инфильтративный туберкулез бронхов был выявлен у 56 (6,4%) пациентов.

На момент операции 809 (92,8%) пациентов выделяли микобактерии туберкулеза (МБТ). У большинства пациентов выявлена широкая (30,2%) или множественная (33,1%) лекарственная устойчивость МБТ, и только у 20 (11,5%) пациентов сохранялась лекарственная чувстви-

Таблица 1. Объем выполненных операций в зависимости от радикальности хирургического лечения, примененного нами при лечении ФКТ

Table 1. The operation volume in the treatment of FCT depending on the radicality of surgical treatment

Виды операций	Радикальное лечение	Условно-радикальное лечение	Паллиативное лечение	Всего
Трансстернальная окклюзия главного бронха	–	27 (1,6%)	14 (0,9%)	41 (2,5%)
Пульмонэктомия и плевропульмонэктомия	30 (1,8%)	165 (10,1%)	22 (1,4%)	217 (13,3%)
Лоб-, билобэктомия, лоб- + сегментэктомия	95 (5,8%)	183 (11,2%)	15 (0,9%)	293 (18%)
Комбинированные и полисегментарные резекции	151 (9,3%)	124 (7,6%)	8 (0,5%)	283 (17,4%)
Сегментэктомия	121 (7,4%)	133 (8,2%)	7 (0,4%)	261 (16%)
Экстраплевральная торакопластика	–	3 (0,2%)	–	3 (0,2%)
Отсроченная торакопластика	74 (4,6%)	346 (21,2%)	43 (2,6%)	463 (28,4%)
Торакомиопластика	11 (0,7%)	36 (2,2%)	1	48 (3%)
Прочие	5 (0,3%)	10 (0,6%)	4 (0,2%)	19 (1,2%)
Всего	487 (29,9%)	1027 (63,1%)	114 (7%)	1628 (100%)

тельность к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда.

Лекарственная непереносимость отмечалась у 206 (23,6%) пациентов. Самым частым лекарственным осложнением были гепатотоксические реакции (75,2%), поражение ЖКТ (14%) и ототоксические реакции (14%).

Всего 872-м пациентам было выполнено 1628 операций. В табл. 1 представлены объемы выполненных операций.

Основная часть операций была выполнена пациентам с ШЛУ и МЛУ МБТ. Главными техническими особенностями наших операций были: широкое применение малоинвазивных доступов с использованием техники видеоассистированной торакоскопии (ВАТС), применение многоэтапной тактики хирургического лечения распространенного, осложненного и двустороннего ФКТ. Были применены оригинальные методы предварительной трансстернальной окклюзии элементов корня разрушенного легкого, отсроченных торакопластик после обширных резекций легкого и пневмонэктомий, обработки главного бронха при пневмонэктомии, ВАТС экстраплевральной лечебной торакопластики, ВАТС экстраплеврального пневмолиза. Все случаи хирургического лечения разделены по степени радикальности на 3 группы в соответствии с классификацией, разработанной на кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и описанной нами ранее [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота интраоперационных осложнений в группе с радикальными операциями составила 0,9% (15 осложнений у 14 пациентов), в группе условно-радикальных операций – 3,8% (62 осложнения у 61 больного). В группе с паллиативными операциями интраоперационные осложнения отмечены в 0,6% случаев (10 осложнений у 10 пациентов). Самым частым интраоперационным осложнением во всех группах было ранение плевры при торакопластике – 39 (4,5%) случаев и вскрытие эмпиемы или каверны при выделении пораженного легкого – 32 (3,7%) случая. Ранение сосудов легкого отмечалось у 11 (1,3%) пациентов. У 4 (0,4%) пациентов при

выделении легкого произошло ранение сосудов большого круга кровообращения. Во всех случаях осложнения были ликвидированы, интраоперационной летальности не было.

Послеоперационный период у 73 (8,3%) пациентов всех групп сопровождался развитием 77 (4,6% от всех операций) различных хирургических осложнений. Наиболее частыми из послеоперационных осложнений были: остаточная плевральная полость – у 23 (2,6%), эмпиема без свища после пневмонэктомии – у 19 (2,1%), интраплевральное кровотечение – у 7 (0,8%) пациентов. Реже встречались ранний бронхиальный свищ после пневмонэктомии (3 случая), поздний бронхиальный свищ после пневмонэктомии (4 случая), эмпиема с бронхиальным свищем после резекции легкого (3 случая), спонтанный пневмоторакс (4 случая), замедленное расправление легкого (3 случая).

Госпитальная летальность суммарно составила 1,3% (12 случаев). Причинами летальности явились: острое нарушение мозгового кровообращения, анафилаксия, пневмоторакс единственного легкого, ТЭЛА, прогрессирование туберкулеза единственного легкого после плевропневмонэктомии, острый респираторный дистресс-синдром, острый инфаркт миокарда. Только один пациент умер от бронхоплевральных осложнений (табл. 2).

Отдаленные результаты изучены в срок от 1 до 15 лет у 786-ти (91,4%) пациентов.

Через один год наблюдения, в соответствии с критериями Laserson K. (2005) [35] (пациенты, которые имели по крайней мере пять последовательных отрицательных результатов посева мокроты в течение последних 12 месяцев лечения), эффективность после радикальных и условно-радикальных операций составила 100% и 96,1%, в группе паллиативных – 47,1% соответственно.

Эффективность через 5 лет в группе с радикальными и условно-радикальными операциями составила 100% и 96,1% соответственно. У пациентов с паллиативными операциями эффективность через 5 лет составила 34,3%. Рецидивы отмечены в 16,2% случаев, 5-летняя выживаемость составила 94,7% (498 из 526). Смерть от туберкулеза в отдаленный период отмечена у 31 (3,9%) пациента (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

При ФКТ легких эффективность консервативного лечения колеблется от 0,5 до 8%, а прекращение бактериовыделения отмечается менее чем у 40% пациентов [6].

Несмотря на достаточно высокую эффективность хирургических методов, у пациентов с ФКТ частота их применения остается крайне низкой. По данным Миронова А.Л. и соавт. (2016) [19], доля пациентов с ФКТ легких среди всех прооперированных в Областном противотуберкулезном диспансере г. Тюмени составила в 2013 г. 11,5%, в 2014 г. – 8,4%, а в 2015 г. – 12,7%.

Мы проанализировали 28 публикаций с результатами хирургического лечения ФКТ (табл. 4).

По данным 26 авторов, непосредственная эффективность составила в среднем 78,7% (2989 из 3797случаев) [3–7, 10–15, 17, 21, 23–26, 28, 29, 31–34, 37, 38, 40]. По мнению большинства авторов, хирургические операции у больных ФКТ сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности.

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения больных ФКТ в зависимости от степени радикальности лечения

Table 2. The immediate treatment outcomes in FCT patients depending on the radicality of surgical treatment

Показатели	Радикальные операции	Условно-радикальные операции	Паллиативные операции	Всего
Число пациентов	315 (36,1%)	482 (55,3%)	75 (8,6%)	872 (100%)
Интраоперационные осложнения	15 (0,9%)	62 (3,8%)	10 (0,6%)	87 (5,3%)
Послеоперационные осложнения	16 (1,8%)	47 (5,4%)	10 (1,1%)	73 (8,3%)
30-дневная летальность	–	2 (0,2%)	8 (10,6%)	10 (1,1%)
Отсутствие полостей в легких и выделения МБТ при выписке	315 (100%)	465 (96,5%)	7 (9,3%)	787 (90,3%)

Таблица 3. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ФКТ в зависимости от степени радикальности хирургического лечения

Table 3. The long-term treatment outcomes in FCT patients depending on the radicality of surgical treatment

Показатели	Радикальные операции	Условно-радикальные операции	Паллиативные операции	Всего
Число выписанных пациентов	315	478	67	860
Прослежено более года	299 из 315 (94,9%)	436 из 478 (91,2%)	51 из 67 (76,1%)	786 из 860 (91,4%)
Прослежено более 5 лет	179 из 315 (56,8%)	312 из 478 (65,3%)	35 из 67 (52,2%)	526 из 860 (61,2%)
Имели рецидивы	10 (3,3%)	40 (9,2%)	35 (68,6%)	85 (16,2%)
Эффективность через год по критериям Laserson K.	299 из 299 (100%)	433 из 436 (99,3%)	24 из 51 (47,1%)	756 из 786 (96,2%)
Отсутствие полостей в легких и выделения МБТ через 5 лет	179 из 179 (100%)	300 из 312 (96,1%)	12 из 35 (34,3%)	491 из 526 (93,3%)
Смерть от туберкулеза в отдаленном периоде	0	9 (2,1%)	22 (43,1%)	31 (3,9%)
Пятилетняя выживаемость	179 из 179 (100%)	303 из 312 (97,1%)	16 из 35 (45,7%)	498 из 526 (94,7%)

Таблица 4. Результаты хирургического лечения больных ФКТ легких

Table 4. The surgery outcomes in patients with pulmonary FCT

Авторы	Год публикации	Число пациентов	Число операций	П/о осложнения	П/о летальность	Непосредств. эффект	Отдаленный эффект
Naidoo R. [37]	2005	23	23	4 (17,4%)	0	22 (95,6%)	н\д
Gong C. [33]	2010	174	174	20 (11,5%)	7 (4%)	162 (93%)	н\д
Савенков Ю.Ф. [28]	2010	125	125	15 (12%)	1 (0,8%)	113 (90,4%)	н\д
Омельчук Д.Е. [23]	2010	164	164	42 (26,5%)	5 (3,1%)	110 (67,1%)	113 (83,7%) из 135
Kang M.-W. [34]	2010	72	72	8 (11%)	1 (1,4%)	65 (90%)	н\д
Краснов Д.В. [13]	2011	291	335	75 (25,8%)	4 (1,4%)	229 (78,7%)	229 (78,7%)
Gegia M. [32]	2012	37	37	н\д	н\д	29 (78%)	н\д
Гаипов Г.Р. [7]	2013	84	84	6 (7,1%)	1 (1,2%)	76 (90,5%)	н\д
Boxiong Xie [31]	2013	43	43	5 (11,6%)	0	40 (93%)	н\д
Краснов Д.В. [14]	2014	288	304	50 (17,4%)	н\д	211 (73,3%)	232 (80,6%)
Мухамедов Х.Х. [21]	2014	120	120	7 (5,8%)	2 (1,7%)	113 (94,2%)	н\д
Истамов К.Т. [11]	2015	98	98	7 (7,1%)	1 (1%)	91 (92,8%)	н\д
Скорняков С.Н. [29]	2015	145	145	27 (18,6%)	4 (2,7%)	111 (78,7%)	48 (75%) из 64
Малов А.А. [15]	2015	79	79	н\д	2 (2,5%)	63 (80%)	н\д
Корпусенко И.В. [12]	2015	37	37	15 (40,5%)	3 (8,1%)	30 (81,1%)	19 (61,3%) из 31
Омельчук Д.Е. [24]	2015	686	686	н\д	33 (4,8%)	525 (76,5%)	н\д

Таблица 4. Окончание

Авторы	Год публикации	Число пациентов	Число операций	П/о осложнения	П/о летальность	Непосредств. эффект	Отдаленный эффект
Миронов А.Л. [19]	2016	94	122	9 (9,5%)	0	н\д	81 (86,2%)
Зимонин П.Е. [10]	2016	79	79	н\д	9 (11,4%)	37 (46,8%)	56 (70,1%)
Wang L. [38]	2017	54	54	6 (11,1%)	н\д	47 (87%)	н\д
Белов С.А. [34]	2017	63	63	н\д	н\д	38 (60,3%)	47 (74,6%)
Медоваров Е.В. [17]	2017	81	81	10 (12,3%)	2 (2,5%)	56 (69%)	32 (39,5%)
Ma Y. [36]	2017	21	21	н\д	0	н\д	8 (38,1%)
Боровиков О.В. [5]	2018	66	66	н\д	н\д	45 (68,2%)	н\д
Ворончихин Т.А. [6]	2018	108	108	н\д	12 (11,1%)	79 (73%)	н\д
Рейхруд М.В. [26]	2018	36	36	н\д	0	29 (80,6%)	28 (77,8%)
Омельчук Д.Е. [25]	2019	722	722	272 (37,8%)	30 (4,2%)	594 (82,2%)	н\д
Yablonskii P. [40]	2019	57	121	10 (17,5%)	0	26 (45,6%)	44 (77,2%)
Белов С.А. [4]	2020	65	65	14 (21,5%)	н\д	48 (73,8%)	48 (73,8%)
Всего 28		3912	4064	602 (22,0%) из 2737	117 (3,5%) из 3339	2989 (78,7%) из 3797	985 (75,5%) из 1305

Частота послеоперационных осложнений, по данным 19 публикаций, составила в среднем 22,0% [4, 7, 11–14, 17, 19, 21, 23, 25, 28, 29, 31, 33, 34, 37, 38, 40]. Летальность, по данным 22 авторов, приводивших этот показатель, в среднем составила 3,5% (117 из 3339 случаев) [6, 7, 10–13, 15, 17, 19, 21, 23–26, 28, 29, 31, 33, 34, 36, 37, 40].

В отдаленный период эффективность хирургического лечения больных ФКТ была ниже и, по данным 13 авторов, составила в среднем 75,5% [3, 4, 10, 12–14, 17, 19, 26, 29, 34, 36, 40].

По данным большинства хирургов, лучшие результаты хирургического лечения наблюдаются у пациентов с ограниченным ФКТ легких [5, 24], а при распространенных процессах, особенно при двусторонних, эффективность лечения значительно ниже [8, 20, 22].

На наш взгляд, недостатком приведенных публикаций является то, что анализ результатов производился всеми авторами без учета степени радикальности.

В представленной работе мы хотели оценить в первую очередь эффективность радикальных и условно-радикальных операций, чтобы показать ту максимальную выгоду, которую может принести хирургический метод при своевременно выполненных операциях. Так, радикальные операции характеризовались 100%-ной непосредственной и отдаленной эффективностью, а условно-радикальные – 96,5%-ной непосредственной и 96,1%-ной отдаленной эффективностью. Послеоперационная летальность после 1514 радикальных и условно-радикальных операций отмечена в 2 случаях (0,1%), а после всех 1628 операций, включая паллиативные, – в 10 случаях (0,6%), что было существенно меньше найденных нами в литературе данных большинства авторов (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях при использовании малоинвазивной хирургической техники и рекомендуемых нами методик операций хирургическое лечение больных ФКТ может сопровождаться низким риском послеоперационной летальности и высокой эффективностью в случае своевременно выставленных показаний к радикальному или условно-радикальному хирургическому лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аминев Х.К., Мифтахова Э.Р., Аминев Э.Х.* Эффективность лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Фтизиатрия и пульмонология*. 2011. – № 2. – С. 206–207.
2. *Атрошенко И.Г., Богданова Л.И., Жарков С.В., Ефимова Е.Г.* Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом органов дыхания // *Туберкулез и болезни легких.* 2015. – № 7. – С. 19–20.
3. *Белов С.А.* Торакопластика с применением полипропиленовой сетки в лечении туберкулеза легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. – № 12. – С. 6–9.

4. *Белов С.А., Григорюк А.А.* Эффективность различных экстраплевральных фиксаций при верхнезадней торакопластике у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. – № 12. – С. 42–46.
5. *Боровиков О.В., Сурдул А.Ю., Павлова Е.В., Тарутин В.Ю.* Результаты хирургического лечения больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением костно-мышечной пластики и клапанной бронхоблокации // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. – № 12. – С. 62–63.
6. *Ворончихин Т.А., Аветисян А.О., Васильев И.В., Кудряшов Г.Г., Яблонский П.К.* Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // *Медицинский альянс*. 2018. – № 3. – С. 56–64.
7. *Гаипов Г.Р., Разаков О.Р., Истамов К.Т., Сейилканов Б.К., Батыров Р.Р.* Хирургическое лечение больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микробактерий туберкулеза // *Здравоохранение Кыргыстана*. 2013. – № 1. – С. 23–25.
8. *Елькин А.В., Басек Т.С., Калеченков М.К., Львов И.В.* Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 7. – С. 39–40.
9. *Ениленис И.И.* Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Дис. докт. мед. наук. 2019. – 254 с.
10. *Зимонин П.Е., Левина А.В., Цеймах Е.А., Аскалонова О.Ю., Краснов Д.В., Склюев С.В., Петрова Я.К., Зимонин Н.А.* Применение клапанной бронхоблокации и остеопластических торакопластик в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. – № 6. – С. 65–66.
11. *Истамов К.Т., Гаипов Р.Г., Кадыров А.С.* Остеопластическая торакомиопластика при лечении больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 3. – С. 22–23.
12. *Корпусенко И.В.* Результаты применения миниинвазивных операций при лечении пациентов с двусторонним деструктивным туберкулезом легких // *Новости хирургии*. 2015. – № 4. – С. 398–408.
13. *Краснов Д.В., Грищенко Н.Г., Бесчетный Т.Г., Скворцов Д.А., Рейхруд М.В., Склюев С.В., Каменская Я.К., Козлова Н.Б.* Остеопластическая торакопластика с применением эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2011. – № 2. – С. 52–57.
14. *Краснов Д.В., Скворцов Д.А., Краснов В.А., Грищенко Н.Г., Чернова М.В.* Остеопластическая торакопластика из мини-доступа в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. – № 5. – С. 42–46.
15. *Малов А.А. Возякова Т.Р., Зайцева С.М., Иванова А.В.* Хирургические методы лечения больных деструктивным туберкулезом органов дыхания // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 4. – С. 93.
16. *Марфина Г.Ю., Владимиров К.Б., Кудряшов Г.Г., Истомина Е.В., Аветисян А.О.* Случай эффективного комплексного лечения двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. – № 3. – С. 62–68.
17. *Медоваров Е.В., Павлунин А.В., Панченко Н.И., Мельников Н.В., Азина Г.М.* Коллапсохирургия и клапанная блокация бронхов у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: непосредственные и отдаленные результаты // *Университетская клиника*. 2017. – № 4. – С. 119–126.
18. *Миронов А.Л., Попков В.П., Исаков А.А., Шемелова Е.Ю., Яковенко А.А.* Особенности пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких на хирургическом этапе // *Фтизиатрия и пульмонология*. 2016. – № 12. – С. 15–21.
19. *Миронов А.Л., Попков В.П., Исаков А.А., Шемелова Е.Ю., Яковенко А.А.* Особенности пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких на хирургическом этапе лечения // *Фтизиатрия и пульмонология*. 2015. – № 2. – С. 15–21.
20. *Мотус И.Я.* Хирургическое лечение туберкулеза легких. Проблемы, результаты, перспективы // *Вестник Уральской мед. академической науки*. 2009. – № 3. – С. 103–106.
21. *Мухамедов Х.Х., Парпиева Н.Н., Мухамедов К.С., Сабиров Ш.Ю., Каюмова С.С., Холбаев Э.Н.* Хирургические методы лечения у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 5. – С. 125–126.
22. *Наумов В.Н., Шайхаев А.Я., Токаев К.В.* Хирургическая тактика в условиях современного течения туберкулеза легких // *Русский мед. журнал*. 1998. – № 17. – С. 1143–1145.
23. *Омельчук Д.Е., Иванов И.В.* Эффективность экстраплевральной торакопластики с перевязкой каверны при фиброзно-кавернозном туберкулезе // *Туберкулез и болезни легких*. 2010. – № 6. – С. 64–66.
24. *Омельчук Д.Е., Тычкова И.Б.* Факторы риска, влияющие на эффективность хирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом органов дыхания // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 5. – С. 131–132.
25. *Омельчук Д.Е., Краснов Д.В., Петренко Т.И., Большакова И.А.* Непосредственные результаты резекций легкого у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. 2019. – № 4. – С. 36–40.
26. *Рейхурд М.В., Краснов Д.В., Авдиенко К.А., Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А., Кононенко В.Г.* Отдаленные результаты резекционных и коллапсохирургических вмешательств при туберкулезе легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. – № 12. – С. 34–40.
27. *Рогожкин П.В., Бородулина Е.А.* Радикальная резекция легких в лечении туберкулеза легких // *Наука и инновации в медицине*. 2017. – № 6. – С. 56–59.

28. *Савенков Ю.Ф., Хмель О.В., Корпусенко И.В., Васильченко В.В., Бакулин П.Е., Белов А.В.* Эффективность хирургического этапа лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких // *Український пульмонологічний журнал*. – 2010. – № 4. – С. 69–72.
29. *Скорняков С.Н., Мотус И.Я., Кильдюшева Е.И.* Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 3. – С. 15–20.
30. *Хоменко А.Г.* Химиотерапия туберкулеза – история и современность // *Проблемы туберкулеза*. 1996. – № 3. – С. 2–6.
31. *Boxiong Xie, Yang Yang, Wenxin He, Dong Xie, Gening Jiang*. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2013, pp. 455–459.
32. *Gegia M., Kalandadze I., Kempker R.R., Magee M.J., Blumberg H.M.* Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 391–396.
33. *Gong Chang-fan, Bai Lian-qi, Duan Yong, Xu Shao-fa.* Clinical analysis of treating 174 cases with pulmonary tuberculosis by pneumonectomy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, vol. 90, no. 35, pp. 2501–2503.
34. *Kang M.W., Kim H.K., Choi Y.S. et al.* Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann. Thorac. Surg*., 2010, vol. 89, no. 5, pp. 1597–1602.
35. *Laserson K.F., Thorpe L.E., Leimane V.* Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*., 2005, vol. 9, pp. 640–645.
36. *Ma Y., Yu Pang, Jian Du, Yuhong Liu, Liang Li, Weiwei Gao*. Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 841–845.
37. *Naidoo R., Reddi A.* Lung resection for multidrug-resistant tuberculosis. *Asian cardiovascular & thoracic annals*, 2005, vol. 13, no. 2, pp. 172–174.
38. *Wang H., Lin H., Jiang G.* Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases. *Ann. Thorac. Surg*., 2008, vol. 86, pp. 1640–1645.
39. *Wang L., Fan Xia, Feng Li, Xueqin Qian, Yijun Zhu, Hui Chen, Aoao Bian, Jun Wang, Min Zhang, Hongwei Li, Jiafu Han, Nan Jiang, Ning Xu, Yanzheng Song.* Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. A case series. *Medicine*, 2017, vol. 96, no. 50, pp. 1–6.
40. *Yablonskii P.K., Kudriashov G.G., Avetisyan A.O.* Surgical resection in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Thorac. Surg. Clin*., 2019, vol. 29, pp. 37–46.
41. *Zhaohua Xia., Kun Qiao, Jianxing He*. Recent advances in the management of pulmonary tuberculoma with focus on the use of tubeless video-assisted thoracoscopic surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, vol. 9, no. 9, pp. 3307–3312.

REFERENCES

1. *Aminev Kh.K., Miftakhova E.R., Aminev E.Kh.* Treatment effectiveness in patients with fibrocavitary pulmonary TB. *Ftiziatriya i pulmonologiya*, 2011, no. 2, pp. 206–207. (In Russ.)
2. *Antroshenko I.G., Bogdanova L.I., Zharkov S.V., Efimova E.G.* Effectiveness of surgical treatment of pulmonary TB patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 19–20. (In Russ.)
3. *Belov S.A.* Thoracoplasty with polypropylene mesh in the treatment for pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 12, pp. 6–9. (In Russ.)
4. *Belov S.A., Grogoryuk A.A.* Effectiveness of different extrapleural fixations in upper-posterior thoracoplasty in patients with fibrocavitary pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, no. 12, pp. 42–46. (In Russ.)
5. *Borovikov O.V., Surdul A.Yu., Pavlova E.V., Tarutin V.Yu.* The outcomes of surgery for advanced fibrocavitary pulmonary TB using bone and muscular plasty and valve bronchial blockage. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 12, pp. 62–63. (In Russ.)
6. *Voronchikhin T.A., Avetisyan A.O., Vasilyev I.V., Kudryashov G.G., Yablonsky P.K.* The outcomes of complex treatment for localized fibrocavitary pulmonary TB. *Meditsinsky alyans*, 2018, no. 3, pp. 56–64. (In Russ.)
7. *Gaipov G.R., Razakov O.R., Istamov K.T., Seyilkanov B.K., Batyrov R.R.* Surgical treatment of patients with fibrocavitary pulmonary TB with multidrug resistance. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana*, 2013, no. 1, pp. 23–25. (In Russ.)
8. *Elkin A.V., Basek T.S., Kalechenkov M.K., Lvov I.V.* Remote outcomes of surgery for extensively drug resistant pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 39–40. (In Russ.)
9. *Enilenis I.I.* Surgery for destructive pulmonary TB in patients with multi- and extensive drug resistance. Thesis for a Doctor's degree (in Medicine), 2019, 254 p. (In Russ.)
10. *Zimonin P.E., Levina A.V., Tseymakh E.A., Askalonova O.Yu., Krasnov D.V., Sklyuev S.V., Petrova Ya.K., Zimonin N.A.* Use of valve bronchial blockage and osteoplastic thoracoplasty in the complex treatment of patients with fibrocavitary pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 6, pp. 65–66. (In Russ.)
11. *Istamov K.T., Gaipov R.G., Kadyrov A.S.* Osteoplastic thoracomyoplasty in the treatment for destructive pulmonary TB with multidrug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 3, pp. 22–23. (In Russ.)
12. *Korpusenko I.V.* The outcomes of miniinvasive operations in the treatment of patients with bilateral destructive pulmonary TB. *Novosty khirurgii*, 2015, no. 4, pp. 398–408. (In Russ.)
13. *Krasnov D.V., Grishchenko N.G., Beschetny T.G., Skvortsov D.A., Reykhrud M.V., Sklyuev S.V., Kamenskaya Ya.K., Kozlova N.B.* Osteoplastic thoracoplasty using endobronchial valve in the complex treatment of patients with advanced fibrocavitary pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 52–57. (In Russ.)

14. *Krasnov D.V., Skvortsov D.A., Krasnov V.A., Groshchenko N.G., Chernova M.V.* Mini-access osteoplastic thoracoplasty in the complex treatment for fibrocavitary pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 5, pp. 42–46. (In Russ.)
15. *Malov A.A., Vozyakova T.R., Zaitseva S.M., Ivanova A.V.* Surgical procedures for treating patients with destructive pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 4, p. 93. (In Russ.)
16. *Marfina G.Yu., Vladimirov K.B., Kudryashov G.G., Istomina E.V., Avetisyan A.O.* A case of effective complex treatment for bilateral fibrocavitary pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 3, pp. 62–68. (In Russ.)
17. *Medovarov E.V., Pavlunin A.V., Panchenko N.I., Melnikov N.V., Azina G.M.* Collapse surgery and valve bronchial blockage in patients with fibrocavitary pulmonary TB: immediate and remote outcomes. *Universitetskaya klinika*, 2017, no. 4, pp. 119–126. (In Russ.)
18. *Mironov A.L., Popkov V.P., Isakov A.A., Shemelova E. Yu., Yakovenko A.A.* The special features of patients with fibrocavitary pulmonary TB at surgery stage. *Ftiziatriya i pulmonologiya*, 2016, no. 12, pp. 15–21. (In Russ.)
19. *Mironov A.L., Popkov V.P., Isakov A.A., Shemelova E.Yu., Yakovenko A.A.* The special features of patients with fibrocavitary pulmonary TB at surgery stage. *Ftiziatriya i pulmonologiya*, 2015, no. 2, pp. 15–21. (In Russ.)
20. *Motus I.Ya.* Surgical treatment of pulmonary TB. Challenges, outcomes, prospects. *Vestnik Uralskoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*, 2009, no. 3, pp. 103–106. (In Russ.)
21. *Mukhamedov Kh.Kh., Parpieva N.N., Mukhamedov K.S., Sabirov Sh.Yu., Kayumova S.S., Kholbaev E.N.* Surgical procedures in the treatment for drug-resistant pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 125–126. (In Russ.)
22. *Naumov V.N., Shaikhaev A.Ya., Tokaev K.V.* Surgical tactics for the current course of pulmonary TB. *Russky meditsinsky zhurnal*, 1998, no. 17, pp. 1143–1145. (In Russ.)
23. *Omelchuk D.E., Ivanov I.V.* Effectiveness of extrapleural thoracoplasty with cavity ligation in fibrocavitary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 6, pp. 64–66. (In Russ.)
24. *Omelchuk D.E., Tychkova I.B.* Risk factors for surgery outcomes in patients with fibrocavitary pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 131–132. (In Russ.)
25. *Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A.* Immediate results of pulmonary resections in patients with fibrocavitary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 4, pp. 36–40. (In Russ.)
26. *Reykhrud M.V., Krasnov D.V., Avdienko K.A., Grishchenko N.G., Skvortsov D.A., Kononenko V.G.* Remote outcomes of resection and collapse surgery in pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 12, pp. 34–40. (In Russ.)
27. *Rogozhin P.V., Borodulina E.A.* Radical lung resection in the treatment of pulmonary TB. *Nauka i innovatsii v meditsine*, 2017, no. 6, pp. 56–59. (In Russ.)
28. *Savenkov Yu.F., Khmel O.V., Korpusenko I.V., Vasilchenko V.V., Bakulin P.E., Belov A.V.* Effectiveness of surgery stage of treatment for multidrug resistant pulmonary TB. *Ukrainsky pulmonologichny zhurnal*, 2010, no. 4, pp. 69–72. (In Russ.)
29. *Skornyakov S.N., Motus I.Ya., Kildyasheva E.I.* Surgery for destructive drug-resistant pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 3, pp. 15–20. (In Russ.)
30. *Khomenko A.G.* Chemotherapy of tuberculosis – the history and nowadays. *Problems of Tuberculosis*, 1996, no. 3, pp. 2–6. (In Russ.)
31. *Boxiong Xie, Yang Yang, Wenxin He, Dong Xie, Gening Jiang*. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2013, pp. 455-459.
32. *Gegia M., Kalandadze I., Kempker R.R., Magee M.J., Blumberg H.M.* Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 391–396.
33. *Gong Chang-fan, Bai Lian-qi, Duan Yong, Xu Shao-fa.* Clinical analysis of treating 174 cases with pulmonary tuberculosis by pneumonectomy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, vol. 90, no. 35, pp. 2501–2503.
34. *Kang M.W., Kim H.K., Choi Y.S. et al.* Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann. Thorac. Surg.*, 2010, vol. 89, no. 5, pp. 1597–1602.
35. *Laserson K.F., Thorpe L.E., Leimane V.* Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2005, vol. 9, pp. 640–645.
36. *Ma Y., Yu Pang, Jian Du, Yuhong Liu, Liang Li, Weiwei Gao*. Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 841–845.
37. *Naidoo R., Reddi A.* Lung resection for multidrug-resistant tuberculosis. *Asian cardiovascular & thoracic annals*, 2005, vol. 13, no. 2, pp. 172–174.
38. *Wang H., Lin H, Jiang G.* Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, vol. 86, pp. 1640–1645.
39. *Wang L., Fan Xia, Feng Li, Xueqin Qian, Yijun Zhu, Hui Chen, Aoao Bian, Jun Wang, Min Zhang, Hongwei Li, Jiafu Han, Nan Jiang, Ning Xu, Yanzheng Song.* Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. A case series. *Medicine*, 2017, vol. 96, no. 50, pp. 1–6.
40. *Yablonskii P.K., Kudriashov G.G., Avetisyan A.O.* Surgical resection in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Thorac. Surg. Clin.*, 2019, vol. 29, pp. 37–46.
41. *Zhaohua Xia., Kun Qiao, Jianxing He*. Recent advances in the management of pulmonary tuberculoma with focus on the use of tubeless video-assisted thoracoscopic surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, vol. 9, no. 9, pp. 3307–3312.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Гиллер Дмитрий Борисович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (916) 868-12-91
E-mail: giller-thorax@mail.ru

Короев Вадим Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (925) 049-37-04
E-mail: koroeff.lancet@yandex.ru

Кесаев Олег Шамильевич – к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (916) 410-39-28
E-mail: olegkesaeff@yandex.ru

Ениленис Инга Игоревна – д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (495) 609-14-00
E-mail: enilinga@yandex.ru

Щербакова Галина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (495) 609-14-00
E-mail: shcherbakova_g_v@staff.sechenov.ru

Роменко Марина Владимировна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (906) 067-87-57
E-mail: 220r@mail.ru

Добрин Роман Романович – студент 6-го курса лечебного факультета
Тел.: +7 (966) 317-22-30
E-mail: dobrilkinromario@mail.ru

Фролова Ольга Петровна – д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (916) 651-45-23
E-mail: opfrolova@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University
4, Build. 2, Dostoyevsky St., 127473, Moscow, Russia

Dmitry B. Giller, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (916) 868-12-91
E-mail: giller-thorax@mail.ru

Vadim V. Koroev, Candidate of Medical Sciences, Docent, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (925) 049-37-04
E-mail: koroeff.lancet@yandex.ru

Oleg Sh. Kesaev, Candidate of Medical Sciences, Docent, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (916) 410-39-28
E-mail: olegkesaeff@yandex.ru

Inga I. Enilenis, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (495) 609-14-00
E-mail: enilinga@yandex.ru

Galina V. Shcherbakova, Candidate of Medical Sciences, Docent, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (495) 609-14-00
E-mail: shcherbakova_g_v@staff.sechenov.ru

Marina V. Romenko, Postgraduate, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (906) 067-87-57
E-mail: 220r@mail.ru

Roman R. Dobrin, the 6th year student of Faculty of Medicine
Tel.: +7 (966) 317-22-30
E-mail: dobrilkinromario@mail.ru

Olga P. Frolova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (916) 651-45-23
E-mail: opfrolova@yandex.ru

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕТУБЕРКУЛЕЗНОГО МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ

© 2021 г. Северова Л.П., Гиллер Д.Б., Ениленис И.И., Щербакова Г.В., Ельцова М.А., Мягченкова К.И., Проскуряков Ф.Г., Шамирян Л.Г., Морозова В.С.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 13.11.2020

Нетуберкулезный микобактериоз (НТМ) легких является актуальной проблемой здравоохранения. Несмотря на отсутствие данных о передаче заболевания от человека человеку, распространенность НТМ растет. Вопросы ранней диагностики, методов эффективного лечения и профилактики этой патологии также остаются пока не решенными. Остается неясной и возможная роль хирургии в его диагностике и лечении. Для оценки частоты выполнения хирургических операций в диагностике и лечении НТМ легких, а также анализа их эффективности нами проведен поиск по базам данных MEDLINE/PubMed, e-library. Оценивались публикации с 1 января 1960 г. по 18 октября 2020 г. Найдено 120 статей, из них 20 признаны доступными для оценки. Анализировались объемы операций, показатели смертности, частота осложнений, рецидивов в катамнезе. Всего в 20 исследованиях представлены данные о 1162 пациентах, которым выполнено 1267 операций. Отдаленные результаты хирургического лечения НТМ легких были представлены не у всех, в целом они были приведены у 97,01% описанных больных, осложнения после операции наблюдались у 21,31%, тридцатидневная летальность – у 2,07%, непосредственная эффективность составила 87,05%, рецидивы возникли у 6,16% оперированных. После хирургического лечения 33 пациентов (48 операций), проведенного нами в 2014–2017 гг., послеоперационной летальности на наблюдалось. В нашем исследовании непосредственная эффективность составила 97% и снизилась до 91% в отдаленный период. Полученные результаты схожи с данными мировой литературы.

Ключевые слова: нетуберкулезный микобактериоз легких, нетуберкулезные микобактерии, хирургическое лечение, лекарственно устойчивый туберкулез (ЛУ ТБ).

DOI: 10.7868/S2587667821020060

SURGERY IN NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL LUNG DISEASE

Severova L.P., Giller D.B., Enilenis I.I., Shcherbakova G.V., Eltsova M.A., Myagchenkova K.I., Proskuryakov F.G., Shamiryan L.G., Morozova V.S.

I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of 13.11.2020

Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease is an urgent health challenge. Despite lack of information about human-to-human transmission, the prevalence of NTM is growing. Issues of early diagnosis, effective treatment, and prevention of this condition remain unsolved. The role of surgery in diagnosis and treatment is still unclear. To assess the frequency of surgical interventions in diagnosis and treatment of NTM lung disease and to analyze their effectiveness, we have conducted search in MEDLINE/PubMed and E-library databases. We assessed publications from 1 January 1960 through 18 October 2020. We found 120 articles; 20 of them were recognized eligible for assessment. We analyzed operation volumes, mortality rates, frequencies of complications and relapses according to case reports. The twenty studies provided data on 1162 patients and 1267 operations. Remote results of surgical treatment of NTM lung disease were available for 97.01% of the patients; postoperative complications occurred in 21.31%; death within 30 days after the operation occurred in 2.07%; direct effectiveness was 87.05%; relapses occurred in 6.16% of the patients. We performed 48 operations on 33 patients in 2014-2017 without postoperative lethal outcomes. In our study direct effectiveness was 97% and decreased to 91% in the remote period. Our results were in concordance with the world literature data.

Keywords: nontuberculous mycobacterial lung disease, nontuberculous mycobacteria, surgical treatment, drug-resistant TB (DR-TB).

ВВЕДЕНИЕ

Первые сообщения о заболеваниях, вызванных кислотоустойчивыми нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), представлены в литературе в начале XX века. В то время появились сообщения о выделении микобактерий из гноя, лимфатических узлов, мокроты, которые, в отличие от *Mycobacterium tuberculosis* complex, были как медленнорастущими, так и быстрорастущими, обладали различным потенциалом пигментообразования в зависимости от вида и не вызывали заболевания у морских свинок [10].

В 1954 г. Timpe A. и Runyon E. [43], проанализировав литературные данные о микобактериях, не относящихся к *M. tuberculosis* complex, но способных вызывать заболевания у животных и людей, высказали предположение о роли НТМБ в патогенезе поражения легких [43].

В Определителе бактерий Берджи (1986) род микобактерий представлен 54 видами [32]. К 2004 г. было выявлено 100 видов НТМБ, из которых лишь 15 считаются патогенными для человека. В 2010 г., по данным C.L. Daly, было уже известно 140 видов НТМБ, из которых 40 – патогенны для человека [22]. В 2020 г. в литературе было описано 200 видов НТМБ, из которых 50 – патогенны для человека [15].

Микобактерии принято делить на несколько групп в зависимости от заболеваний, которые они вызывают:

- микобактерии туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis-BCG, M. microfiber* и *M. africanum*) [46];
- НТМБ (*Mycobacterium avium* complex (*MAC*), *M. kansasii, M. gordonae, M. avium-intracellulare, M. xenopi, M. malmoense* и другие);
- *M. leprae*.

НТМ – важная проблема здравоохранения, что обусловлено нарастающей заболеваемостью. Например, в Англии она за 15 лет увеличилась с 0,9 на 100 000 населения в 1995 г. до 2,9 на 100 000 населения в 2009 г. В США распространенность НТМ составляет 1,8 чел. на 100 000 населения. В Дании распространенность НТМ составляет 2,9 на 100 000 населения, на Тайване, по разным данным, от 2,7 до 10,2 на 100 000 населения [4, 23, 34].

Рост заболеваемости НТМ в большинстве случаев объясняют [10, 13, 15]:

– ростом числа иммунодефицитных состояний;

– появлением новых диагностических тестов;

– снижением заболеваемости туберкулезом (ТБ) [3, 12];

– тем, что все больше врачей узнают о данной патологии [3].

Постановка диагноза НТМ представляет определенные сложности по нескольким причинам. Во-первых, это заболевание остается недостаточно изученным и потому редко диагностируемым в повседневной практике [3]. Во-вторых, клиническая картина НТМ легких схожа с ТБ, поэтому может неправильно расцениваться практическими врачами и оставаться своевременно не диагностированной. В-третьих, критерии диагностики НТМ пока не получили углубленной проработки.

American Thoracic Society (ATS) разработало критерии диагностики легочного НТМ. В соответствии с ними у пациента одновременно должны присутствовать клинические проявления в виде пульмонологической симптоматики и рентгенологических признаков поражения легочной ткани (каверны, узелковые изменения, инфильтрация) и микробиологические признаки, которые включают в себя:

1. получение минимум 2 положительных результатов посева из минимум 2 различных образцов мокроты. Если результаты сомнительны или отрицательны, необходимо увеличить количество исследований,

ИЛИ

2. получение хотя бы одного положительного результата посева материала, взятого при проведении бронхоальвеолярного смыва,

ИЛИ

3. обнаружение характерных для микобактериального воспаления гистопатологических изменений (гранулематозное воспаление, вызванное AFB) и положительный результат посева биопсийного материала,

ИЛИ

4. обнаружение характерных для микобактериального воспаления гистопатологических изменений (гранулематозное воспаление, вызванное AFB) и минимум один положительный результат посева на НТМБ мокроты или бронхоальвеолярного смыва [24].

Т.Ф. Оттен (2005) предложила следовать принципу одновременности при постановке диагноза НТМ легких: наличие характерных клинических, рентгенологических и лабораторных признаков должно подтверждаться выделением культуры НТМБ [13], что совпадает с появившимися позже рекомендациями ATS (2007) и British Thoracic Society (2017). На данный момент этот подход является общепризнанным.

НТМ легких характеризуются в большинстве случаев медленным, но неуклонно прогрессирующим течением. Они склонны к более раннему, по сравнению с ТБ легких, образованию деструктивных изменений в легких с частотой до 70% и к переходу в клиническую форму,

аналогичную фиброзно-кавернозному ТБ со всеми его особенностями: образованием выраженных фиброзно-склеротических изменений в легком, прогрессирующим увеличением количества и размеров каверн, возникновением кровотечений [7, 10, 13, 14], дыхательной недостаточности и, в конечном итоге, инвалидизацией и смертью больных.

Химиотерапия НТМ

На практике НТМ характеризуются очень низким ответом на химиотерапию, так, противотуберкулезные препараты, используемые индивидуально, не оказывают достаточного эффекта для излечения, а часто и для улучшения самочувствия больного [3, 12, 13].

Существует достаточно большое количество исследований, направленных на поиск оптимальных комбинаций препаратов для лечения пациентов с НТМ, вызванных различными видами НТМБ [1, 2, 47, 6, 9–11, 13, 18, 26, 29, 47].

Yi-Ching Huang et al. рассматривали результаты лечения 22 больных НТМ (диагноз у всех подтвержден выделением из мокроты *M. abscessus*), наблюдавшихся с 2006 по 2008 г. В результате определения лекарственной чувствительности на кровяном агаре с использованием минимальных ингибирующих концентраций выявлена чувствительность образцов НТМБ к тигециклину (100%), амикацину (95%), кларитромицину (92,5%), а цефокситин, ципрофлоксацин, доксициклин, сульфаметоказол оказались менее эффективными. В итоге излечено 5 (22,7%), клинические улучшения наблюдались у 3 (13,6%), неудача – у 6 (27,2%) и неизвестен исход у 8 больных (36,3%). Конверсия мокроты достигнута у 7 из 22 пациентов (31,8%) [26].

K. Jeon et al. (2009) проанализировали 65 историй болезни пациентов с НТМ, вызванным *M. abscessus*. Использовалась комбинация препаратов: кларитромицин, ципрофлоксацин, доксициклин плюс амикацин и цефокситин в первые четыре недели госпитализации. Через 12 месяцев у 83% больных отмечалось улучшение состояния, у 74% – положительная рентгенологическая тенденция. Конверсия мокроты была достигнута у 38 (58%) пациентов. Осложнения возникли у 37 (57%) больных. Стандартизированная комбинированная антибактериальная терапия была умеренно эффективна при лечении НТМ легких, вызванного *M. abscessus*. Частые побочные реакции и вероятность длительной госпитализации являются важными проблемами, которые еще предстоит решить [29].

E. Wolinsky в 1981 г. предлагал объединенную таблицу схем лечения НТМ, вызванного различными видами НТМБ, теми препаратами, которые себя хорошо зарекомендовали в клинической практике. Например, для *M. kansasii* это рифампицин, изониазид и этамбутол или стрептомицин [45]. Авторы подчеркнули, что индивидуальный подбор препаратов на основе лекарственной чувствительности конкретного штамма, выделенного от пациента, должен считаться самым оптимальным методом.

Таким образом, для лечения больных НТМ используется широкий спектр антибактериальных препаратов. Чаще всего, по данным литературы, применяются рифампицин, этамбутол, кларитромицин, амикацин. Общепринятых схем лечения нет, так как требуется индивидуальный подбор терапии в соответствии со спектром лекарственной чувствительности конкретного штамма. Рекомендованный курс лечения комбинацией 3 и более препаратов составляет минимум 12 месяцев, что часто приводит к побочным эффектам и прерыванию лечения [6, 8, 10, 25].

При анализе материалов отечественной [3, 10, 13, 19] и зарубежной литературы мы отметили, что многие исследователи анализировали эффективность лишь химиотерапии. Вопросы включения хирургических методов в комплексное лечение больных НТМ освещены крайне скудно.

Мы провели анализ данных литературы, позволяющих оценить результаты применения хирургических методов в комплексном лечении НТМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводился в базах данных MEDLINE/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), e-library. В качестве поискового запроса использовались русские и английские термины «mycobacterium infections, nontuberculous» или «nontuberculous mycobacterium infections», или «mycobacteriosis», или «atypical mycobacteriosis» и «surgery». Оценивались статьи, опубликованные в период с января 1960 по 18 октября 2020 г. Дата последнего поиска – 19.10.2020 г.

Критерии включения:

– оригинальные исследования, посвященные анализу результатов хирургического лечения больных НТМ легких;

– литературные обзоры, содержащие данные об объеме хирургического вмешательства, его эффективности, количестве осложнений, 30-дневной летальности (госпитальная смертность), о рецидивах и отдаленной смертности.

Критерии исключения:

– источники, написанные не на английском или русском языках;

– описания отдельных наблюдений, обзоры литературы;
– статьи с неполным текстом;
– статьи, не подходящие к теме исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате запроса получено 120 источников. После скрининга на соответствие нашим критериям отбора осталось 20 источников.

В таблице приведены объединенные результаты хирургического лечения НТМ легких у 1162 больных из 6 стран.

Всего было выполнено 1267 операций, причем подавляющее большинство из них – 1254 (98,97%) – было проведено в рамках комбинированного лечения, при недостаточной эффективности химиотерапевтических средств. Диагностические торакотомии были выполнены лишь единичным больным.

Таблица. Характеристика операций, выполненных по поводу нетуберкулезного микобактериоза легких. Анализ 20 литературных источников и собственный опыт

Table. Characteristics of operations performed for non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs. Analysis of 20 literary sources and our own experience

Авторы (год публикации)		Corpe R. (1981) [21]	Moran J.F. (1983) [36]	Pomerantz M. (1991) [39]	Ono N. (1997) [38]	Nelson K.G. (1998) [37]	Lang-Lazdunski L. (2001) [32]	Shiraishi Yu. (2002) [41]
Всего пациентов		131	40	38	8	28	18	21
Всего операций		131	43	41	8	28	18	21
Объем операций	Краевые резекции	0	2 (4,65%)	0	0	0	9 (50,00%)	0
	Сегментэктомии	28 (21,37%)	0	2 (4,88%)	2 (25,00%)	0	1 (5,56%)	0
	Лобэктомии	62 (47,33%)	34 (79,07%)	16 (39,02%)	4 (50,00%)	20 (71,43%)	7 (38,89%)	16 (76,19%)
	Комбинированные резекции	17 (12,98%)	3 (6,98%)	2 (4,88%)	2 (25,00%)	0	0	1 (4,76%)
	Билобэктомии	8 (6,11%)	2 (4,65%)	4 (9,76%)	0	0	0	1 (4,76%)
	Пневмонэктомия	9 (6,87%)	2 (4,65%)	17 (41,46%)	0	8 (28,57%)	1 (5,56%)	3 14,29%
	Торакопластика	7 (5,34%)	0	0	0	0	0	0
Результаты хирургического лечения	Конверсия мокроты после операции	122 (93,13%)	40 (100,00%)	Нет данных No data	8 (100,00%)	22 (78,57%)	16 (88,89%)	21 (100,00%)
	Осложнения**	31 (23,66%)	12 (27,91%)	19 (46,34%)	0 (0,00%)	9 (32,14%)	8 (44,44%)	6 (28,57%)
	30 дневная летальность***	9 (6,87%)	0	1 (2,63%)	0	2 (7,14%)	0	0
	Рецидивы	6 (4,92%)	2 (5,00%)	6 (16,22%)	1 (12,50%)	1 (3,85%)	0	2 (9,52%)
	Летальность****	58 (47,54%)	3 (7,50%)	7 (18,92%)	0	2 (7,69%)	2 (11,11%)	1 (4,76%)
Прослеженность*****		122 (100%%)	40 (100,00%)	37 (100%)	8 (100,00%)	26 (100%)	18 (100,00%)	21 (100,00%)

Продолжение таблицы

Авторы (год публикации)		Shiraishi Yu.****** (2004) [42]	Sherwood J. (2005) [40]	Watanabe M. (2006) [45]	Mitchell J.D. (2008) [34]	Koh W. (2008) [31]	van Ingen J. (2010) [27]	Jarand J. (2011) [28]
Всего пациентов		11	26	22	236	23	8	24
Всего операций		11	26	25	265	23	9	35
Объем операций	Краевые резекции	0	0	6 (24,00%)	0	0	1 (11,11%)	1 (2,86%)
	Сегментэктомии	0	0	4 (16,00%)	57 (21,51%)	3 (13,04%)	0	3 (8,57%)
	Лобэктомии	0	0	14 (56,00%)	126 (47,55%)	11 (47,83%)	3 (33,33%)	25 (71,43%)
	Комбинированные резекции	0	0	0	20 (7,55%)	2 (8,70%)	3 (33,33%)	0
	Билобэктомии	0	0	1 (4,00%)	18 (6,79%)	3 (13,04%)	0	0
	Пневмонэктомия	11 (100,00%)	26 (100,00%)	0	44 (16,60%)	4 (17,39%)	2 (22,22%)	6 (17,14%)
	Торакопластика	0	0	0	0	0	0	0
Результаты хирургического лечения	Конверсия мокроты после операции	11 (100,00%)	14 (53,85%)	20 (90,91%)	Нет данных No data	23 (100,00%)	7 (87,50%)	15 (62,50%)
	Осложнения**	5 (45,45%)	27 (103,85%)	0	49 (18,49%)	8 (34,78%)	5 (55,56%)	6 (17,14%)
	30 дневная летальность***	0	6 (23,08%)	0	Нет данных No data	1 (4,35%)	0	0
	Рецидивы	1 (9,09%)	3 (15,00%)	1 (4,55%)	Нет данных No data	0	0	8 (33,33%)
	Летальность****	2 (18,18%)	2 (10,00%)	0	7 (2,99%)	0	1 (14,29%)	4 (16,67%)
Прослеженность*****		11 (100,00%)	20 (100%)	22 (100,00%)	234 (99,15%)	22 (100%)	7 (87,50%)	24 (100,00%)

Авторы (год публикации)	Yu J.A. (2011) [50]	Shiraishi Yu. (2013) [43]	Kang H. (2015) [30]	Гунтупова Л.Д. (2016) [5]	Asakura T. (2017) [20]	Katsuo Y. [49]	Всего*******	Гиллер Д.Б.
Всего пациентов	134	60	70	31	125	108	1162	33
Всего операций	172	65	74	31	125	116	1267	48

Окончание таблицы

Авторы (год публикации)		Yu J.A. (2011) [50]	Shiraishi Yu. (2013) [43]	Kang H. (2015) [30]	Гунтупова Л.Д. (2016) [5]	Asakura T. (2017) [20]	Katsuo Y. [49]	Всего*******	Гиллер Д.Б.
Объем операций	Краевые резекции	0	2 (3,08%)	1 (1,35%)	0	3 (2,40%)	6 (5,17%)	31 (2,45%)	18 (37,50%)
	Сегментэктомии	0	17 (26,15%)	11 (14,86%)	20 (64,52%)	12 (9,60%)	30 (25,86%)	190 (15,00%)	5 (10,42%)
	Лобэктомии	172 (100,00%)	39 (60,00%)	42 (56,76%)	4 (12,90%)	44 (35,20%)	49 (42,24%)	688 (54,30%)	5 (10,42%)
	Комбинированные резекции	0	3 (4,62%)	8 (10,81%)	2 (6,45%)	28 (22,40%)	22 (18,97%)	113 (8,92%)	3 (6,25%)
	Билобэктомии	0	3 (4,62%)	4 (5,41%)	0	7 (5,60%)	9 (7,76%)	60 (4,74%)	1 (2,08%)
	Пневмонэктомия	0	1 (1,54%)	8 (10,81%)	5 (16,13%)	31 (24,80%)	0	178 (14,05%)	4 (8,33%)
	Торакопластика	0	0	0	0	0	0	7 (0,55%)	12 (25,00%)
Результаты хирургического лечения	Конверсия мокроты после операции	92 (68,66%)	60 (100,00%)	57 (81,43%)	29 (93,55%)	118 (94,40%)	98 (90,74%)	773 (87,05%)	32 (96,97%)
	Осложнения**	12 (6,98%)	11 (16,92%)	15 (20,27%)	6 (19,35%)	27 (21,60%)	14 (12,07%)	270 (21,31%)	5 (10,42%)
	30 дневная летальность***	0	0	0	1 (3,23%)	4 (3,20%)	0	24 (2,07%)	0
	Рецидивы	8 (7,27%)	2 (3,33%)	0	0	19 (16,67%)	8 (7,41%)	68 (6,16%)	1 (3,33%)
	Летальность****	0	0	2 (2,86%)	0	26 (22,81%)	1 (0,93%)	118 (10,69%)	2 (6,67%)
Прослеженность*****		110 (82,09%)	60 (100,00%)	70 100,00%)	30 100%)	114 (94,21%)	108 (100,00%)	1104 (97,01%)	30 (90,91%)

* Учитывались только те операции, которые были указаны авторами.
** Все осложнения: и большие, и малые.
*** Включает интраоперационную летальность.
**** Летальность после выписки, исключая 30-дневную летальность.
***** Прослеженность высчитывалась как общее количество пациентов за вычетом 30-дневной летальности, если автором не было указано другое.
****** Только пневмонэктомии, так как для них представлены данные по осложнениям, смертности, рецидивам и другие.
******* Для каждого показателя отдельно. Не учитывались исследования, где нет данных.

* Only those operations were taken into account that were indicated by the authors.
** Minor and maior complications.
*** Inclide intraoperative mortality.
**** Exept 30-day mortality.
***** Follow-up was calculated as the total number of patients minus the 30-day mortality rate, unless otherwise indicated by the author.
****** Only pneumonectomies, because data on complications, mortality, relapses and others are presented only for them.
******* For each indicator separately, studies with no data were not considered.

Объем операций в большинстве случаев составляли лобэктомии – 688 (54,30%) от общего числа операций. Сегментарные и субсегментарные резекции составили 190 (15,00%), комбинированные резекции – 113 (8,92%), билобэктомии – 60 (4,74%), краевые резекции – 31 (2,45%). Сравнительно редко выполнялись пневмонэктомии – 178 (14,05%). Непосредственная эффективность с прекращением бактериовыделения наблюдалась у 773 (87,05%) больных, при расчете этого показателя не учитывались работы Mitchell J.D. [33] и Pomerantz M. [38], так как там не были представлены данные о конверсии мокроты после операции. Частота послеоперационных осложнений после 1267 операций составила 270 (21,31%) случаев. Тридцатидневная летальность составила в среднем 2,07% (24 больных), включая интраоперационную летальность. В отдаленный период были прослежены 1104 больных, что составило 97,01% от числа всех оперированных. Летальность в отдаленный период составила 118 (10,69%) больных из 1104 прослеженных. Рецидивы в отдаленный период возникли у 68 (6,16%) из 1104 прослеженных.

Анализ материалов таблицы показывает, что частота конверсии мокроты после операций колебалась в широких пределах, по данным разных авторов, от 53,85 до 100%. Особенностью дизайна исследования J. Timothy Sherwood [39], которая могла послужить причиной наименьшего процента случаев конверсии мокроты – 53,85%, явилось включение в исследование только пациентов, которым выполнялась завершающая пневмонэктомия, то есть пациентов с длительным тяжелым течением НТМ легких, наличием осложнений и тяжелой сопутствующей патологии.

Всего мы нашли 6 исследований [30, 35, 37, 40–42] со 100%-ной конверсией мокроты в послеоперационном периоде. Четыре из них выполнены в Японии (три – Yuji Shiraishi et al. и одно – Ono N. et al.), также одно проводилось в США (J.F. Moran) и одно – в Корее (Won-Jung Koh). Как видно из таблицы, в этих исследованиях не было пациентов, потерянных для наблюдения. При этом во всех статьях, за исключением одной статьи Yuji Shiraishi et al., посвященной анализу результатов пневмонэктомий, указываются низкие показатели 30-дневной летальности (0,00–4,35%), летальности в отдаленный период (0,00–7,5%), рецидивов (0–12,5%). Это доказывает возможность достижения приемлемого уровня безопасности таких операций, несмотря на тяжесть патологии. При оценке осложнений необходимо отметить, что Ono N. et al. отметили отсутствие «больших» осложнений и не привели никаких данных по наличию или отсутствию «малых» осложнений, в связи с чем данные по осложнениям этого исследования не включались в наш анализ.

Результаты отечественных авторов существенно не отличаются от представленных в зарубежной литературе. Так, по данным исследования Л.Д. Гунтуповой [5] в 2004–2012 гг. выполнены оперативные вмешательства у 31 больного НТМ легких. При операциях использовались тактика и объем вмешательства в соответствии со стандартами, принятыми для ТБ легких. В итоге было выполнено: 20 сегментарных резекций (64,5%), 5 пневмонэктомий (16,1%), 4 лобэктомии (12,9%), 2 комбинированные резекции (6,5%). У 11 (35,4%) пациентов возбудитель НТМ выделен только из операционного материала. У 10 других пациентов НТМБ были обнаружены в операционном материале и в мокроте/бронхиальном смыве до операции, и у оставшихся 10 больных – только в мокроте/бронхиальном смыве до операции. Послеоперационные осложнения развились у 6 (19,4%) больных. Наблюдался 1 (3,2%) летальный исход на 7-й день после лобэктомии от инфаркта миокарда. За период наблюдения рецидивы не наблюдались. Авторы указывали на важную роль хирургического вмешательства в диагностике и выборе метода химиотерапии НТМ [5].

Большой интерес представляет исследование Pomerantz M. [38], в котором сравнивались больные лекарственно устойчивым ТБ легких и больные НТМ легких. Pomerantz M. et al. сравнили результаты лечения НТМ у больных двух групп с августа 1983 по октябрь 1990 г., у которых длительное консервативное лечение оказалось неэффективным. В первую группу включили 42 больных лекарственно-устойчивым ТБ, в другую группу вошли 38 больных НТМ легких. Частота резекций легких оказалась сопоставимой в обеих группах: 44 операции – в 1-й группе и 41 – во второй. В каждой группе наблюдалась одна операционная смерть, обе – от респираторного дистресс-синдрома. Во второй группе отмечалась большая частота осложнений. Бронхоплевральный свищ чаще всего возникал после правой пневмонэктомии у пациентов, инфицированных *M. avium* в сочетании с немикобактериальной инфекцией. В группе лекарственно-устойчивого ТБ было выполнено 23 пневмонэктомии и 21 лобэктомия. В результате в первой группе у 39 человек достигнуто прекращение бактериовыделения. Осложнения отмечены у 8 больных, летальный исход – у одного в раннем послеоперационном периоде и у 6 – в отдаленном периоде. В группе НТМ легких

выполнено 17 пневмонэктомий, 22 лобэктомии и 2 сегментэктомии. Во второй группе отмечено 19 случаев осложнений, наблюдалась одна послеоперационная смерть и семь – в отдаленный период. Мы не нашли данных о конверсии мокроты в группе НТМ. Авторы пришли к выводу, что после резекции легкого у пациентов с НТМ легких результаты получаются хуже, чем у пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ. Частично это может быть связано с более старшей возрастной группой пациентов (в среднем 50 против 37 лет), более длительным течением заболевания, приводящим к обширной деструкции паренхимы легких, и необходимостью выполнения правой пневмонэктомии на фоне сопутствующего полимикробного заражения.

Мы провели свое исследование и ретроспективно оценили результаты хирургического лечения больных НТМ легких, прооперированных в 2014–2017 гг. Тридцати трем пациентам было выполнено 48 операций. Типы операций и объемы оперативных вмешательств представлены в таблице. Отличительной особенностью операций являлось применение у 12 больных торакопластики, как второго этапа хирургического лечения с целью коррекции гемиторакса. Осложнения развились у 5 (10,42%) пациентов, конверсия мокроты произошла у 32 (96,97%) человек, 30-дневной смертности не наблюдалось. Более года наблюдались 30 пациентов (90,91%). За весь период наблюдения по причинам, не связанным с НТМ, умерли 2 больных. Рецидив возник у одного пациента и был излечен хирургически.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературы по проблеме показывает, что оперативное лечение НТМ легких вызывает определенный интерес у ученых разных стран, однако больших многоцентровых проспектовых исследований мы не нашли.

Хирургическое лечение в отечественной литературе освещается казуистически редко. Вместе с тем уже отмечено, что при тщательном отборе пациентов оно эффективно в сочетании с химиотерапией и позволяет достигать прекращения бактериовыделения после вмешательства в 80–100% случаев [3, 5, 10, 13, 17, 19]. В своей книге «Микобактериоз» Т.Ф. Оттен не рассматривает критерии, возможности и перспективы операций у больных с микобактериозом легких [13]. В работе же Ю.М. Репина есть глава, посвященная возможностям хирургического лечения НТМ, и начинается она со слов: «Показания к хирургическому лечению микобактериоза аналогичны общим установкам по лечению ЛУ ТБ: неэффективность предшествовавшей химиотерапии, непереносимость антибактериальных препаратов, некупируемое прогрессирование легочного процесса и его осложнения, при относительно локализованной протяженности деструктивного и очагового поражения, позволяющего выполнение радикальных или торакомиопластических операций» [16].

Необходимо отметить, что в большинство исследований включались только пациенты с уже установленным диагнозом НТМ, отвечающие критериям ATS, и в них не указывался процент пациентов, которым диагноз был поставлен именно в результате обнаружения НТМБ в операционном материале [20, 21, 42, 44, 48, 49, 27, 28, 30, 33, 36, 39–41]. Таким образом, по данным литературы, мы не смогли установить, с какой частотой диагноз «микобактериоз легких» устанавливался после операций на легких по поводу предположительно другой патологии. Частота диагностических операций в числе оперированных по поводу НТМ легких оказалась неожиданно мала – 1,03% (13), что, по-видимому, связано с тем, что многие авторы не акцентировали на этом внимание [5, 31, 35, 37].

Полученные нами собственные результаты хирургического лечения микобактериоза легких близки к мировым результатам и, как и большинство приведенных публикаций, свидетельствуют о невысоком хирургическом риске подобных операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное распространение нетуберкулезного микобактериоза в мире и недостаточную результативность лекарственной терапии, возможности хирургического метода в лечении этой категории больных используются недостаточно активно. Немногочисленные найденные нами публикации говорят о высокой эффективности хирургии в лечении резистентного к химиотерапии НТМ легких и о сравнительно невысоком риске осложнений и летальных исходов. Однако опыт отдельных авторов мал, и для разработки современных показаний и алгоритмов хирургического лечения требуются многоцентровые проспективные исследования. Тем не менее уже сегодня следует подчеркнуть важную роль хирургических методов в диагностике и лечении нетуберкулезного микобактериоза легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Альховик О.И., Петренко Т.И.* Опыт применения метода определения минимальных ингибирующих концентраций в жидкой питательной среде для выявления лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. – Т. 95. – № 8. – С. 58–62.
2. *Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Гаврилов П.В., Соколович Е.Г.* Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы) // *Медицинский альянс*. 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 25–31.
3. *Борисова О.В., Мордык А.В.* Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы) // *Медицинский Альянс*. 2019. – № 2. – С. 35–45.
4. *Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н.* Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // *Практическая медицина*. 2011. – Т. 3. – № 51. – С. 39–50.
5. *Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древаль П.А., Воробьев А.А., Исаева Ю.Д.* Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. – Т. 94. – № 5. – С. 18–26.
6. *Зимина В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русакова Л.И., Фесенко О.В.* Микобактериозы: современное состояние проблемы // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 276–282.
7. *Каростик Д.В., Гаврилов П.В., Арчакова Л.И., Соловьева Н.С., Торкатюк Е.А., Анисимова А.И., Колесниченко О.М., Павлова М.В.* Полостная форма микобактериоза легких. Трудности дифференциальной диагностики // *Медицинский Альянс*. 2019. – № 2. – С. 46–50.
8. *Литвинов В.И.* Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы // *Вестник ЦНИИТ*. 2018. – № 2. – С. 5–20.
9. *Литвинов В.И., Гунтупова Л.Д., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н.* Микобактериозы органов дыхания // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019. – № 4.– С. 32–47.
10. *Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А.* Нетуберкулезные микобактерии. Москва: МНПЦБТ. – 2008. – 256 с.
11. *Макарова М.В., Кудлай Д.А., Хачатурьянц Е.Н., Гунтупова Л.Д., Михайлова Ю.Д., Фрейман Г.Е., Литвинов В.И.* Сравнительное изучение лекарственной чувствительности медленнорастущих микобактерий (M. Kansasii и M. Xenopi) // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2019. – № 1 – С. 25–31.
12. Макарова М.В., Гунтупова Л.Д. Нетуберкулезные микобактерии // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020. – № 2 (20). – С. 97–102.
13. *Оттен Т.Ф., Васильев А.В.* Микобактериоз. Санкт-Петербург: Медицинская пресса. – 2005. – 218 с.
14. *Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В., Соколова О.С., Зонова А.В.* Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 40–45.
15. *Петров И.В., Амирова Т.Х., Петрова Л.В., Петрова Ф.С., Севастьянова Э.В., Валиев Р.И.* Микробиологические и эпидемиологические особенности микобактериозов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 89–94.
16. *Репин Ю.М.* Лекарственно-устойчивый туберкулез легких. Санкт-Петербург: Гиппократ. – 2007. – 168 с.
17. *Старкова Д.А., Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Куликова О.Н., Нарвская О.В.* Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного Федерального Округа России // *Туберкулез и болезни легких*. 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 16–23.
18. *Суркова Л.К., Сагальчик Е.Р., Борисенко Т.Д., Залуцкая О.М.* Распространенность нетуберкулезных микобактерий, проблемы диагностики и лечения микобактериозов // *Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. 2011. – № 2. – С. 12–18.
19. *Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Карпина Н.Л., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н.* Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. – Т. 94. – № 9. – С. 39–43.
20. *Asakura T., Hayakawa N., Hasegawa N., Namkoong H., Takeuchi K., Suzuki S., Ishii M., Betsuyaku T., Abe Y., Ouchi M.* Long-term outcome of pulmonary resection for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, vol. 65, no. 2, pp. 244-251.
21. *Corpe R.F.* Surgical management of pulmonary disease due to Mycobacterium avium-intracellulare. *Reviews of infectious diseases*, 1981, vol. 3, no. 5, pp. 1064-1067.
22. *Daley C.L., Griffith D.E.* Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. 665-671.
23. *Falkinham III J.O.* Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *Journal of Applied Microbiology*, 2009, vol. 107, no. 2, pp. 356-367.
24. *Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J., Winthrop K.* An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367-416.
25. *Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., van Ingen J., Chan E.D., Henkle E., Winthrop K.L., Lande L.* Nontuberculous mycobacterial disease. Ed. by D.E. Griffith, 1st edition, Cham, Humana Press, 2019, 515 c.

26. *Huang Y.-C., Liu M.-F., Shen G.-H., Lin C.-F., Kao C.-C., Liu P.-Y., Shi Z.-Y.* Clinical outcome of Mycobacterium abscessus infection and antimicrobial susceptibility testing. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, 2010, vol. 43, no. 5, pp. 401-406.
27. *van Ingen J., Verhagen A.F.T.M., Dekhuijzen P.N.R., van Soolingen D., Magis-Escurra C., Boeree M.J., de Lange W.C.M.* Surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease: strike in time. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 99–105.
28. *Jarand J., Levin A., Zhang L., Huitt G., Mitchell J.D., Daley C.L.* Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, vol. 52, no. 5, pp. 565-571.
29. *Jeon K., Kwon O.J., Lee N.Y., Kim B.-J., Kook Y.-H., Lee S.-H., Park Y.K., Kim C.K., Koh W.-J.* Antibiotic treatment of Mycobacterium abscessus lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, vol. 180, no. 9, pp. 896-902.
30. *Koh W.-J., Kim Y.H., Kwon O.J., Choi Y.S., Kim K., Shim Y.M., Kim J.* Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria. *Journal of Korean Medical Science*, 2008, vol. 23, no. 3, pp. 397-401.
31. 31*Lang-Lazdunski L., Offredo C., Pimpec-Barthes F. Le, Danel C., Dujon A., Riquet M.* Pulmonary resection for Mycobacterium xenopi pulmonary infection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2001, vol. 72, no. 6, pp. 1877-1882.
32. *Meyer J., Holt J.G.* (Editor-In-Chief), Bergey's manual of systematic bacteriology, vol. 2. Ed. by P.H.A. Sneath, N.S. Mair, H.E. Sharpe. *Journal of Basic Microbiology*, 1987, vol. 27, no. 7, p. 398.
33. *Mitchell J.D., Bishop A., Cafaro A., Weyant M.J., Pomerantz M.* Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. *Annals of Thoracic Surgery,* 2008, vol. 85, no. 6, pp. 1887-1893.
34. *Moore J.E., Kruijshaar M.E., Ormerod L.P., Drobniewski F., Abubakar I.* Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006. *BMC Public Health*, 2010, vol. 10, no. 1, p. 612.
35. *Moran J.F., Alexander L.G., Staub E.W., Young W.G., Sealy W.C.* Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease. *Annals of Thoracic Surgery*, 1983, vol. 35, no. 6, pp. 597-604.
36. *Nelson K.G., Griffith D.E., Brown B.A., Wallace R.J.* Results of operation in Mycobacterium avium-intracellulare lung disease. *The Annals of thoracic surgery*, 1998, vol. 66, no. 2, pp. 325-330.
37. *Ono N., Satoh K., Yokomise H., Tamura K., Horikawa S., Suzuki Y., Nishiyama H., Maekawa N.* Surgical management of mycobacterium avium complex disease. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 1997, vol. 45, no. 6, pp. 311-313.
38. *Pomerantz M., Madsen L., Goble M., Iseman M.* Surgical management of resistant Mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1991, vol. 52, no. 5, pp. 1108-1112.
39. *Sherwood J.T., Mitchell J.D., Pomerantz M.* Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2005, vol. 129, no. 6, pp. 1258-1265.
40. *Shiraishi Y., Nakajima Y., Takasuna K., Hanaoka T., Katsuragi N., Konno H.* Surgery for Mycobacterium avium complex lung disease in the clarithromycin era. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002, vol. 21, no. 2, pp. 314-318.
41. *Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N., Kurai M., Takahashi N.* Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. *Annals of Thoracic Surgery*, 2004, vol. 78, no. 2, pp. 399-403.
42. *Shiraishi Y., Katsuragi N., Kita H., Hyogotani A., Saito M.H., Shimoda K.* Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Annals of Thoracic Surgery*, 2013, vol. 96, no. 1, pp. 287-291.
43. *Timpe A., Runyon E.H.* The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease: A preliminary report. *Clinical Infectious Diseases*, 1981, vol. 3, no. 5, pp. 1098-1103.
44. *Watanabe M., Hasegawa N., Ishizaka A., Asakura K., Izumi Y., Eguchi K., Kawamura M., Horinouchi H., Kobayashi K.* Early pulmonary resection for Mycobacterium avium complex lung disease treated with macrolides and quinolones. *Annals of Thoracic Surgery*, 2006, vol. 81, no. 6, pp. 2026-2030.
45. *Wolinsky E.* When is an infection disease? *Reviews of infectious diseases*, 1981, vol. 3, no. 5, pp. 1025-1027.
46. *Wolinsky E.* Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 1992, vol. 15, no. 1, pp. 1-12.
47. *Yajko D.M., Kirihara J., Sanders C., Nassos P., Hadley W.K.* Antimicrobial synergism against Mycobacterium avium complex strains isolated from patients with acquired immune deficiency syndrome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1988, vol. 32, no. 9, pp. 1392-1395.
48. *Yamada K., Seki Y., Nakagawa T., Hayashi Y., Yagi M., Ogawa K.* Outcomes and risk factors after adjuvant surgical treatments for Mycobacterium avium complex lung disease. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2019, vol. 67, no. 4, pp. 363-369.
49. *Yu J.A., Pomerantz M., Bishop A., Weyant M.J., Mitchell J.D.* Lady Windermere revisited: Treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2011, vol. 40, no. 3, pp. 671-675.
50. *Yu J.A., Pomerantz M., Bishop A., Weyant M.J., Mitchell J.D.* Lady Windermere revisited: treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *Eur. J. Cardiothorac Surg.*, 2011, vol. 40, no. 3, pp. 671-675. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.028. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21324708.

REFERENCES

1. *Alkhovik O.I., Petrenko T.I.* The application of the minimum inhibitory concentration method in liquid culture media for drug resistance determination of nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 58–62. (In Russ.)
2. *Anisimova A.I., Pavlova M.V., Archakova L.I., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Gavrilov P.V., Sokolovich E.G.* Pulmonary mycobacterioses: challenges in diagnosis and treatment (a literature review). *Meditsinsky alyans*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 25–31. (In Russ.)
3. *Borisova O.V., Mordyk A.V.* Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and management of mycobacterioses (a literature review). *Meditsinsky alyans*, 2019, no. 2, pp. 35–45. (In Russ.)
4. *Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovyeva I.P., Makarova M.V., Khachaturyants E.N.* Mycobacterioses in phthisiopulmonology practice: a literature review and our experience. *Prakticheskaya meditsina*, 2011, vol. 3, no. 51, pp. 39–50. (In Russ.)
5. *Guntupova L.D., Borisov S.E., Dreval P.A., Vorobyev A.A., Isaeva Yu.D.* Pulmonary mycobacterioses: surgical aspects of diagnosis and treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 18–26. (In Russ.)
6. *Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Kulabukhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V.* Mycobacterioses: the current state of the problem. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2017, vol. 19, no. 4, pp. 276–282. (In Russ.)
7. *Karostik D.V., Gavrilov P.V., Archakova L.I., Solovyeva N.S., Torkatyuk E.A., Anisimova A.I., Kolesnichenko O.M., Pavlova M.V.* Cavitary pulmonary mycobacteriosis. Difficulties in differential diagnosis. *Meditsinsky alyans*, 2019, no. 2, pp. 46–50. (In Russ.)
8. *Litvinov V.I.* Nontuberculous mycobacteria, mycobacterioses. *CTRI Bulletin*, 2018, no. 2, pp. 5–20. (In Russ.)
9. *Litvinov V.I.,Guntupova L.D., Makarova M.V., Khachaturyants E.N.* Pulmonary mycobacterioses. *Tuberkulyoz i sotsialno znachimye zabolevaniya*, 2019, no. 4, pp. 32-47. (In Russ.)
10. *Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A.* Nontuberculous mycobacteria. Moscow, MNPCBT, 2008, 256 p. (In Russ.)
11. *Makarova M.V., Kudlai D.A., Khachaturyants E.N., Guntupova L.D.,Mikhailova Yu.D., Freiman G.E., Litvinov V.I.* The comparative study of drug susceptibility of slowly growing mycobacteria (*M. kansasii* and *M. xenopi*). *Tuberkulyoz i sotsialno znachimye zabolevaniya*, 2019, no. 1, pp. 25–31. (In Russ.)
12. *Makarova M.V., Guntupova L.D.* Nontuberculous mycobacteria. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 97-102. (In Russ.)
13. *Otten T.F., Vasilyev A.V.* Mycobacteriosis. St. Petersburg, Meditsinskaya pressa, 2005, 218 p. (In Russ.)
14. *Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V.* Clinical and laboratory features of mycobacteriosis in HIV-infected patients. *Zhurnal infektologii*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 40–45. (In Russ.)
15. *Petrov I.V., Amirova T.Kh., Petrova L.V., Petrova F.S., Sevastyanova E.V., Valiev R.I.* Microbiological and epidemiological traits of mycobacterioses. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 89–94. (In Russ.)
16. *Repin Yu.M.* Drug-resistant pulmonary TB. St. Petersburg, Hippocrates, 2007, 168 p. (In Russ.)
17. *Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazova A.A., Solovyeva N.S., Kulikova O.N., Narvskaya O.V.* Species diversity of nontuberculous mycobacteria in mycobacteriosis patients in the North-Western Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 16–22. (In Russ.)
18. *Surkova L.K., Sagalchik E.R., Borisenko T.D., Zalutskaya O.M.* The prevalence of nontuberculous mycobacteria, the issues of diagnosis and management of mycobacteriosis. *Vestsi natsyyanalnai akademii navuk Belarusi. Seryia medytsynskikh navuk*, 2011, no. 2, pp. 12–18. (In Russ.)
19. *Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Karpina N.L., Larionova E.E., Chernousova L.N.* Mycobacterioses in pulmonology and phthisiology practice. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 39–43. (In Russ.)
20. *Asakura T., Hayakawa N., Hasegawa N., Namkoong H., Takeuchi K., Suzuki S., Ishii M., Betsuyaku T., Abe Y., Ouchi M.* Long-term outcome of pulmonary resection for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, vol. 65, no. 2, pp. 244–251.
21. *Corpe R.F.* Surgical management of pulmonary disease due to Mycobacterium avium-intracellulare. *Reviews of infectious diseases*, 1981, vol. 3, no. 5, pp. 1064–1067.
22. *Daley C.L., Griffith D.E.* Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. 665–671.
23. *Falkinham III J.O.* Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *Journal of Applied Microbiology*, 2009, vol. 107, no. 2, pp. 356–367.
24. *Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J., Winthrop K.* An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367–416.
25. *Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., van Ingen J., Chan E.D., Henkle E., Winthrop K.L., Lande L.* Nontuberculous mycobacterial disease. Ed. by D.E. Griffith, 1st edition. Cham, Humana Press, 2019, 515 p.
26. *Huang Y.-C., Liu M.-F., Shen G.-H., Lin C.-F., Kao C.-C., Liu P.-Y., Shi Z.-Y.* Clinical outcome of *Mycobacterium abscessus* infection and antimicrobial susceptibility testing. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, 2010, vol. 43, no. 5, pp. 401–406.
27. *van Ingen J., Verhagen A.F.T.M., Dekhuijzen P.N.R., van Soolingen D., Magis-Escurra C., Boeree M.J.,*

de Lange W.C.M. Surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease: strike in time. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 99–105.
28. *Jarand J., Levin A., Zhang L., Huitt G., Mitchell J.D., Daley C.L.* Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, vol. 52, no. 5, pp. 565–571.
29. *Jeon K., Kwon O.J., Lee N.Y., Kim B.-J., Kook Y.-H., Lee S.-H., Park Y.K., Kim C.K., Koh W.-J.* Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, vol. 180, no. 9, pp. 896–902.
30. *Koh W.-J., Kim Y.H., Kwon O.J., Choi Y.S., Kim K., Shim Y.M., Kim J.* Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria. *Journal of Korean Medical Science*, 2008, vol. 23, no. 3, pp. 397–401.
31. *Lang-Lazdunski L., Offredo C., Pimpec-Barthes F. Le, Danel C., Dujon A., Riquet M.* Pulmonary resection for Mycobacterium xenopi pulmonary infection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2001, vol. 72, no. 6, pp. 1877–1882.
32. *Meyer J., Holt J.G.* (Editor-In-Chief), Bergey's manual of systematic bacteriology, vol. 2. Ed. by P.H.A. Sneath, N.S. Mair, H.E. Sharpe. *Journal of Basic Microbiology*, 1987, vol. 27, no. 7, p. 398.
33. *Mitchell J.D., Bishop A., Cafaro A., Weyant M.J., Pomerantz M.* Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. *Annals of Thoracic Surgery,* 2008, vol. 85, no. 6, pp. 1887–1893.
34. *Moore J.E., Kruijshaar M.E., Ormerod L.P., Drobniewski F., Abubakar I.* Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006. *BMC Public Health*, 2010, vol. 10, no. 1, p. 612.
35. *Moran J.F., Alexander L.G., Staub E.W., Young W.G., Sealy W.C.* Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease. *Annals of Thoracic Surgery*, 1983, vol. 35, no. 6, pp. 597–604.
36. *Nelson K.G., Griffith D.E., Brown B.A., Wallace R.J.* Results of operation in Mycobacterium avium-intracellulare lung disease. *The Annals of thoracic surgery*, 1998, vol. 66, no. 2, pp. 325–330.
37. *Ono N., Satoh K., Yokomise H., Tamura K., Horikawa S., Suzuki Y., Nishiyama H., Maekawa N.* Surgical management of mycobacterium avium complex disease. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 1997, vol. 45, no. 6, pp. 311–313.
38. *Pomerantz M., Madsen L., Goble M., Iseman M.* Surgical management of resistant Mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1991, vol. 52, no. 5, pp. 1108–1112.
39. *Sherwood J.T., Mitchell J.D., Pomerantz M.* Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2005, vol. 129, no. 6, pp. 1258–1265.
40. *Shiraishi Y., Nakajima Y., Takasuna K., Hanaoka T., Katsuragi N., Konno H.* Surgery for Mycobacterium avium complex lung disease in the clarithromycin era. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002, vol. 21, no. 2, pp. 314–318.
41. *Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N., Kurai M., Takahashi N.* Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. *Annals of Thoracic Surgery*, 2004, vol. 78, no. 2, pp. 399–403.
42. *Shiraishi Y., Katsuragi N., Kita H., Hyogotani A., Saito M.H., Shimoda K.* Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Annals of Thoracic Surgery*, 2013, vol. 96, no. 1, pp. 287–291.
43. *Timpe A., Runyon E.H.* The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease: A preliminary report. *Clinical Infectious Diseases*, 1981, vol. 3, no. 5, pp. 1098–1103.
44. *Watanabe M., Hasegawa N., Ishizaka A., Asakura K., Izumi Y., Eguchi K., Kawamura M., Horinouchi H., Kobayashi K.* Early pulmonary resection for Mycobacterium avium complex lung disease treated with macrolides and quinolones. *Annals of Thoracic Surgery*, 2006, vol. 81, no. 6, pp. 2026–2030.
45. *Wolinsky E.* When is an infection disease? *Reviews of infectious diseases*, 1981, vol. 3, no. 5, pp. 1025–1027.
46. *Wolinsky E.* Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 1992, vol. 15, no. 1, pp. 1–12.
47. *Yajko D.M., Kirihara J., Sanders C., Nassos P., Hadley W.K.* Antimicrobial synergism against Mycobacterium avium complex strains isolated from patients with acquired immune deficiency syndrome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1988, vol. 32, no. 9, pp. 1392–1395.
48. *Yamada K., Seki Y., Nakagawa T., Hayashi Y., Yagi M., Ogawa K.* Outcomes and risk factors after adjuvant surgical treatments for Mycobacterium avium complex lung disease. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2019, vol. 67, no. 4, pp. 363–369.
49. *Yu J.A., Pomerantz M., Bishop A., Weyant M.J., Mitchell J.D.* Lady Windermere revisited: Treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2011, vol. 40, no. 3, pp. 671–675.
50. *Yu J.A., Pomerantz M., Bishop A., Weyant M.J., Mitchell J.D.* Lady Windermere revisited: treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *Eur. J. Cardiothorac Surg.*, 2011, vol. 40, no. 3, pp. 671–675. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.028. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21324708.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Северова Людмила Петровна – ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (903) 739-43-49
E-mail: lyudmila.severova.1992@mail.ru

Гиллер Дмитрий Борисович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (916) 868-12-91
E-mail: giller-thorax@mail.ru

Ениленис Инга Игоревна – д.м.н., зав. учебной частью кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (965) 108-96-07
E-mail: enilinga@yandex.ru

Щербакова Галина Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана
Тел.: +7 (915) 420-48-29
E-mail: gallan-1201@mail.ru

Ельцова Мария Алексеевна – студентка 6-го курса лечебного факультета
Тел.: +7 (963) 717-31-27
E-mail: eltsovamari@inbox.ru

Мягченкова Ксения Игоревна – студентка 6-го курса лечебного факультета
Тел.: +7 (903) 723-83-96
E-mail: ksushamya@yandex.ru

Проскуряков Федор Георгиевич – студент 6-го курса лечебного факультета
Тел.: +7 (916) 535-85-43
E-mail: fedorproskuryakov@mail.ru

Шамирян Лилия Гагиковна – студентка 6-го курса лечебного факультета
Тел.: +7 (985) 665-02-95
E-mail: lilyshamirian@yandex.ru

Морозова Виктория Сергеевна – студентка 6-го курса лечебного факультета
Тел.: +7 (916) 262-47-63
E-mail: viktoria.s.26@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University
4, Build. 2, Dostoyevsky St., 127473, Moscow, Russia

Ludmila P. Severova, Assistant, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (903) 739-43-49
E-mail: lyudmila.severova.1992@mail.ru

Dmitry B. Giller, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (916) 868-12-91
E-mail: giller-thorax@mail.ru

Inga I. Enilenis, Doctor of Medical Sciences, Head of Educational Unit, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (965) 108-96-07
E-mail: enilinga@yandex.ru

Galina V. Shcherbakova, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman
Tel.: +7 (915) 420-48-29
E-mail: gallan-1201@mail.ru

Maria A. Eltsova, the 6th year student of Faculty of Medicine
Tel.: + 7 (963) 717-31-27
E-mail: eltsovamari@inbox.ru

Kseniya I. Myagchenkova, the 6th year student of Faculty of Medicine
Tel.: +7 (903) 723-83-96
E-mail: ksushamya@yandex.ru

Fedor G. Proskuryakov, the 6th year student of Faculty of Medicine
Tel.: +7 (916) 535-85-43
E-mail: fedorproskuryakov@mail.ru

Liliya G. Shamiryan, the 6th year student of Faculty of Medicine
Tel.: +7 (985) 665-02-95
E-mail: lilyshamirian@yandex.ru

Victoriya S. Morozova, the 6th year student of Faculty of Medicine
Tel.: +7 (916) 262-47-63
E-mail: viktoria.s.26@mail.ru

Клиническое наблюдение

СЛУЧАЙ ПОРАЖЕНИЯ ПЛЕВРЫ У ПАЦИЕНТКИ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ САРКОИДОЗА

© 2021 г. Адамовская Е.Н., Щепихин Е.И., Зайцева А.С., Дмитриева Л.И., Степанян И.Э., Шмелев Е.И.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

Поступила 29.12.2020

Саркоидоз является мультисистемным заболеванием и характеризуется образованием эпителиоидно-клеточных гранулем во многих органах и тканях. Тем не менее плевра редко рассматривается как мишень саркоидного воспаления. Представлен клинический случай поражения плевры у 60-летней пациентки с длительным течением саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких.

Ключевые слова: саркоидоз, плеврит, диагностика, лечение, мультидисциплинарный подход.

Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0018 «Изучение маркеров формирования легочного фиброза при интерстициальных болезнях легких».

DOI: 10.7868/S2587667821020072

Clinical case

A CASE OF PLEURISY IN A PATIENT WITH LONG-TERM SARCOIDOSIS

Adamovskaya E.N., Shchepikhin E.I., Zaitseva A.S., Dmitrieva L.I., Stepanyan I.E., Shmelev E.I.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 29.12.2020

Sarcoidosis is a multisystemic disease characterized by epithelioid cell granulomas in many organs and tissues. However, pleura is rarely considered as a target of sarcoid inflammation. We have described a clinical case of pleurisy in a 60-year-old female patient with long-term sarcoidosis affecting intrathoracic lymph nodes and lungs.

Keywords: sarcoidosis, pleurisy, diagnostics, treatment, multidisciplinary approach.

The research was conducted under scientific theme No. 0515-2019-0018 “Pulmonary fibrosis markers formation study in interstitial lung diseases”.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием в различных органах и тканях гранулем без казеозного некроза [1]. Саркоидоз, впервые описанный в 1877 г. J. Hutchinson, сохраняет свою актуальность до настоящего времени. Так, по запросу «саркоидоз» в систему PubMed за последний год было включено 895 публикаций. Распространенность заболевания в мире,

по данным различных источников, составляет от 2–5 до 70–80 случаев на 100 000 населения в зависимости от пола, возраста, географической и этнической принадлежности [1, 3, 4].

Мультиорганный характер поражения и полиморфизм клинических проявлений наряду с частой встречаемостью бессимптомных форм заболевания нередко вызывают у клиницистов диагностические затруднения. Наиболее часто (более чем в 90% случаев) в процесс вовлечены легкие и медиастинальные лимфатические узлы, также могут быть поражены кожа (более 25%), печень (50–80%), селезенка (40–80%), орган зрения (20–50%), периферические лимфатические узлы (до 30%), опорно-двигательный аппарат (20–39%), органы кроветворения (5–40%), почки (5–30%), сердце (более 5%) и нервная система (более 10%) [1, 2].

Поражение плевры, обусловленное саркоидозом, встречается редко. Частота его среди всех случаев саркоидоза, по данным разных авторов, составляет от 1,1 до 10% [3, 11, 12]. Известно выражение классика саркоидоза D.G. James: «Плеврит и плевральный выпот… настолько редки, что их наличие повышает вероятность другого диагноза» [5]. Существенная вариабельность данных по распространенности саркоидного поражения плевры обусловлена различием в диагностических подходах. Совершенствование методов диагностики и более широкая доступность компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), современных и малоинвазивных методов морфологической верификации существенно увеличили выявляемость саркоидоза плевры.

В подавляющем большинстве случаев поражение плевры сопутствует легочному саркоидозу, и степень выраженности плевральных изменений коррелирует со степенью его активности. Однако имеются публикации, сообщающие об изолированном поражении плевры [2, 7] и плеврите, доминирующем в клинической картине [7, 8].

Гетерогенность этого заболевания проявляется и в различии типов вовлечения плевры, среди них плевральный выпот, пневмоторакс, плевральные узелки, утолщение и кальциноз листков плевры [4]. Среди всех возможных вариантов наиболее часто встречается плевральный выпот. Выпот чаще всего односторонний, преимущественно справа, имеет характер экссудата с лимфоцитозом, и повышенным соотношением субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+/CD8+ [3, 4, 6, 9, 11, 12]. Кроме того, известны случаи геморрагического плеврита, вероятно, связанного с гранулематозной компрессией сосудов плевры [6] и хилоторакса, ассоциированного со сдавлением грудного протока увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами [12].

Плевральный выпот, ассоциированный с саркоидозом, редко бывает массивным, успешно разрешается в условиях терапии низкими дозами системных глюкокортикостероидов [12]. Известны случаи саркоидоза плевры рефрактерного к лечению [13].

Приводимое ниже клиническое наблюдение пациентки с хроническим саркоидозом демонстрирует сложность диагностики поражения плевры при саркоидозе.

Шестидесятилетняя женщина с 1993 года наблюдалась в поликлинике по месту жительства с диагнозом саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких. Обследование проходила нерегулярно, лечения не получала. В 2011 г. появились одышка при незначительной физической нагрузке, непродуктивный кашель, слабость. В то же время на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки (ОГК) на фоне выраженного фиброза были выявлены множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и участки консолидации преимущественно в верхних и средних отделах обоих легких; увеличение всех групп медиастинальных лимфатических узлов с множественными кальцинатами. Пациентке была выполнена фибробронхоскопия с чрезбронхиальной биопсией. При гистологическом исследовании биоптата выявлены множественные гранулемы с четко очерченными контурами («штампованные гранулемы») без некроза, типичные для саркоидоза.

В 2012 г. появились жалобы на приступообразный непродуктивный кашель, эпизоды свистящего дыхания и «заложенности» в грудной клетке, провоцируемые резкими запахами и физическими нагрузками. Приступы купировались ингаляцией короткодействующих бронхолитиков (сальбутамол). Был установлен диагноз бронхиальной астмы, начата ингаляционная терапия (флутиказона пропионат/салметерол), достигнут контроль заболевания. С 2012 по 2017 г. пациентка получала терапию низкими дозами системных кортикостероидов (4–16 мг метилпреднизолона), короткими курсами азатиоприна (100 мг в день), ежегодно проходила плановое обследование, включая КТ ОГК. При ретроспективном изучении архива КТ пациентки с 2015 по 2017 г. обнаружено постепенное нарастание фиброзных изменений и появление плевральных наслоений, более выраженных в верхних и средних отделах обоих легких. Стабильно определялось увеличение внутригрудных лимфатических узлов. В условиях лечения сохранялись одышка

(а) (б)

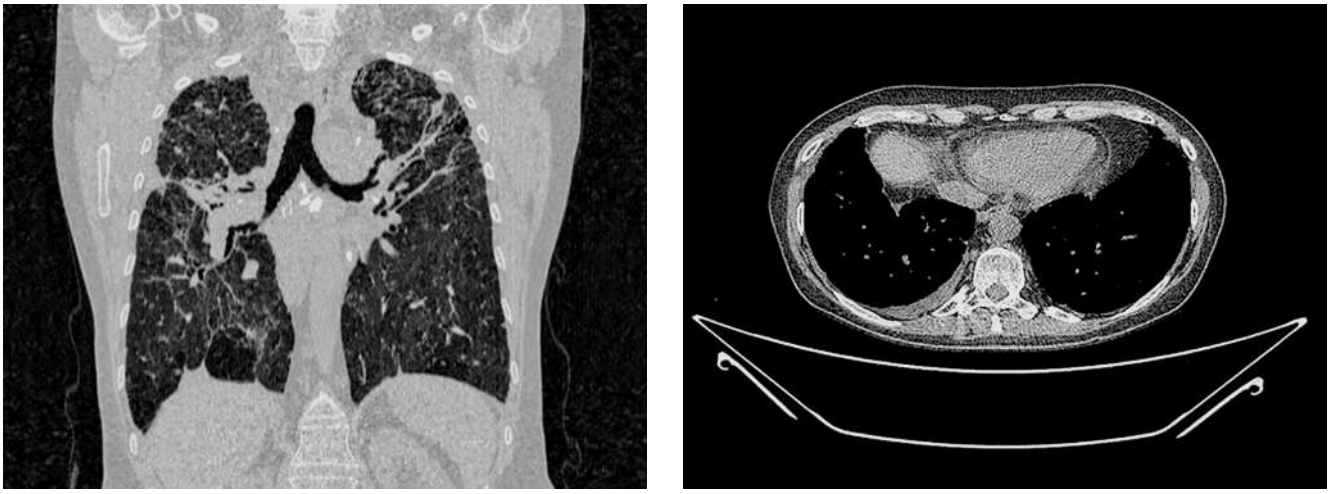

Рисунок 1. Сканы КТ ОГК пациентки от декабря 2017 г.:
а – фронтальная реконструкция, легочный режим, б – аксиальная проекция, абдоминальный режим.
Фиброзные изменения в верхних и средних отделах обоих легких, выпот в правой плевральной полости.

Figure 1. Chest CT scans of December 2017:
a – frontal reconstruction, lung mode, b – axial projection, abdominal mode.
Fibrotic changes in the upper and mid fields of both lungs, effusion in the right pleural cavity.

при умеренной физической нагрузке, общая слабость. С начала 2017 г. пациентка прекратила прием системных глюкокортикостероидов в связи с низкой активностью заболевания и выраженной (до 12 кг) прибавкой массы тела. После отмены метилпреднизолона осенью 2017 г. у пациентки усилилась одышка, на КТ ОГК, а затем по данным ультразвукового исследования (УЗИ) был выявлен выпот в правой плевральной полости (рис. 1).

Пациентка обратилась к пульмонологу по месту жительства, плеврит расценен как парапневмонический. После проведения курса антибактериальной терапии количество свободной жидкости в правой плевральной полости уменьшилось, было решено продолжить наблюдение за пациенткой, терапия системными кортикостероидами не возобновлялась. В последующем на КТ ОГК отмечалось рассасывание выпота, постепенное нарастание фиброзных изменений в легких.

В начале 2020 г. пациентка отметила нарастание одышки, общей слабости и появление боли в правой половине грудной клетки, в связи с чем в феврале 2020 г. она была госпитализирована в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Состояние при поступлении было расценено как удовлетворительное. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Подкожный жировой слой развит умеренно, ИМТ 24,6 кг/м^2. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах справа выслушиваются инспираторные трескучие хрипы. SpO_2 в покое 94%. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 89 в мин. АД 130/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом) – гиперемия 6 мм. В анализах крови: эритроциты – $4{,}58 \cdot 10^{12}$/л, лейкоциты – $4{,}3 \cdot 10^9$/л, п/я нейтрофилы – 1%, с/я нейтрофилы – 61%, моноциты – 11%, лимфоциты – 21%, эозинофилы – 6% (258 кл/мкл), СОЭ увеличена до 56 мм/ч, общий белок – 79,3 г/л, АЛТ – 14,3 Ед/л, АСТ – 16,5 Ед/л, С-реактивный белок повышен до 7 мг/л (норма до 5 мг/л).

При исследовании функции внешнего дыхания определялось нарушение вентиляционной способности по смешанному типу. ЖЕЛ – 1,37 л/49,5%, ФЖЕЛ – 1,37 л/51,3%, $ОФВ_1$ – 41,6%, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ – 87,7%.

При бодиплетизмографии выявлено значительное повышение бронхиального сопротивления общего, на вдохе и выдохе, значительное снижение удельной бронхиальной проводимости, изменение структуры ОЕЛ по смешанному типу: значительное снижение ЖЕЛ за счет значительного снижения емкости вдоха, умеренное увеличение ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ВГО/ОЕЛ. Обращало на себя внимание выраженное снижение диффузионной способности легких (DLco) – до 38,7%.

(а) (б)

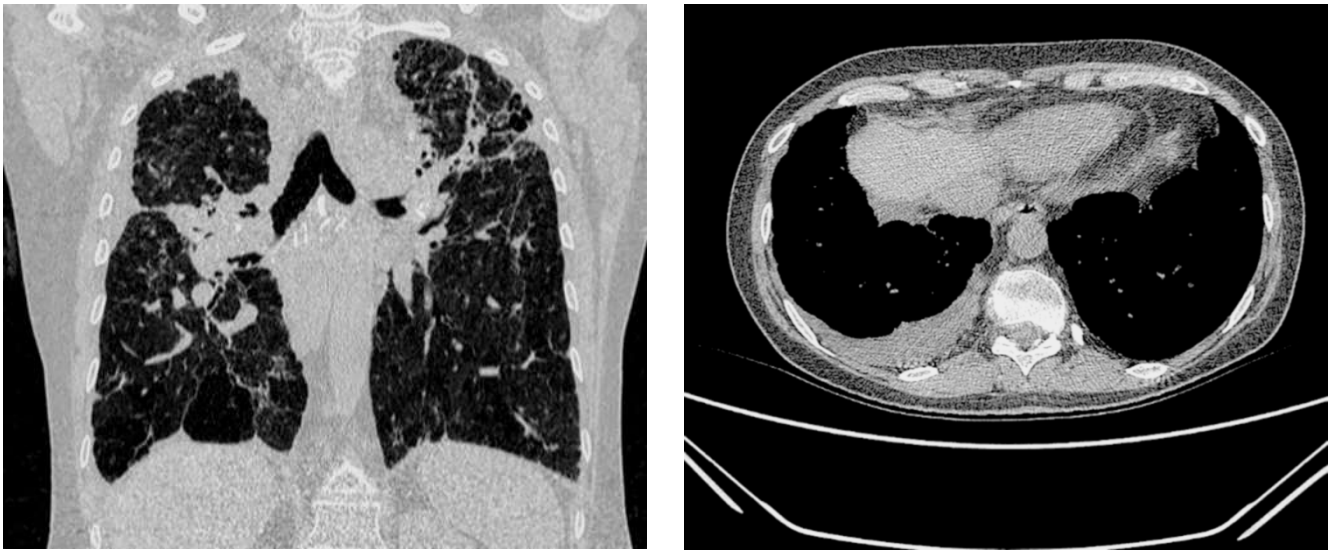

Рисунок 2. Сканы КТ ОГК пациентки от февраля 2020 г.
а – фронтальная реконструкция, легочный режим, б – аксиальная проекция, абдоминальный режим.

Figure 2. Chest CT scans of February 2020:
a – frontal reconstruction, lung mode, b – axial projection, abdominal mode.

На КТ ОГК в феврале 2020 г. верхняя и средняя доли правого легкого и верхняя доля левого легкого уменьшены в объеме, определялись множественные участки уплотнения легочной ткани в верхних долях с обеих сторон. Центральный и периферический интерстиций с обеих сторон значительно уплотнен за счет утолщения внутри- и междольковых перегородок. Определяются тракционные бронхоэктазы. Костальная плевра неравномерно утолщена, преимущественно в верхней доле правого легкого. В правой плевральной полости жидкость с толщиной слоя на уровне заднего отрезка X ребра до 2,5 см. Корень правого легкого деформирован за счет фиброзных изменений. Визуализируются множественные медиастинальные лимфатические узлы с кальцинацией; увеличены параэзофагеальные лимфатические узлы (рис. 2).

По данным УЗИ, в правой плевральной полости определялась свободная жидкость в объеме до 600 мл.

Пациентке был выполнен плевроцентез справа, удалено 400 мл серозной жидкости. Кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) и ДНК микобактерий туберкулеза в исследуемом материале выявлено не было. В цитограмме осадка плевральной жидкости: лимфоцитов – 96%, нейтрофилов – 1%, клеток мезотелия с признаками пролиферации – 3%. Атипичных клеток не выявлено. Белок – 132 г/л.

Выполнена эхокардиография (эхо-КГ): полости сердца не расширены, стенки не утолщены. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка в норме. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 69%. Аорта не расширена, стенки уплотнены. Клапаны интактны. Среднее давление в легочной артерии в норме – 13 мм рт. ст. Отсутствие признаков нарушения внутрисердечной гемодинамики, по данным трансторакальной эхокардиографиии, позволило исключить недостаточность кровообращения, как возможную причину гидроторакса.

В связи с накоплением выпота плевральные пункции проводились пациентке трижды. Суммарно эвакуировано 1150 мл.

Односторонний характер выпота, быстрое его нарастание после повторных плевральных пункций в отсутствие признаков активности саркоидоза наряду с выраженным фиброзным ремоделированием легочной паренхимы дали основание подозревать опухолевую природу плеврита. Пациентка была консультирована онкологом, представлена на расширенную хирургическую консультацию. С целью морфологической верификации диагноза и исключения опухолевого заболевания пациентке была предложена лечебно-диагностическая операция, на которую было получено согласие.

В марте 2020 г. выполнена торакоскопия справа с биопсией плевры. При ревизии эвакуировано 400 мл серозной жидкости.

Интраоперационно визуализировалась утолщенная париетальная плевра с наличием на ее поверхности единичных очагов размерами от 5 до 15 мм.

При гистологическом исследовании биоптатов плевры определялись участки фиброза с хроническим гранулематозным воспалением со скоплением гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса без признаков некроза в центре гранулем и очажки реактивной гиперплазии мезотелия. Признаков злокачественного роста не выявлено. Выявленная при цитологическом исследовании реактивная пролиферация клеток мезотелия, вероятно, обусловлена длительно текущим воспалительным процессом.

Таким образом у пациентки исключена опухолевая природа заболевания и морфологически подтвержден саркоидоз плевры. Была возобновлена терапия низкими дозами системных глюкокортикостероидов (метилпреднизолон – 16 мг в день). Пациентка продолжила базисную терапию бронхиальной астмы (ингаляции флутиказона пропионат/сальметерола – 25/250 мкг), которая позволяла поддерживать контроль заболевания (ACQ-5 – 0,6 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное наблюдение показывает сложность диагностики поражения плевры при саркоидозе. Тем не менее мультидисциплинарный подход и применение современных высокоточных методов имидж-диагностики (КТВР), методов морфологической верификации позволили доказать генез поражения плевры. Вместе с тем клиницистам не стоит забывать о высокой вероятности коморбидной патологии, как о причине поражения плевры у пациентов с саркоидозом [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Визель А.А.* Саркоидоз. 2010. – М.: Атмосфера. – 416 с.
2. *Ермилов О.В., Шутов В.И., Морозова Л.В., Никонорова Л.Б., Хабибуллин Р.Р., Бочаров В.А., Бочарова М.А., Гречишкина Ю.К., Присяжнюк Е.И.* Изолированный саркоидоз плевры: клинический случай // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2019. – № 42 (2). – С. 167–171.
3. *Hunninghake G.* Statement on sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 1999, vol. 160, pp. 736–755.
4. *Huggins J.T., Doelken P., Sahn S.A., King L., Judson M.A.* Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. *Chest,* 2006, vol. 129, pp. 1599–1604.
5. *James D.G.* Clinical practice of sarcoidosis. In: Interstitial lung disease, 2nd edition. Ed. by Schwartz M.I., King T.E. Jr. St. Louis, M.O., Mosby Year Book, 1993, p. 163.
6. *Jha O., Nair V., Talwar D.* Hemorrhagic sarcoid pleural effusion: A rare entity. *Lung India,* 2016, vol. 33, no. 5, pp. 532–536.
7. *Joshi S., Periwal P., Dogra V., Talwar D.* Sarcoidosis as unusual cause of massive pleural effusion. *Respir. Med. Case Rep*., 2015, no. 16, pp. 143–145.
8. *Jovanović D., Vučinić V., Stević R. et al.* Sarcoidosis of the pleura – A case report. *Vojnosanit Pregl*., 2014, vol. 71, no. 5, pp. 506–509.
9. *Kumagai T., Tomita Y., Inoue T., Uchida J., Nishino K., Imamura F.* Pleural sarcoidosis diagnosed on the basis of an increased CD4/CD8 lymphocyte ratio in pleural effusion fluid: a case report. *J. Med. Case Rep*., 2015, no. 9, p. 170.
10. *Rodríguez N., Rábade C., Valdés L.* Sarcoid pleural effusion. *Med. Clin.,* 2014, vol. 143, pp. 502–507.
11. *Rosen Y.* Pathology of sarcoidosis. Seminars in respiratory and critical care medicine, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 036–052.
12. *Soskel N.T., Sharma O.P.* Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.,* 2000, no. 6, pp. 455–468.
13. *Walker S., Adamali H., Bhatt N., Maskell N., Barratt S.L.* Pleuroparenchymal sarcoidosis – A recognised but rare manifestation of disease. *Respir. Med. Case. Rep*., 2018, no. 23, pp. 110–114.

REFERENCES

1. *Vizel A.A.* Sarcoidosis. Moscow, Atmosfera, 2010, 416 p. (In Russ.)
2. *Ermilov O.V., Shutov V.I., Morozova L.V., Nikonorova L.B., Khabibullin R.R., Bocharov V.A., Bocharova M.A., Grechishkina Yu.K., Prisyazhnyuk E.I.* Isolated pleural sarcoidosis: a clinical case. *Belgorod state university scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*, 2019, vol. 42, no. 2, pp. 167–171. (In Russ.)
3. *Hunninghake G.* Statement on sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 1999, vol. 160, pp. 736-755.
4. *Huggins J.T., Doelken P., Sahn S.A., King L., Judson M.A.* Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. *Chest,* 2006, vol. 129, pp. 1599–1604.
5. *James D.G.* Clinical practice of sarcoidosis. In: Interstitial lung disease, 2nd edition. Ed. by Schwartz M.I., King T.E. Jr. St. Louis, M.O., Mosby Year Book, 1993, p. 163.
6. *Jha O., Nair V., Talwar D.* Hemorrhagic sarcoid pleural effusion: A rare entity. *Lung India,* 2016, vol. 33, no. 5, pp. 532–536.
7. *Joshi S., Periwal P., Dogra V., Talwar D.* Sarcoidosis as unusual cause of massive pleural effusion. *Respir. Med. Case Rep*., 2015, no. 16, pp. 143–145.
8. *Jovanović D., Vučinić V., Stević R. et al.* Sarcoidosis of the pleura – A case report. *Vojnosanit Pregl*., 2014, vol. 71, no. 5, pp. 506-509.
9. *Kumagai T., Tomita Y., Inoue T., Uchida J., Nishino K., Imamura F.* Pleural sarcoidosis diagnosed on the basis of an increased CD4/CD8 lymphocyte ratio in pleural

effusion fluid: a case report. *J. Med. Case Rep*., 2015, no. 9, p. 170.
10. *Rodríguez N., Rábade C., Valdés L.* Sarcoid pleural effusion. *Med. Clin.,* 2014, vol. 143, pp. 502-507.
11. *Rosen Y.* Pathology of sarcoidosis. Seminars in respiratory and critical care medicine, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 036–052.
12. *Soskel N.T., Sharma O.P.* Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.,* 2000, no. 6, pp. 455–468.
13. *Walker S., Adamali H., Bhatt N., Maskell N., Barratt S.L.* Pleuroparenchymal sarcoidosis – A recognised but rare manifestation of disease. *Respir. Med. Case. Rep*., 2018, no. 23, pp. 110–114.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Адамовская Евгения Николаевна – аспирант отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения
Тел.: +7 (499) 785-90-31
E-mail: janee1709@gmail.com

Щепихин Евгений Игоревич – клинический ординатор, лаборант-исследователь отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения
Тел.: +7 (499) 785-90-31
E-mail: shhepikhin11@yandex.ru

Зайцева Анна Сергеевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения
Тел.: +7 (499) 785-90-31
E-mail: a.zaytseva@ctri.ru

Дмитриева Людмила Ильинична – к.м.н., врач-рентгенолог Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
Тел.: +7 (499) 785-90-36
E-mail: office_cniit@mail.ru

Степанян Игорь Эмильевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения
Тел.: +7 (499) 169-99-51
E-mail: drstepanyan@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения
Тел.: +7 (499) 785-90-08
E-mail: e.shmelev@ctri.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Evgeniya N. Adamovskaya, Postgraduate, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporal Treatments
Tel.: +7 (499) 785-90-31
E-mail: janee1709@gmail.com

Evgeny I. Shchepikhin, Clinical Resident, Laboratory Research Assistant, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporal Treatments
Tel.: +7 (499) 785-90-31
E-mail: shhepikhin11@yandex.ru

Anna S. Zaitseva, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporal Treatments
Tel.: +7 (499) 785-90-31
E-mail: a.zaytseva@ctri.ru

Ludmila I. Dmitrieva, Candidate of Medical Sciences, Radiologist, Centre for Diagnostics and Pulmonary Rehabilitation
Tel.: +7 (499) 785-90-36
E-mail: office_cniit@mail.ru

Igor E. Stepanyan, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporal Treatments
Tel.: +7 (499) 169-99-51
E-mail: drstepanyan@mail.ru

Evgeny I. Shmelev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporal Treatments
Tel.: +7 (499) 785-90-08
E-mail: e.shmelev@ctri.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 2, с. 81–93

Методики лабораторных исследований

ТЕСТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ

Часть 1. Метод абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна–Йенсена

© 2021 г. Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

Поступила 29.03.2021

Проведен краткий обзор основных понятий, связанных с лекарственной чувствительностью микобактерий и фенотипических методов ее тестирования. Изложена методика определения чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна–Йенсена.

Ключевые слова: тестирование лекарственной чувствительности микобактерий, клинический изолят, метод абсолютных концентраций на среде Левенштейна–Йенсена.

Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0015 «Формирование лекарственной устойчивости микобактерий и соматических клеток к противотуберкулезным препаратам».

DOI: 10.7868/S2587667821020084

Laboratory Techniques

DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING OF MYCOBACTERIA

Part I. The absolute concentration method on Lowenstein–Jensen solid medium

Sevastyanova E.V., Larionova E.E., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 29.03.2021

This article provides a brief review of key concepts associated with drug susceptibility of mycobacteria and phenotypic methods of its testing. The absolute concentration method of drug susceptibility testing on solid egg Lowenstein-Jensen medium is described.

Keywords: drug susceptibility testing of mycobacteria, clinical isolate, absolute concentration method on Lowenstein-Jensen medium.

The article was prepared under research topic No. 0515-2019-0015: “The development of drug resistance of mycobacteria and somatic cells to TB drugs”.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) является одной из самых серьезных проблем современной фтизиатрии. Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий (МБ) является решающим фактором для выбора оптимальной химиотерапии туберкулеза (ТБ), прогноза и своевременной коррекции лечения, а также служит важным показателем эпидемиологической напряженности по туберкулезу в отдельных регионах или даже в масштабах страны.

В основе ЛУ МБТ лежат изменения в геноме штаммов МБТ, меняющие чувствительность бактериальной клетки к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Чувствительность МБТ к ПТП – это неспособность бактерии расти на питательной среде с минимальной ингибирующей концентрацией препарата, задерживающей рост МБТ при стандартных условиях постановки теста. Чувствительными к данному препарату считаются те штаммы МБТ, на которые этот препарат в критической концентрации оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие.

Устойчивость (резистентность) определяется как снижение чувствительности до такой степени, что данный штамм МБТ способен размножаться при воздействии на него препарата в критической или более высокой концентрации. Уровень (или степень) устойчивости данного штамма в целом выражается той максимальной концентрацией препарата (мкг/мл), при которой еще наблюдается размножение МБТ.

Критическая концентрация (КК) препарата – это величина, с помощью которой возможно разделение микобактерий культуральными методами на чувствительные и устойчивые. Критическая концентрация препарата подавляет рост более 95% от всех чувствительных штаммов *M. tuberculosis*, и не влияет на рост более 95% от всех устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, которые выделяются от пациентов, не реагирующих на терапию.

Для различных ПТП установлена определенная критическая концентрация. Она отличается от минимальной ингибирующей концентрации и имеет клиническое значение, так как отражает воздействие препарата на МБТ в условиях макроорганизма и выбрана с учетом фармакокинетических и фармакодинамических свойств ПТП.

Для разных по составу питательных сред критическая концентрация одного и того же препарата различна. Значения критических концентраций ПТП существенно отличаются при использовании разных методов определения ЛЧ МБТ.

В настоящее время ВОЗ рекомендованы критические концентрации почти для всех ПТП при определении ЛЧ на плотных и жидких питательных средах [14].

Большое значение для принятия конкретных решений о проведении терапии больного туберкулезом имеет структура лекарственной резистентности МБТ. До недавнего времени в соответствии с международными стандартами, принятыми в 2006 г., различали следующие категории ЛУ МБТ:

• ***Монорезистентность*** – устойчивость только к одному (любому) ПТП.

• ***Полирезистентность*** – устойчивость к двум и более ПТП, исключая резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину.

• ***Множественная лекарственная устойчивость*** (МЛУ, MDR) – это особая категория ЛУ полирезистентных штаммов, у которых имеется устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от резистентности к другим ПТП.

• ***Широкая лекарственная устойчивость*** (ШЛУ, XDR) определяется как устойчивость, по крайней мере, к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и к одному из трех инъекционных препаратов (капреомицину, канамицину или амикацину).

В октябре 2020 г. состоялось консультативное совещание экспертов ВОЗ, на котором были предложены изменения в категориях ЛУ МБТ [13].

На совещании были озвучены следующие изменения:

1. Вместо категории ***ТБ с ШЛУ*** введена новая категория «***пред-широкая лекарственная устойчивость»*** (ТБ с ***пре-ШЛУ***): ТБ, вызванный штаммами *M. tuberculosis*, резистеными к рифампицину и изониазиду (или только к одному рифампицину (ТБ с РР)) и устойчивостью к фторхинолонам – левофлоксацину или моксифлоксацину.

Следует учесть, что офлоксацин и инъекционные препараты (канамицин, капреомицин) более не рекомендованы для лечения больных ТБ вследствие низкой эффективности лечения, соответственно, устойчивость к этим антибиотикам не используется для определения категорий ТБ.

2. ***«ТБ с широкой лекарственной устойчивостью»*** **(ШЛУ ТБ) получил другое определение:** ТБ, вызванный штаммами *M. tuberculosis*, устойчивыми к рифампицину, изониазиду (или только к рифампицину), левофлоксацину/моксифлоксацину и к одному либо нескольким препаратам из группы А.

В группу А входят левофлоксацин, моксифлоксацин, линезолид и бедаквилин. Таким образом, в настоящее время под ШЛУ ТБ следует

понимать наличие устойчивости микобактерий к рифампицину и изониазиду (МЛУ ТБ) или наличие резистентности к одному рифампицину (ТБ с РР) в сочетании с устойчивостью к левофлоксацину или моксифлоксацину и устойчивостью к линезолиду или бедаквилину. Группа А впоследствии будет расширяться за счет новых противотуберкулезных препаратов (претоманид, деламанид), в соответствии с этим ТБ с устойчивостью к новым препаратам также будет подпадать под определение ***ТБ с ШЛУ***.

При внедрении в практику новых терминов следует ожидать, что число случаев ТБ с пре-ШЛУ будет больше, чем ТБ с ШЛУ в старом определении этого термина, т.к. из критериев причисления к категории пре-ШЛУ исключена устойчивость к инъекционным препаратам, в настоящее время не рекомендованным для лечения ТБ [13].

Группа больных ТБ с ШЛУ в новом понимании этого термина будет сравнительно небольшая, т.к. ЛУ к новым ПТП встречается пока довольно редко [13].

Для оценки эпидемиологической ситуации в международной практике принято различать ЛУ МБТ у ранее не леченных больных (***первичную***) и ранее леченных больных (***приобретенную***).

ЛУ МБТ ранее не леченных больных определяется как устойчивость, обнаруженная у МБТ, выделенных от пациента, никогда не лечившегося от ТБ или получавшего лечение менее одного месяца. ЛУ МБТ у ранее леченных больных определяется как устойчивость, выявленная у больного ТБ, получавшего лечение в течение одного месяца и более.

ЛУ МБТ у ранее не леченных больных имеет большое клиническое и эпидемиологическое значение, поэтому для правильной ее оценки чрезвычайно важно исследовать культуру, выделенную из диагностического материала, собранного до начала лечения.

Методы тестирования ЛЧ (ТЛЧ) можно разделить на 2 группы: ***генотипические методы*** или молекулярные – по маркерам устойчивости МБТ (выявление специфических генных мутаций, связанных с резистентностью к определенному ПТП) и ***фенотипические методы***, среди которых выделяют культуральные (по задержке роста на питательных средах в присутствии ПТП) [5, 6, 7].

Принципы организации тестирования лекарственной чувствительности МБТ культуральными методами

При проведении культуральных исследований по определению ЛЧ МБТ требуется соблюдать следующие стандарты исследований:

• ТЛЧ МБТ необходимо производить в боксах биологической безопасности 2-го класса, которые обеспечивают не только защиту оператора, но и сохранность от контаминации биологического объекта.

• При получении от больного культур МБТ из различного диагностического материала (мокрота, лаважная жидкость, моча, гной, биопсийный и послеоперационный материал) необходимо исследование каждого выделенного изолята.

ТЛЧ необходимо проводить исключительно после видовой идентификации МБ методом иммунохроматографии или ПЦР и проверки культуры на отсутствие бактерий-контаминантов на кровяном агаре [2].

• При одновременном получении от больного двух и более культур МБТ из однородного диагностического материала достаточно исследовать один клинический изолят из пробирки с наиболее массивным ростом.

• При выделении культуры МБТ в количестве, недостаточном для получения микобактериальной суспензии необходимой концентрации (менее 3 колоний), исследование ЛЧ необходимо производить только после пересева культуры.

• ТЛЧ МБТ необходимо производить только с использованием чистых субстанций ПТП.

На результаты ТЛЧ МБТ существенную роль оказывают такие факторы, как используемая для тестирования питательная среда и стабильность вносимых в нее чистых субстанций лекарственных препаратов.

В различных партиях сред минимальная ингибирующая концентрация лекарственного препарата может существенно различаться. Под воздействием ряда компонентов сред может происходить инактивация некоторых лекарственных препаратов. Например, фосфолипиды в яичных средах инактивируют стрептомицин, D-аланин нейтрализует циклосерин, полиамины подавляют активность этамбутола и т.д. Существенное влияние на стабильность лекарственных препаратов оказывают также условия их стерилизации и хранения.

Многие лекарственные препараты представляют собой соли, таким образом, биологически активные субстанции являются только частью общей массы молекулы, в то время как другие радикалы (например, сульфаты, гидрохлориды и т.д.) могут составлять значительную долю общего веса. В связи с этим, при приготовлении питательных сред с препаратами необходимо учитывать количество активного вещества и молекулярную формулу препарата [4].

Во всем мире в качестве одной из стандартных сред для ТЛЧ МБТ применяется среда

Левенштейна–Йенсена (Л–Й). Соблюдение стандартной технологии приготовления питательной среды с препаратами имеет важнейшее значение для получения достоверных результатов тестирования [1].

Как уже указывалось выше, для приготовления питательных сред с целью определения ЛЧ МБТ должны использоваться только химически чистые субстанции препаратов. При приготовлении рабочих растворов с необходимыми концентрациями активной субстанции, расчеты количества взвешиваемых навесок следует производить с учетом процента активности препарата, которая может варьировать от серии к серии.

Внимание! *Следует отметить, что ТЛЧ к пиразинамиду на плотных средах не проводят, поскольку высокая противотуберкулезная активность пиразинамида проявляется при сниженных значениях кислотности среды (pH – 6,0). В то же время для культивирования МБТ на плотных яичных средах оптимальным является значение pH, близкое к нейтральному. Эти обстоятельства не позволяют использовать стандартные методики для определения ЛЧ МБТ к пиразинамиду на плотных яичных питательных средах [5].*

Большое значение при постановке тестов на ЛЧ МБТ имеет правильная подготовка бактериальной суспензии для посева на питательную среду. На контрольную и содержащую препарат среду должны вноситься надлежащие количества микроорганизмов. Если число бактериальных единиц слишком мало, стандартного количества объема бактериальной суспензии будет недостаточно для определения критической доли устойчивых штаммов. Если число МБТ слишком велико, рост естественным образом образующихся резистентных штаммов может симулировать ЛУ.

Важное значение имеет также возраст культуры, использованной для приготовления посевной суспензии. Тестирование на определение ЛЧ должны проводиться только с молодыми, активно растущими культурами. Использование старой культуры для приготовления посевной суспензии может привести к искажению результата исследования.

Поскольку в случае использования непрямых методов ТЛЧ МБТ подготовка бактериальной суспензии проводится в лаборатории, при приготовлении микобактериальной суспензии для посева может быть выбрано такое соотношение чувствительных и резистентных микроорганизмов, которое не соответствует действительной ситуации в пораженном органе пациента. В связи с этим необходимо правильно производить отбор для приготовления бактериальной массы для исследования (обязательно выбирать несколько колоний с различных участков пробирки с ростом культуры либо делать смыв со всей поверхности культуральной среды).

Важную роль при ТЛЧ МБТ играет также длительность инкубации.

Методы определения ЛЧ МБТ

Для определения ЛЧ МБТ должны использоваться только стандартизованные методы исследования, что позволяет:

- правильно вести лечение пациентов;
- интерпретировать и сравнивать данные, полученные из различных источников;
- проводить оценку уровней ЛУ и тенденций, наблюдаемых в разных регионах.

Выбор того или иного метода ТЛЧ МБТ определяется традиционно сложившимися методическими подходами, используемыми в лаборатории.

Все имеющиеся методы определения ЛЧ МБТ можно условно разделить на 2 категории:

- методы прямого определения ЛЧ МБТ;
- методы непрямого определения ЛЧ МБТ.

При использовании культуральных методов прямого определения ЛЧ МБТ мокрота или другие диагностические материалы, предварительно деконтаминированные и прошедшие гомогенизацию, высеваются непосредственно на среды, содержащие и не содержащие соответствующий ПТП. Объем инокулята определяется в зависимости от количества МБТ, определенного при микроскопии мазка.

Методы прямого определения ЛЧ имеют ряд недостатков, поэтому в настоящее время не рекомендованы к использованию:

- для исследования нельзя использовать образцы диагностического материала, имеющие отрицательный результат микроскопии,
- при проведении данного исследования повышается риск контаминации,
- может наблюдаться недостаточный рост культуры, не позволяющий сделать достоверные выводы.

При использовании методов непрямого определения ЛЧ МБТ проводится выделение микроорганизмов из клинических образцов при культивировании, идентификация микобактерий до вида, а затем на контрольную и содержащую препарат яичную/плотную агаровую или жидкую среду высевается гомогенная суспензия или культура, выросшая на бульоне.

В литературе описаны три основных классических микробиологических метода непрямого определения ЛЧ МБТ [8, 9, 12]:

• метод пропорций, применяемый как на плотных, так и на жидких средах;

• метод коэффициента устойчивости;

• метод абсолютных концентраций.

В России достаточно распространенными и традиционно используемыми фенотипическими методами ТЛЧ МБТ являются непрямой метод абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Л–Й и непрямой модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде Миддлбрук 7H9 в автоматизированной системе учета роста микобактериальных культур BACTEC MGIT 960. Остальные фенотипические методы ТЛЧ МБТ являются альтернативными. К ним, например, относится метод пропорций и метод с реактивом Грисса.

Метод с реактивом Грисса – это нитратредуктазный метод. Метод основан на детекции роста МБТ по окислению нитрата ферментом, продуцируемым МБТ (но не *M. bovis*), с последующей цветной реакцией с образовавшимся нитритом [10, 11]. Метод используется в нескольких странах. Критические концентрации для этого метода в многоцентровых международных исследованиях не разрабатывались. Достоинствами метода являются сокращение времени получения результата до 12–14 дней и простота интерпретации результата (по цветному окрашиванию среды с растущими на ней МБТ)

Методика выполнения тестирования ЛЧ МБТ непрямым методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена

Суть метода заключается в том, что осуществляют дозированный посев тщательно подготовленной микобактериальной суспензии из выросшей культуры МБТ на пробирки с питательной средой Л–Й, содержащие определенные концентрации ПТП и контрольные пробирки без препаратов. Обычно используется несколько концентраций препаратов, ЛУ определяется с помощью минимальной ингибирующей концентрации препарата, которая ингибирует рост всех или почти всех МБТ, что обычно определяется как наличие 20 или менее колоний возбудителя.

При использовании данного метода удовлетворительные результаты получаются только тогда, когда:

• тестируемая культура МБТ не контаминирована посторонней микрофлорой;

• стандартизовано количество бактериальной суспензии для посева;

• приготовление плотной питательной среды Л–Й и разведение ПТП выполнено с соблюдением всех норм и правил.

Непрямой метод абсолютных концентраций характеризуется тем, что:

• позволяет выявить устойчивость возбудителя туберкулеза к ПТП как первого, так и второго ряда;

• период определения ЛЧ МБТ составляет 3 (4) недели;

• заключение о результатах ТЛЧ МБТ поступает к лечащему врачу не ранее, чем через 2–2,5 месяца после посева диагностического материала.

Приготовление питательных сред с ПТП

Питательные среды для ТЛЧ МБТ должны содержать точные концентрации антибактериальных препаратов, соответствующие их активности. Поэтому, при приготовлении растворов препаратов необходимо учитывать их антибактериальную активность. Показатели антибактериальной активности должны быть указаны в паспорте к препарату.

Важно! *Для приготовления растворов используйте только химически чистые субстанции, в паспорте к которым указана их антибактериальная активность и сроки годности. Храните субстанции препаратов строго в соответствии с рекомендациями производителя. Не используйте субстанции с истекшими сроками годности!*

Для определения чувствительности к лекарственным препаратам в лаборатории должны иметься ежегодно поверяемые весы, позволяющие производить взвешивание с точностью до 0,2 мг, что обеспечит точность навески препаратов с погрешностью не более ± 1,5%.

При хранении разведенных препаратов при температуре +5 °С и выше более 6 часов может произойти снижение их активности. Поэтому растворы ПТП необходимо готовить непосредственно перед приготовлением сред.

Аликвоты разведенных препаратов в объеме, необходимом для добавления в одну порцию среды, можно хранить в морозильных камерах, поддерживающих температуру ниже –20 °С, хранение возможно в течение 6 месяцев, при условии недопущения их оттаивания и повторного замораживания. Такая технология дает определенные преимущества: приготовление большего объема раствора позволяет взвешивать большую навеску препарата, что уменьшает ошибку взвешивания и потери вещества при взвешивании.

Для ТЛЧ МБТ применяется плотная яичная среда Л–Й [3]. После добавления препарата в среду необходимо тщательно ее перемешать, не допуская образования пузырьков и пены

и обеспечивая равномерное распределение препарата в среде. Свертывание среды с препаратом должно осуществляться в тех же условиях, что и свертывание среды без препарата – коагуляция проводится при 82–83 °С в течение 40 минут.

В набор сред для ТЛЧ входят: контрольная среда (без препаратов), среды, содержащие ПТП, а также среды с веществами, применяемыми для видовой идентификации МБ. В случае проведения идентификации выросшей культуры методом ПЦР или иммунохроматографическим способом и проверки контаминации культуры посевом на кровяной агар, необходимость в селективных средах для определения вида МБ отпадает [2].

С целью снижения экономических затрат на одно исследование, ТЛЧ МБТ непрямым методом абсолютных концентраций рекомендуется проводить к одной, критической концентрации для каждого из исследуемых ПТП, определяемой как предельная. Штаммы, которые культивируются при более высоких, чем критическая, концентрациях препарата, относят к лекарственно-устойчивым.

В таблице указаны критические концентрации ПТП, к которым должно проводиться ТЛЧ МБТ методом абсолютных концентраций.

Таблица. Критические концентрации ПТП для определения ЛУ МБ методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна–Йенсена

Table. Critical concentrations of TB drugs for drug susceptibility testing of mycobacteria by the absolute concentration method on Lowenstein–Jensen medium

Название препарата	Концентрация в мкг/мл
Препараты I ряда	
Изониазид	1
Рифампицин	40
Этамбутол	2
Стрептомицин	10
Препараты II ряда*	
Канамицин	30
Капреомицин	30
Протионамид (этионамид)	30
Циклосерин	30
Офлоксацин	2
ПАСК	1

* *Критические концентрации препаратов II ряда носят ориентировочный характер. В настоящее время критерии определения ЛЧ МБТ к ПТП II ряда остаются нечеткими и спорными.*

* *Critical concentrations of second-line drugs are approximate. Currently the criteria for testing susceptibility to second-line drugs are vague and disputable.*

Таким образом, комплект для ТЛЧ МБТ должен включать контрольную пробирку, не содержащую препаратов, и пробирки с препаратами в критических концентрациях, указанных выше (см. табл.). В случае, когда идентификация выделенной культуры не была проведена методом ПЦР или иммунохроматографическим методом, в комплект для ТЛЧ МБТ должны быть включены:

- пробирка с добавлением салициловокислого натрия в концентрации 1000 мкг/мл;
- пробирка с ТСН (thiophene-2-carboxylis acid hydrazide) в концентрации 2 мкг/мл.

Наличие двух последних пробирок необходимо для проведения обязательной идентификации МБ, выполняемой в ходе ТЛЧ.

Важно! *Все среды, входящие в набор для тестирования одного штамма, должны готовиться из одной партии среды Л–Й в один день!*

Примеры приготовления питательных сред с ПТП

Примеры по приготовлению навесок чистых субстанций препаратов подробно изложены в Приказе МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г., приложение 11, а именно:

Стрептомицин. Для определения ЛЧ МБТ к стрептомицину используют стрептомицина сульфат. По данным производителя, активность стрептомицина сульфата составляет 750 мг в 1 г чистой субстанции.

Чтобы получить исходный рабочий раствор **(А)**, содержащий в 1 мл раствора 1 мг активной субстанции, следует приготовить навеску 20 мг стрептомицина сульфата с точностью до 0,2 мг, что будет соответствовать 15 мг активной субстанции, и растворить эту навеску в 15 мл стерильной дистиллированной воды – 1 мг/мл = 1000 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (40 пробирок по 5 мл) необходимо в стерильную промаркированную колбу стерильной пипеткой налить последовательно 2 мл раствора **(А)** + 198 мл среды = 10 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбу расчетное количество раствора **(А)**, а затем расчетное количество питательной среды, после чего тщательно перемешать содержимое круговыми движениями колбы. Разлить содержимое колбы в 40 пробирок по 5 мл в каждую. Пробирки поместить в наклонном положении в аппарат для свертывания, добиваясь равномерной величины скошенной поверхности среды (примерно 8–10 см), и проводить процедуру свертывания питательной среды в обычном порядке.

Изониазид. Активность препарата: в 1 г чистой субстанции содержится 990 мг активной субстанции = 99%.

Приготовить навеску 20 мг изониазида. Далее приготовить растворы:

• **(А)**: в 20 мл стерильной дистиллированной воды растворить 20 мг изониазида – 1 мг/ мл = = 1000 мкг/мл;

• **(Б)**: к 9 мл стерильной дистиллированной воды добавить 1 мл раствора **(А)** – 100 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (40 пробирок по 5 мл) для каждого из двух разведений препарата необходимо в две стерильные промаркированные колбы (колба № 1 – 1 мкг/мл, колба № 2 – 10 мкг/мл) стерильной пипеткой налить последовательно:

• в № 1 – 2 мл раствора **(Б)** + 198 мл среды = = 1 мкг/мл;

• в № 2 – 2 мл раствора **(А)** + 198 мл среды = = 10 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбы расчетное количество раствора **(Б)** или **(А)**, а затем расчетное количество питательной среды. Содержимое каждой колбы необходимо тщательно перемешать круговыми движениями и разлить в 40 пробирок по 5 мл в каждую, начиная с колбы № 1. Пробирки поместить в наклонном положении в аппарат для свертывания, добиваясь равномерной величины скошенной поверхности среды (примерно 8–10 см), и проводить процедуру свертывания питательной среды в обычном порядке.

Рифампицин. Активность препарата: в 1 г чистой субстанции – 970 мг активной субстанции = 97%.

Рифампицин нерастворим в дистиллированной воде. Для приготовления раствора препарата рекомендуется использовать следующую последовательность приготовления растворов.

Взвесить 30 мг порошковидной формы чистой субстанции рифампицина. Приготовленную навеску перенести в стерильную пробирку **(1)**: 30 мг *RIF* + 2,0 мл этанола или диметилформамида – 14 550 мкг/мл;

При использовании этанола: подогреть до температуры 35–40 °С на водяной бане.

Затем, используя стерильные пробирки, приготовить растворы:

• **(А)**: 2,0 мл раствора **(1)** + 5,2 мл H_2O – – 4000 мкг/мл;

• **(Б)**: 2,5 мл раствора **(А)** + 2,5 мл H_2O – – 2000 мкг/мл.

Для ускорения полного растворения препарата допустимо легкое подогревание на водяной бане до 35–40 °С.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (40 пробирок по 5 мл) необходимо в стерильную промаркированную колбу стерильной пипеткой налить последовательно 4 мл раствора **(Б)** + 196 мл среды = 40 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбу расчетное количество раствора **(Б)**, а затем добавить в нее расчетное количество питательной среды. Содержимое колбы тщательно перемешать круговыми движениями, а затем разлить в 40 пробирок по 5 мл в каждую. Пробирки поместить в наклонном положении в аппарат для свертывания, добиваясь равномерной величины скошенной поверхности среды (примерно 8–10 см), и проводить процедуру свертывания питательной среды в обычном порядке.

Этамбутол. Для определения ЛЧ МБТ используется этамбутол дигидрохлорид. Активность препарата: в 1 г чистой субстанции – 740 мг активной субстанции.

Приготовить навеску препарата весом 20 мг вещества. Затем приготовить растворы:

• **(А)**: растворить 20 мг этамбутола в 14,8 мл стерильной дистиллированной воды – 1 мг/мл = = 1000 мкг/мл;

• **(Б)**: к 8 мл стерильной дистиллированной воды добавить 2 мл раствора **(А)** – 200 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (40 пробирок по 5 мл) на каждое разведение препарата необходимо в две стерильные промаркированные колбы (колба № 1 – 2 мкг/мл, колба № 2 – 5 мкг/мл) стерильной пипеткой налить последовательно:

• в № 1 – 2 мл раствора **(Б)** + 198 мл среды = = 2 мкг/мл;

• в № 2 – 5 мл раствора **(Б)** + 195 мл среды = = 5 мкг/мл.

Желательно вначале налить в обе колбы расчетное количество раствора **(Б)**, а затем последовательно добавить в каждую из них расчетное количество питательной среды. Тщательно перемешать содержимое круговыми движениями колбы. Затем содержимое каждой колбы разлить в 40 пробирок по 5 мл в каждую, начиная с колбы № 1. Пробирки поместить аппарат для свертывания и проводить процедуру свертывания питательной среды в обычном порядке.

Канамицин. Активность препарата: в 1 г чистой субстанции канамицина моносульфата колеблется от 750 до 823 мг активной субстанции. Для расчета возьмем величину активности, равную 750 мкг в 1 мг.

Чтобы получить исходный рабочий раствор **(А)**, содержащий в 1 мл раствора 2000 мкг

активной субстанции, следует приготовить навеску 30 мг порошковидной формы канамицина моносульфата = 22,5 мг активного начала и растворить ее в 11,3 мл стерильной дистиллированной воды – 2 мг/мл = 2000 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (40 пробирок по 5 мл) необходимо в стерильную промаркированную колбу стерильной пипеткой налить последовательно 3 мл раствора **(А)** + 197 мл среды = 30 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбу расчетное количество раствора **(А)**, а затем добавить в нее расчетное количество питательной среды. Тщательно перемешать содержимое круговыми движениями колбы, а затем разлить его в 40 пробирок по 5 мл в каждую. Пробирки поместить в наклонном положении в аппарат для свертывания, добиваясь равномерной величины скошенной поверхности среды (примерно 8–10 см), и проводить процедуру свертывания питательной среды в обычном порядке.

Протионамид (этионамид). Оба препарата плохо растворяются в воде. Активность препарата: в 1 г чистой субстанции – 990 мг активной субстанции.

Препарат нерастворим в дистиллированной воде, поэтому для приготовления раствора **(А)** следует приготовить навеску препарата весом 20 мг вещества и растворить ее в 3 мл ректифицированного *этилового спирта 96° или диметил-сульфоксида*, а затем добавить к раствору 6,9 мл стерильной дистиллированной воды – 2000 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (5 мл – 40) необходимо в стерильную промаркированную колбу стерильной пипеткой налить последовательно 3 мл раствора **(А)** + 197 мл среды = 30 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбу расчетное количество раствора **(А)**, а затем добавить в нее расчетное количество питательной среды. Перемешивание, разливание и коагулирование производят так же, как и в предыдущем случае.

Капреомицин. Содержание активной субстанции в препарате – 840 мг в 1 г.

Растворы капреомицина отличаются нестабильностью, поэтому их готовят непосредственно перед приготовлением сред.

Приготовить навеску 20 мг вещества. Затем приготовить раствор **(А)**:

20 мг капреомицина + 8,4 мл H_2O – 2000 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (5мл – 40) необходимо в стерильную промаркированную колбу стерильной пипеткой налить последовательно 3 мл раствора **(А)** + 197 мл среды = 30 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбу расчетное количество раствора **(А)**, а затем расчетное количество питательной среды. Перемешивание, разливание и коагулирование производят так же, как и в предыдущем случае.

Циклосерин (D-cycloserin). В 1 г препарата содержится 980 мг активной субстанции.

Растворы циклосерина отличаются нестабильностью, поэтому их готовят непосредственно перед приготовлением сред.

Для приготовления раствора **(А)** следует приготовить навеску препарата весом 20 мг вещества и растворить в 9,9 мл стерильной дистиллированной воды – 2 мг/мл = 2000 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (5 мл – 40) необходимо в стерильную промаркированную колбу стерильной пипеткой налить последовательно 3 мл раствора **(А)** + 197 мл среды = 30 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбу расчетное количество раствора **(А)**, а затем расчетное количество питательной среды. Перемешивание, разливание и коагулирование производят так же, как и в предыдущем случае.

ПАСК. Активность препарата: в 1 г чистой субстанции – 877,2 мг активной субстанции. Для примера расчета возьмем среднюю величину активности, равную 880 мг в 1 мг.

Чтобы получить исходный рабочий раствор **(А),** содержащий в 1 мл раствора 1,0 мг активной субстанции, следует взвесить 20 мг порошковидной формы ПАСК = 17,6 мг активного начала и растворить навеску в 17,6 мл стерильной дистиллированной воды – 1 мг/мл = 1000 мкг/мл.

Затем готовят раствор **(Б)**: к 18 мл стерильной дистиллированной воды добавить 2 мл раствора **(А)** – 100 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (5 мл – 40) необходимо в стерильную промаркированную колбу стерильной пипеткой налить последовательно 2 мл раствора **(Б)** + 198 мл среды = 1 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбу расчетное количество раствора **(Б)**, а затем расчетное количество питательной среды. Перемешивание, разливание и коагулирование производят так же, как и в предыдущем случае.

Офлоксацин. Активность препарата: в 1 г чистой субстанции – 1000 мг активной субстанции.

Офлоксацин нерастворим в дистиллированной воде, для его растворения применяется 0,1 N раствор NaOH. Для приготовления указан-

ного раствора к навеске 0,4 г NaOH добавляют 100 мл стерильной дистиллированной воды = = 0,1 N раствор NaOH. Далее готовят растворы:

• **(А)**: приготовить навеску препарата весом 20 мг вещества и растворить ее в 20 мл 0,1 N раствора NaOH – 1 мг/мл = 1000 мкг/мл;

• **(Б)**: к 12 мл стерильной дистиллированной воды добавить 3 мл раствора **(А)** – 200 мкг/мл.

Приготовление питательной среды:

Для приготовления 200 мл питательной среды на 40 культур (40 пробирок по 5 мл) необходимо в стерильную промаркированную колбу стерильной пипеткой налить последовательно 2 мл раствора **(Б)** + 198 мл среды = 2 мкг/мл.

Желательно вначале налить в колбу расчетное количество раствора **(Б)**, а затем расчетное количество питательной среды. Перемешивание, разливание и коагулирование производят так же, как и в предыдущем случае.

Приготовление и посев микобактериальной суспензии

Подготовка к выполнению процедуры посева микобактериальной суспензии включает в себя следующие операции:

• проверенные и отобранные для ТЛЧ культуры МБТ расставляют в штативе в порядке номеров (номера отобранных культур заносят в лабораторный журнал регистрации ЛЧ выделенных культур),

• необходимо также заранее расставить в штативах наборы питательных сред для каждой из исследуемых культур,

• на каждой пробирке со средой надписывают номер культуры и название препарата,

• для удобства последующего считывания результатов ТЛЧ рекомендуется выполнять надписи на верхней части пробирки, с той ее стороны, где находится скос питательной среды,

• кроме того, пробирки из каждого набора сред следует размещать в штативах в одинаковой определенной последовательности (в соответствии с графами лабораторного журнала).

Приготовление микобактериальной суспензии

Приготовление микобактериальной суспензии является чрезвычайно важным компонентом ТЛЧ МБТ. Для приготовления посевной суспензии микобактериальную массу (10–20 мг) отбирают одноразовой микробиологической петлей. Для правильного выполнения ТЛЧ необходимо собрать бактериальную массу со всей поверхности среды для того, чтобы соотношение чувствительных и приобретших устойчивость микобактериальных клеток в собранной для проведения тестирования бактериальной массе соответствовало таковому в выросшей культуре.

Существуют несколько способов приготовления суспензии.

1. Собранную биомассу помещают в стерильную сухую толстостенную пробирку с завинчивающейся крышкой (можно использовать одноразовые пластиковые пробирки 15 мл). Микробиологической петлей тщательно растирают культуру МБТ и по каплям добавляют 2–3 мл физиологического раствора. Полученную суспензию используют для дальнейшей стандартизации.

2. Микобактериальную массу помещают в стерильную сухую толстостенную пробирку с завинчивающейся крышкой (можно использовать одноразовые пластиковые пробирки 15 мл) со стерильными стеклянными бусами и стерильным физиологическим раствором. Уровень жидкости в пробирке не должен превышать уровня бус (приблизительно 1 мл). Суспензию перемешивают на вортексе в течение 120–150 секунд. После окончания встряхивания в пробирку доливают еще 1–2 мл стерильного физиологического раствора. Полученную суспензию используют для дальнейшей стандартизации.

3. Микобактериальную массу помещают в стерильную сухую толстостенную пробирку с завинчивающейся крышкой (можно использовать одноразовые пластиковые пробирки 15 мл) со стерильными стеклянными бусами и стерильным физиологическим раствором с добавлением 0,05% ТВИН-80 и встряхивают на вортексе в течение 20–25 секунд. Полученную суспензию используют для дальнейшей стандартизации.

> ***Внимание!*** *Процедура приготовления суспензии приводит к образованию инфекционного аэрозоля! При встряхивании суспензии на вортексе должны использоваться герметично закрывающиеся пробирки с завинчивающимися крышками! Процедура должна проводиться в боксе биобезопасности!*

Приготовленной суспензии дают отстояться в течение 15–30 минут и полученный супернатант отбирают одноразовой стерильной пастеровской пипеткой, стараясь забирать только верхний слой жидкости и оставлять в пробирке крупные частицы негомогенизированной культуры.

Суспензию переносят в стерильную пробирку, диаметр которой соответствует диаметру пробирки с оптическим стандартом мутности 5 ЕД. Затем микобактериальную суспензию титруют по стандарту мутности № 5 ГНИИСК (500 млн микробных клеток/мл). Использованную пипетку сбрасывают в емкость с дезинфицирующим раствором.

По окончании процедуры стандартизации по оптическому стандарту мутности № 5 всех взятых для тестирования культур переходят к дальнейшему разведению этих суспензий.

Каждую стандартизованную по оптическому стандарту мутности № 5 суспензию разводят в 10 раз стерильным физиологическим раствором. Для этого следует заранее приготовить ряд пробирок по числу исследуемых культур МБТ, подписать на них номера культур и расставить их в штативе в порядке номеров регистрации. В каждую пробирку налить по 9 мл стерильного физиологического раствора.

При разведении приготовленных суспензий в каждую из подготовленных пробирок с физраствором следует внести стерильной одноразовой пипеткой по 1 мл приготовленной по стандарту № 5 суспензии МБТ соответствующего номера. Посев на среды с лекарственными препаратами производят из разведенной в 10 раз культуры.

Посев микобактериальной суспензии

Из пробирки с разведенной 1:10 микобактериальной суспензией стерильной мерной серологической пипеткой произвести посев по 0,2 мл (около 10 млн микробных клеток) в пробирки с контрольной средой Л–Й и пробирки, содержащие ПТП в определенных концентрациях. Суспензию вносят на верхнюю треть косяка во все пробирки с питательной средой, приготовленной для определения ЛЧ культуры данного номера, *тщательно сверяя номер культуры и суспензии с номерами, написанными на пробирках*. Во избежание ошибок все пробирки, подготовленные для посева одной культуры, следует расставлять в одном ряду штатива.

Каждую засеянную суспензией пробирку закрывают недренированной силиконовой пробкой и ставят в вертикальный штатив с тем, чтобы за время постановки теста суспензия равномерно стекала по поверхности скошенной среды к дну пробирки.

По завершении посева всех суспензий засеянные пробирки перемещают в горизонтальные штативы и инкубируют в термостате при температуре 37 °С. При этом поверхность скошенной питательной среды должна находиться в горизонтальной плоскости, а наклон штатива должен исключить смачивание пробки культуральной суспензией. Засеянная суспензия должна равномерно покрывать всю поверхность скошенной среды.

Через 2–3 суток можно перевести пробирки в вертикальные штативы, однако эта процедура не носит обязательного характера.

Внимание! *При исследовании ЛЧ нескольких штаммов МБТ на всех пробирках для приготовления микобактериальной суспензии и пробирках с плотной питательной средой должны быть заранее надписаны номера культур МБТ, соответствующие лабораторному регистрационному журналу.*

Во избежание контаминации для каждой культуры должна быть заготовлена своя стерильная пробирка с физраствором. Не используйте физраствор из одного флакона для разведения суспензий различных культур!

Оценка результатов определения ЛУ МБТ

Оценку результатов определения ЛУ МБТ производят через 3 недели инкубации в термостате. При скудном росте МБТ на контрольной питательной среде следует выждать еще 1 неделю до получения выраженного роста в контроле, после чего выдают окончательный ответ.

Внимание! *При использовании метода абсолютных концентраций культура МБТ считается устойчивой, если на питательной среде с определенным препаратом вырастает 20 и более колоний микроорганизмов при обильном росте на контрольной пробирке (без препарата).*

Использование дополнительных концентраций ПТП

Кроме критических концентраций при использовании метода абсолютных концентраций в ряде случаев целесообразно использовать и дополнительные концентрации ПТП для определения порога устойчивости. Это дает возможность клиницисту варьировать дозировки и лекарственные режимы за счет повышения дозы, методов введения и использования аддитивных и синергидных свойств различных комбинаций ПТП. Например, устойчивость МБТ к изониазиду в ряде случаев может быть преодолена путем применения повышенных доз и внутривенного введения препарата.

Таким образом, при диагностической необходимости, по запросу клинициста, возможно проводить исследование ЛЧ МБТ к следующим дополнительным концентрациям противотуберкулезных препаратов:

- изониазид – 10 мкг/мл,
- этамбутол – 5 мкг/мл.

Контроль качества тестов лекарственной чувствительности МБТ

Для обеспечения достоверности получаемых результатов необходимо проводить контроль качества выполняемых лабораторией тестов по исследованию ЛЧ МБТ.

Внутрилабораторный контроль качества сред для тестирования ЛЧ методом абсолютных концентраций

Необходимо проверять качество каждой партии сред для ТЛЧ МБТ. С этой целью каждая партия вновь приготовленной питательной среды должна быть проверена на стерильность (инкубация в термостате).

Также для каждой партии среды при ТЛЧ клинических образцов необходимо одновременно провести тест на чувствительность стандартного штамма *M. tuberculosis* H37Rv ко всем исследуемым ПТП. Если среда с препаратами приготовлена правильно, то контрольная культура не должна расти при тех концентрациях препаратов, при которых не растут чувствительные к данному препарату штаммы. Появление роста контрольного штамма в пробирке с препаратом указывает на то, что при приготовлении среды с препаратом была допущена ошибка или на то, что неправильно приготовлена бактериальная суспензия.

Для более полной оценки качества сред рекомендуется при постановке тестов на ЛЧ для клинических изолятов наряду с тестированием стандартного чувствительного штамма провести тест на чувствительность со стандартными штаммами, устойчивыми к тем препаратам, к которым должна быть установлена чувствительность клинических образцов.

При отсутствии в лаборатории стандартных (коллекционных) штаммов лаборатория может использовать выделенные от пациентов штаммы, которые в многократных исследованиях подтверждают свою чувствительность и/или устойчивость.

Регистрация результатов внутрилабораторного контроля качества каждой партии сред должна производиться в журнале приготовления сред.

Внутрилабораторный контроль качества включает также регулярную проверку используемого лабораторного оборудования – свертывателя сред, термостатов, pH-метра, автоматических дозаторов, стандартов мутности и др.

Внешняя оценка качества теста ЛЧ МБТ

Внешняя оценка качества исследований ЛЧ обеспечивается внешней лабораторией, которая, например, является членом супранациональной лабораторной сети.

В Российской Федерации начиная с 2005 г. в рамках Федеральной системы внешней оценки качества МСИ ФСВОК клинических лабораторных исследований, совместно с супранациональными лабораториями ВОЗ, проводится независимая оценка качества исследований ЛЧ МБТ с использованием наборов контрольных образцов (международные панели из 20 тест-штаммов для профессионального тестирования).

В заключение следует отметить, что проведение тестов лекарственной чувствительности для микобактерий туберкулеза – сложный, многокомпонентный процесс. От того, как соблюдаются все процедуры контроля качества исследований, и с какой тщательностью в лаборатории выполняются все стандартные процедуры тестирования, зависит получаемый результат и в конечном итоге эффективность лечения туберкулеза у конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Культуральные методы диагностики туберкулеза: Учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы / под ред. проф. Ерохина В.В. М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада». – 2008. – 208 с.
2. *Ларионова Е.Е., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н.* Методы идентификации микобактерий // *Вестник ЦНИИТ.* 2021. – № 1. – С. 87–98. DOI: 10.7868/S2587667821010106
3. *Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Севастьянова Э.В.* Культуральный метод исследования микобактерий. Плотные питательные среды // *Вестник ЦНИИТ*. 2020. – № 3. – 2020. – С. 75–86. DOI: 10.7868/S2587667820030103
4. Приказ МЗ РФ № 749 от 31.10.2018 г. «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России» (с изменениями на 28 июля 2020 г.).
5. Приказ МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
6. *Черноусова Л.Н., Пузанов В.А., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Попов С.А.* Лабораторная диагностика туберкулеза. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования / Под ред. проф. Ерохина В.В. 2012. – М. – 707 с.
7. *Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Попов С.А., Журавлев В.Ю., Пузанов В.А., Марьяндышев А.О., Вахрушева Д.В., Кравченко М.А., Сафонова С.Г., Васильева И.А., Эргешов А.Э.* Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. 2015. – РОФ. – М. – 35 с.
8. *Canetti G., Froman S., Grosset J., Hauduroy P., Langerova M., Mahler H.T., Meissner G., Mitchison D.A., Sula L.* Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull. World Health Organ.,* 1963, vol. 29, no. 5, pp. 565–578.

9. *Canetti G., Rist N., Grosset J.* Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev. Tuberc. Pneumol. Paris,* 1963, vol. 27, pp. 217–72.
10. *Escoto M.L., de Kantor I.N.* Nitrate reductase activity of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis in the presence of electron donors. *J. Clin. Microbiol.,* 1978, vol. 7, no. 6, pp. 601–602.
11. *Khye Seng Goh, Nalin Rastogi.* Simple and rapid method for detection of nitrate reductase activity of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium canettii grown in the Bactec MGIT 960 system. *Microbiol. Methods,* 2010, vol. 81, no. 2, pp. 208–210. Epub 2010, Mar. 15. DOI: 10.1016/j.mimet.2010.03.005
12. *Snider D.E. J.r, Good R.C., Kilburn J.O., Laskowski L.F. Jr., Lusk R.H., Marr J.J., Reggiardo Z., Middlebrook G.* Rapid drug-susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.,* 198, vol. 123, no. 4, pt. 1, pp. 402–406. DOI: 10.1164/arrd.1981.123.4.402
13. World Health Organization: Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva, October 2020, 33 p. https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis
14. World Health Organization: Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2018, 132 p.

REFERENCES

1. Culture methods for TB diagnosis: Manual for the basic training course for TB bacteriological laboratory specialists. Ed. by V.V. Erokhin. Moscow-Tver, Triada, 2008, 208 p. (In Russ.)
2. *Larionova E.E., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Sevastyanova E.V., Chernousova L.N.* Methods for the identification of mycobacterium species. *CTRI Bulletin*, 2021, no. 1, pp. 87–98. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667821010106
3. *Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Sevastyanova E.V.* The culture method for mycobacteria studies. Solid growth media. *CTRI Bulletin*, 2020, no. 3, pp. 75–86. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667820030103
4. On endorsement of general pharmacopeial monographs or pharmacopeial monographs and on recognition of some orders by Ministry of Health and Medical Industry, Ministry of Health and Social Development, and Ministry of Health of the Russian Federation invalid (as of 28.07.2020). Order no. 749 by RF MoH as of 31.10.2018. (In Russ.)
5. On endorsement of methodical recommendations on improvement of pulmonary TB diagnosis and treatment. Order no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014. (In Russ.)
6. *Chernousova L.N., Puzanov V.A., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova E.E., Popov S.A.* Laboratory diagnosis of TB. In: Methodical materials for the thematic improvement cycle. Ed. by V.V. Erokhin. Moscow, 2012, 707 p. (In Russ.)
7. *Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Popov S.A., Zhuravlev V.Yu., Puzanov V.A., Maryandyshev A.O., Vakhrusheva D.V., Kravchenko M.A., Safonova S.G., Vasilyeva I.A., Ergeshov A.E.* Federal clinical recommendations for management and implementation of microbiological and molecular genetic diagnosis of TB. Moscow, RSPh, 2015, 35 p. (In Russ.)
8. *Canetti G., Froman S., Grosset J., Hauduroy P., Langerova M., Mahler H.T., Meissner G., Mitchison D.A., Sula L.* Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull. World Health Organ.,* 1963, vol. 29, no. 5, pp. 565–578.
9. *Canetti G., Rist N., Grosset J.* Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev. Tuberc. Pneumol. Paris,* 1963, vol. 27, pp. 217–72.
10. *Escoto M.L., de Kantor I.N.* Nitrate reductase activity of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis in the presence of electron donors. *J. Clin. Microbiol.,* 1978, vol. 7, no. 6, pp. 601–602.
11. *Khye Seng Goh, Nalin Rastogi.* Simple and rapid method for detection of nitrate reductase activity of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium canettii grown in the Bactec MGIT 960 system. *Microbiol. Methods,* 2010, vol. 81, no. 2, pp. 208-210. Epub 2010, Mar. 15. DOI: 10.1016/j.mimet.2010.03.005
12. *Snider D.E. Jr., Good R.C., Kilburn J.O., Laskowski L.F. Jr., Lusk R.H., Marr J.J., Reggiardo Z., Middlebrook G.* Rapid drug-susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.,* 198, vol. 123, no. 4, pt. 1, pp. 402–406. DOI: 10.1164/arrd.1981.123.4.402
13. World Health Organization: Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva, October 2020, 33 p. https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis
14. World Health Organization: Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2018, 132 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Севастьянова Элина Викторовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: elinasev@yandex.ru

Ларионова Елена Евгеньевна – к.б.н., старший научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Андреевская Софья Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: andsofia@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела микробиологии
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: lchernousova@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., зав. отделом микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: s_tatka@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Elina V. Sevastyanova, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: elinasev@yandex.ru

Elena E. Larionova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Sofya N. Andreevskaya, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: andsofia@mail.ru

Larisa N. Chernousova, Doctor of Biological Sciences, Principal Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: lchernousova@mail.ru

Tatiana G. Smirnova, Candidate of Medical Sciences, Head, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: s_tatka@mail.ru

Юбилеи

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА РАН ВИТАЛИЯ ИЛЬИЧА ЛИТВИНОВА

4 июня 2021 г. исполнилось 80 лет со дня рождения Виталия Ильича Литвинова – доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

В 1964 г. Виталий Ильич окончил лечебный факультет Саратовского медицинского института. Затем в 1964–1965 гг. работал патологоанатомом и судмедэкспертом в г. Саранске Мордовской АССР. В январе 1966 г. Виталий Ильич пришел на работу в Центральный НИИ туберкулеза, где он прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего отделом иммунологии и лабораторией биотехнологии. В 1968 г. В.И. Литвинов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Иммуноморфология вакцинного процесса, вызванного БЦЖ», а в 1973 г. – докторскую диссертацию «Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе». В ЦНИИТ произошло становление В.И. Литвинова как крупного ученого – специалиста в области фтизиатрии и инфекционной иммунологии, признанного в нашей стране и за рубежом.

В 1997 г. профессор В.И. Литвинов возглавил вновь созданный Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, с 2012 г. он – научный руководитель Центра. Переход на новое место работы не помешал продолжению тесного творческого сотрудничества и дружеских взаимоотношений с коллегами из ЦНИИТ, где академика В.И. Литвинова до сих пор считают «своим».

В.И. Литвиновым и его учениками впервые были проведены исследования в области иммуногенетики туберкулеза, изучена роль генотипа в сопротивляемости этой инфекции, был выделен ряд медиаторов, охарактеризовано их защитное действие при инфекционных заболеваниях, показано, что клеточный иммунитет является центральным звеном защиты от туберкулеза и ряда других инфекций, а Т-лимфоциты и синтезируемые ими медиаторы оказывают защитный эффект, усиливая бактерицидную активность макрофагов. Был разработан ряд методов для иммунодиагностики и определения прогноза туберкулеза и других болезней легких и инфекционных заболеваний, контроля за эффективностью вакцинации BCG, получен ряд диагностических препаратов – антигенов и антител для идентификации возбудителей туберкулеза, лепры и микобактерий других видов. В.И. Литвиновым и его учениками были разработаны методы идентификации нетуберкулезных микобактерий, вызывающих заболевания у лиц с иммунодефицитом.

В последние годы большое внимание в своей научной и практической деятельности В.И. Литвинов уделяет разработке и внедрению новых методов диагностики туберкулеза и определения резистентности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, генезу, диагностике латентного туберкулеза, его профилактике.

При активном участии В.И. Литвинова был создан новый диагностикум – аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®) – белок, который присутствует только в вирулентных микобактериях туберкулеза. Его использование для постановки кожного теста позволяет выявить активную туберкулезную инфекцию и проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями нетуберкулезной природы. Благодаря незаурядным организаторским способностям В.И. Литвинова, его умению работать с высококвалифицированными специалистами новейшие достижения науки внедряются в широкую практику и становятся общедоступными.

Проведенные В.И. Литвиновым и сотрудниками эпидемиологические исследования и совершенствование противотуберкулезной работы позволили разработать программу неотложных противотуберкулезных мероприятий в Москве, проводить организационные мероприятия, направленные на совершенствование деятельности фтизиатрической службы города за счет раннего выявления заболевания.

Результаты исследований В.И. Литвинова защищены 18-ю патентами и авторскими свидетельствами. По этим материалам опубликовано более 400 научных работ, в том числе 3 руководства и 31 монография.

В.И. Литвиновым создана отечественная школа исследователей в области инфекционной иммунологии, микробиологии туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний. Им подготовлены 23 доктора и 48 кандидатов наук.

В.И. Литвинов – член редколлегии журналов «Туберкулез и социально-значимые заболевания», «Вестник ЦНИИТ», член Фармакологического комитета Российской Федерации, Специализированного совета по проблемам фтизиатрии и пульмонологии (при ЦНИИТ), Межведомственного научного совета по туберкулезу и гранулематозным заболеваниям легких при РАН, секции аллергологии и иммунологии и секции фтизиатрии Ученого совета Минздрава Российской Федерации.

Виталий Ильич активно участвует в общественной жизни профессионального сообщества фтизиатров, как клиницистов, так и научных сотрудников, преподавателей профильных кафедр. Он член правления Российского общества фтизиатров, Московского общества фтизиатров, главный фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы в 1997–2012 гг.

Деятельность Виталия Ильича Литвинова получила заслуженное признание. Он – лауреат Премии Правительства Российской Федерации (2012) и Премии Москвы в области медицины (2003), Российской премии Галена, награжден орденом Дружбы народов (2012), медалями: «В память 200-летия Минюста России» (2003), «В память 850-летия Москвы», рядом ведомственных наград.

Руководство и сотрудники ФГБНУ «ЦНИИТ» от всей души поздравляют Виталия Ильича с 80-летием и желают ему крепкого здоровья и новых научных достижений на благо медицинской науки.

К ЮБИЛЕЮ ЛАРИСЫ НИКОЛАЕВНЫ ЧЕРНОУСОВОЙ

19 июня 2021 г. отметила юбилей Лариса Николаевна Черноусова – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ».

Лариса Николаевна родилась в Москве. В 1971 году она окончила биологический факультет МГУ. Студенткой она совмещала учебу в университете с работой в лаборатории иммунологии НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний, где она после окончания университета продолжила работу в должности младшего научного сотрудника. В 1975 г. Лариса Николаевна перешла в лабораторию иммунохимии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, где работала более 10 лет.

С апреля 1986 г. Лариса Николаевна продолжила свою научную карьеру в Центральном НИИ туберкулеза в лаборатории иммуногенетики и иммунохимии заболеваний легких под руководством проф. В.И. Литвинова. По итогам уникальных научных исследований, посвященных особенностям структуры антигенных детерминант представителей рода *Mycobacterium*, она в 1998 г. защитила докторскую диссертацию по теме «Моноклональные антитела в диагностике инфекций, вызываемых микобактериями».

В 1995 г. по инициативе директора института академика А.Г. Хоменко в отделе микробиологии была организована лаборатория молекулярно-генетических методов исследования, в которой впервые в России предполагалось изучать геном *M. tuberculosis* и внедрять новые ускоренные методы диагностики туберкулеза на основе анализа ДНК. Именно это направление исследований и было предложено возглавить Ларисе Николаевне еще до защиты докторской диссертации. Несмотря на то, что эта область исследований была для Ларисы Николаевны новой, благодаря ее целеустремленности и трудолюбию лаборатория шаг за шагом превращалась в научный комплекс, оснащенный самым современным оборудованием. Был создан сплоченный высокопрофессиональный коллектив. За время руководства Ларисы Николаевны сотрудниками лаборатории были освоены методы ПЦР-диагностики и генотипирования штаммов микобактерий, благодаря чему удалось решить ряд фундаментальных и прикладных задач.

Совместно с НИИ молекулярной биологии РАН им. В.А. Энгельгардта были созданы отечественные биочипы, позволяющие выявлять маркеры устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам по мутациям в геноме микобактерий туберкулеза непосредственно из диагностического материала больных туберкулезом, а также биочипы для сполиготипирования штаммов *M. tuberculosis*.

На момент создания лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ПЦР-анализ для диагностики туберкулеза многими специалистами воспринимался скептически, но проведенные совместно с клиницистами-фтизиатрами исследования показали, что раннее адекватное назначение противотуберкулезной терапии на основании молекулярно-генетического анализа позволяет значительно повысить эффективность химиотерапии и сократить сроки стационарного лечения больных туберкулезом.

В 2007 г. Л.Н. Черноусова возглавила отдел микробиологии. Под ее руководством работа отдела вышла на качественно новый уровень. Сочетание классических микробиологических методов и новейших молекулярно-генетических технологий позволило усовершенствовать диагностику туберкулеза и сократить сроки исследования. На основе результатов работы отдела микробиологии был создан современный алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза и микобактериоза. В 2015 г. отдел микробиологии сертифицирован Всемирной организаций здравоохранения как Центр передового опыта Сети супранациональных

референс-лабораторий ВОЗ по лабораторной диагностике туберкулеза.

Сотрудниками отдела под руководством Л.Н. Черноусовой в сотрудничестве с НПФ «Синтол» созданы и внедрены инновационные тест-системы для экспресс-детекции лекарственной резистентности к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, разрабатываются тест-системы ПЦР в режиме реального времени, позволяющие непосредственно в диагностическом материале определять одновременно наличие ДНК туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий, а также проводить видовую идентификацию 12 основных клинически значимых видов нетуберкулезных микобактерий.

Еще одним направлением исследований коллектива, возглавляемого Ларисой Николаевной, являются испытания противотуберкулезной активности новых синтетических и природных соединений в отношении лабораторных и клинических штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью в экспериментах *in vitro* и *ex vivo*.

В 2016 г. сотрудниками отдела микробиологии на базе Центра коллективного пользования Всероссийского НИИ сельскохозяйственной биотехнологии впервые в мире проведено полногеномное секвенирование штамма *M. gordonae*, а в 2017 г., также впервые в мире, – генома редко встречающегося вида *M. heckeshornense*.

Пандемия коронавирусной инфекции в 2020 г. негативно повлияла на все сферы жизни общества, но научная работа в отделе, возглавляемом Ларисой Николаевной, не прекратилась. Более того, был внедрен метод одновременного выявления из одного образца диагностического материала ДНК МБТ/НТМБ и РНК SARS-Cov-2.

Л.Н. Черноусова много сил и времени отдает подготовке научных кадров. Под ее руководством защищены 11 кандидатских и 2 докторских диссертации. На базе отдела микробиологии проводятся семинары для аспирантов и ординаторов ЦНИИТ и курсантов ФПК. Она читает лекции для госпитальных эпидемиологов, практикующих врачей и сотрудников бактериологических лабораторий по основным направлениям совершенствования микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, распространенности нетуберкулезных микобактерий в Российской Федерации, о роли микробиологической диагностики в клинической практике, особенностях интерпретации результатов молекулярно-генетических методов диагностики в практике врачей-фтизиатров, мерах по предупреждению нозокомиальной трансмиссии туберкулеза из территорий России и стран СНГ.

Л.Н. Черноусова является членом экспертной группы по лабораторной диагностике туберкулеза при ФСВОК РФ, Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов им. И.И. Мечникова; Ассоциации фтизиатров России и Национальной ассоциации фтизиатров, ученого совета ЦНИИТ и редколлегий журналов «Бактериология» и «Вестник ЦНИИТ».

Л.Н. Черноусова – автор более 270 печатных работ, в том числе ею подготовлены главы в 5 монографиях, 5 методических рекомендаций федерального уровня, 5 патентов.

Лариса Николаевна по праву является ведущим специалистом в области диагностики микобактериальных инфекций, многие из ее научных достижений внедрены в практику Российского здравоохранения.

Коллеги и руководство ФГБНУ «ЦНИИТ» от всего сердца поздравляют Ларису Николаевну с юбилеем, желают ей оставаться такой же энергичной, оптимистичной и преданной своему делу. Счастья и здоровья Вам, Лариса Николаевна!

К ЮБИЛЕЮ ЕЛЕНЫ СЕРГЕЕВНЫ ОВСЯНКИНОЙ

«Aliis inserviendo consumor»

4 июня 2021 г. исполнилось 70 лет Елене Сергеевне Овсянкиной – доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному врачу Российской Федерации, главному научному сотруднику, заведующему детско-подростковым отделом ФГБНУ «ЦНИИТ».

В 1975 г. Елена Сергеевна окончила педиатрический факультет Свердловского Государственного медицинского института, в 1976–1977 гг. прошла обучение в интернатуре на базе 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия». Первый опыт работы – врач-интерн станции скорой помощи и далее до 1979 г. – участковый врач детской поликлиники г. Химки.

С 1979 г. Е.С. Овсянкина работает в детско-подростковом отделе ЦНИИТ, сначала в должности младшего научного сотрудника, с 1988 г. – старшего, а с 1989 г. – заведующей детско-подростковым отделом. В 1984 г. Е.С. Овсянкина защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Особенности клинического течения туберкулеза у подростков в зависимости от физического развития и гормонального профиля», в 1993 г. – докторскую диссертацию на тему: «Совершенствование выявления, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков на эпидемиологически неблагополучных территориях».

Е.С. Овсянкина – ведущий специалист в области туберкулеза детского возраста в Российской Федерации. В 2002 г. Е.С. Овсянкиной присвоено ученое звание профессора. Под руководством Е.С. Овсянкиной защищены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций. Елена Сергеевна – автор более 350 научных работ, 14 методических документов, 10 патентов на изобретение, 5 монографий.

В конце 80-х – начале 90-х годов прошлого столетия Е.С. Овсянкина регулярно выезжала в длительные экспедиции в составе бригад специалистов в Республику Казахстан для оказания противотуберкулезной помощи населению.

С 1992 по 2013 г. Е.С. Овсянкина являлась главным внештатным специалистом по детскому туберкулезу Департамента здравоохранения г. Москвы, а с 1996 г. возглавляла отделение организации противотуберкулезной помощи детям и подросткам Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом.

В начале 2000-х Е.С. Овсянкина участвовала в реализации проектов «Профилактика, диагностика, лечение туберкулеза и СПИД» и «Развитие стратегии лечения населения Российской Федерации, уязвимого к ВИЧ/СПИД и туберкулезу». В 2001–2002 гг. в качестве заместителя председателя тематической рабочей группы высокого уровня ВОЗ Е.С. Овсянкина принимала участие в разработке проекта «Туберкулез у детей».

В период 2002–2008 гг. Е.С. Овсянкина являлась куратором по вопросам организации контроля выявления и лечения туберкулеза у детей и подростков в Саратовской и Владимирской областях, Республиках Ингушетия и Дагестан, проводила многочисленные выезды с инспекторскими визитами и обучающими семинарами по вопросам оказания противотуберкулезной помощи детям в Ивановскую, Астраханскую области, Республики Марий Эл и Татарстан, постоянно оказывала консультативную помощью детям и подросткам в курируемых ЦНИИТ территориях. В настоящее время осуществляет заочные консультации в on-line режиме.

На протяжении 15 лет Е.С. Овсянкина являлась председателем детской секции Московского общества фтизиатров. Елена Сергеевна активно участвует во всероссийских и международных конгрессах и конференциях, ее выступления всегда привлекают внимание специалистов глубиной содержания и четкостью изложения,

отражают не только имеющиеся проблемы, но и пути их возможного решения.

Е.С. Овсянкина – опытный педагог, она преподает в учебном центре ФГБНУ «ЦНИИТ», с 2007 г. она – профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России. Елена Сергеевна читает лекции на курсах профессиональной переподготовки, курсах повышения квалификации врачей и медицинских сестер, для ординаторов и аспирантов. Лекции Елены Сергеевны всегда интересны, информативны, доступны для восприятия.

Талантливый ученый, врач и педагог – Е.С. Овсянкина, собрала коллектив увлеченных работой единомышленников. В клинике, возглавляемой Еленой Сергеевной, проходят лечение дети и подростки с самыми тяжелыми формами туберкулеза из различных регионов страны. Основа диагностики и лечения – индивидуализированный подход к каждому пациенту. По правилам академической науки и доказательной медицины в отделе проводятся исследования с последующим внедрением полученных результатов в работу клиники и учреждений практического здравоохранения. Научные исследования затрагивают различные аспекты диагностики, дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков. Клиника является лидером в разработке персонифицированных подходов к химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, в том числе использования укороченных режимов у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Елена Сергеевна чтит традиции клиники, заложенные учителями, и передает их своим ученикам. Профессиональное совершенствование, полная самоотдача, отношение к каждому ребенку, как к своему – это девиз работы клиники, которую возглавляет Елена Сергеевна.

В 2002 г. Е.С. Овсянкина была удостоена звания «Заслуженный врач Российской Федерации», ее научные и трудовые успехи отмечены грамотами и благодарностями от руководства института и курируемых территорий.

Глубокоуважаемая Елена Сергеевна, руководство и коллектив института от всей души поздравляют Вас с Юбилеем. Желаем здоровья, благополучия, вдохновения и реализации новых идей!

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ РИЗВАНА ЮСИФОВИЧА АБДУЛЛАЕВА

30 апреля 2021 г. исполнилось 60 лет со дня рождения Ризвана Юсифовича Абдуллаева – доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ».

Р.Ю. Абдуллаев родился в 1961 г. в г. Акстафе Азербайджанской ССР. В 1984 г. он закончил Азербайджанский государственный медицинский институт, после чего заведовал клинико-диагностической лабораторией ЦРБ г. Дивичи, а с 1988 г. работал младшим научным сотрудником Азербайджанского НИИ фтизиопульмонологии. В 1990 г. Р.Ю. Абдуллаев поступил в аспирантуру в ЦНИИТ и в 1993 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Клиническое значение показателей энергетического обмена и кислородотранспортной функции эритроцитов у больных туберкулезом легких в процессе химиотерапии».

После окончания аспирантуры Р.Ю. Абдуллаев работал в должности научного сотрудника отдела патанатомии, электронной микроскопии и биохимии. В 1999 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Течение туберкулеза легких у больных с разным метаболическим статусом циркулирующих и легочных фагоцитов» и был переведен на должность ведущего научного сотрудника.

Р.Ю. Абдуллаев работает в «ЦНИИТ» уже более 30 лет. Будучи учеником классической научной школы института, и вобрав огромный опыт своих учителей: профессоров Г.О. Каминской, В.И. Чуканова и М.А. Карачунского, Ризван Юсифович стал известным ученым в области патофизиологии и биохимии туберкулеза и другой легочной патологии, успешно сочетающим богатый научный опыт с практической и педагогической деятельностью. Научная деятельность Р.Ю. Абдуллаева направлена на изучение биохимических механизмов патогенеза туберкулеза. Результаты многолетних научных исследований метаболического статуса фагоцитирующих клеток крови и бронхоальвеолярного пространства, определяющего их жизнеспособность, фагоцитарную активность и бактерицидный потенциал явились основанием для развития нового направления во фтизиатрии. Еще одним направлением исследований Р.Ю. Абдуллаева стало изучение механизмов неспецифической реактивности организма у больных туберкулезом и определение ее влияния на течение и исходы заболевания. Отдельным направлением научной деятельности Р.Ю. Абдуллаева стало изучение функциональных характеристик тромбоцитов и состояния систем свертывания крови и фибринолиза у больных туберкулезом легких. Результаты исследований явились важным вкладом в фундаментальную науку и одновременно обогатили практическую фтизиатрию.

Научные труды Р.Ю. Абдуллаева в области патофизиологии и биохимии туберкулеза способствовали созданию комплекса биохимических тестов для оценки состояния неспецифической реактивности у больных туберкулезом и другими заболеваниями органов дыхания, обоснованию патогенетической терапии и оценки эффективности лечения туберкулеза.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции Р.Ю. Абдуллаевым проведено изучение патогенетических механизмов развития COVID-19, что дало возможность предложить врачам научнообоснованные подходы к лечению инфекции и ее осложнений.

Результаты научных исследований Р.Ю. Абдуллаева опубликованы более чем в 300 печатных работах, он – автор монографии «Функциональная активность циркулирующих макрофагов при туберкулезе легких» и соавтор двух монографий и двух руководств для врачей.

Р.Ю. Абдуллаев ведет большую педагогическую работу, он читает лекции на циклах профессиональной переподготовки для врачей-фтизиатров и пульмонологов, является автором аккредитованного в системе НМО цикла «Клиническое значение биохимических методов исследования во фтизиатрии и пульмонологии». Под научным руководством Р.Ю. Абдуллаева защищены 1 докторская и 10 кандидатских диссертаций.

Профессор Р.Ю. Абдуллаев заслуженно пользуется огромным уважением как среди сотрудников института, так и в кругах научной общественности за его профессионализм, глубокую порядочность, принципиальность, интеллигентность.

Сотрудники и руководство ФГБНУ «ЦНИИТ» от всей души поздравляют Ризвана Юсифовича с 60-летием и желают ему крепкого здоровья, новых научный достижений на благо медицинской науки.

ISSN 2587-6678, Вестник Центрального НИИ туберкулёза, 2021, №2

АНДРЕЙ ИВАНОВИЧ КАГРАМАНОВ (1901–1977) – доктор медицинских наук, профессор, выдающийся ученый-фтизиатр, бактериолог.

А.И. Каграманов родился городе Шуше (Азербайджан). После окончания в 1927 г. медицинского факультета Азербайджанского государственного университета Андрей Иванович начал работать врачом-фтизиатром туберкулезного диспансера г. Баку и позже возглавил этот диспансер. В 1935 г. А.И. Каграманов поступил в аспирантуру при кафедре туберкулеза Центрального института усовершенствования врачей и в 1938 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Типы БК и лабораторные методы их дифференцировки».

С 1938 по 1977 г. А.И. Каграманов работал в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза в должности заведующего микробиологической лабораторией. Одновременно с 1939 по 1949 г. он был ученым секретарем института, с 1959 по 1968 г. – заместителем директора по научной работе. С 1949 по 1954 г. он по совместительству работал ученым секретарем отделения клинической медицины АМН СССР.

Научная деятельность А.И. Каграманова была многогранной. В течение ряда лет он проводил исследования по латентному микробизму при туберкулезе. В 1958 г. Андрей Иванович защитил докторскую диссертацию на тему «Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете». А.И. Каграманов много работал над проблемами противотуберкулезной вакцинации, изменчивости микобактерий, лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, взаимоотношения туберкулеза человека и туберкулеза сельскохозяйственных животных. Вместе с коллегами А.И. Каграманов изучал атипичные (нетуберкулезные) микобактерии. Большое значение Андрей Иванович придавал организации бактериологической службы.

Научные исследования А.И. Каграманова внесли значительный вклад в теорию и практику микробиологии и фтизиатрии. Его перу принадлежат 140 опубликованных научных работ. Под его руководством защищены 8 докторских и 27 кандидатских диссертаций.

Наряду с научной А.И. Каграманов вел большую научно-организационную работу. В течение многих лет он являлся председателем Центральной комиссии по вакцинации против туберкулеза, членом правления Всесоюзного научного медицинского общества фтизиатров, членом комиссии Международного противотуберкулезного союза, заместителем председателя секции микробиологии и иммунологии туберкулеза Московского общества микробиологов и эпидемиологов.

ФРЕДА ЛЬВОВНА ЭЛИНСОН (1897–1979) – доктор медицинских наук, профессор, выдающийся фтизиатр-клиницист, ученица и последовательница проф. В.А. Воробьева.

Закончив в 1923 г. медицинский факультет II МГУ, Ф.Л. Элинсон начала свою трудовую деятельность в клинике Центрального института профессиональных заболеваний, а с февраля 1933 г. перешла на работу в Центральный институт туберкулеза МЗ СССР. В 1959 г. она возглавила II терапевтическую клинику института, а с 1970 г. была научным консультантом этой клиники.

В 1937 г. Ф.Л. Элинсон защитила кандидатскую диссертацию на тему «Нарушения вегетативно-нервной системы у больных туберкулезом легких», а в 1949 г. – докторскую диссертацию на тему «Характеристика хронически текущих форм первичного туберкулеза у взрослых».

Научные работы Ф.Л. Элинсон внесли значимый вклад в знания о патогенезе, клинике и лечении туберкулеза и патофизиологических нарушениях, связанных с ним, роли вегетативных нарушений и гормональных расстройств при туберкулезе. В круг ее исследований вошло изучение функционального состояния внутренних органов на разных этапах туберкулезного процесса, особенностей клиники туберкулеза при сочетании его с сахарным диабетом, причин недостаточной эффективности антибактериальной терапии при туберкулезе легких.

Ф.Л. Элинсон – автор более 120 научных работ, под ее руководством выполнены и защищены 33 кандидатских и 9 докторских диссертаций. Большое число врачей из разных уголков страны получило подготовку по фтизиатрии в руководимой ею клинике.

АЛЕКСАНДР ЕВГРАФОВИЧ ПРОЗОРОВ (1889–1952) – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН СССР, выдающийся рентгенолог, работавший в области фтизиатрии.

В 1913 г. А.Е. Прозоров окончил медицинский факультет Императорского Московского университета. Свою практическую деятельность он начал с организации первого рентгенорадиотерапевтического отделения в Гинекологическом институте. С 1918 по 1924 г. А.Е. Прозоров служил рентгенологом в различных военно-медицинских учреждениях Красной Армии. С 1925 г. до конца жизни А.Е. Прозоров руководил рентгенологическим отделением Центрального НИИ туберкулеза МЗ СССР. Одновременно с 1926 по 1940 г. А.Е. Прозоров заведовал рентгенологическим отделением больницы им. С.П. Боткина, а в 1947–1949 гг. возглавлял кафедру рентгенологии 2-го ММИ.

А.Е. Прозоров опубликовал свыше 60 научных работ, в том числе монографию «Рентгенодиагностика туберкулеза легких» (1940), долгое время служившую одним из основных руководств по этому вопросу. А.Е. Прозоров показал, что существенное значение в развитии туберкулезного процесса имеет обострение затихших туберкулезных очагов-реинфектов. Он обратил внимание на возможность возникновения ателектаза при туберкулезных бронхоаденитах. Его исследования в области изучения нормального легочного рисунка и корней легких, а также описания вариантов легочного рисунка сыграли значительную роль в уточнении ранних рентгенологических проявлений туберкулеза и других легочных заболеваний. А.Е. Прозоров предложил метод скользящей отметки для уточнения локализации плевритов, обратил внимание на феномен смещения и изменения формы тени выпота при плеврите в связи с фазами дыхания. Ряд научных работ А.Е. Прозорова посвящен нетуберкулезным заболеваниям легких.

ISSN 2587-6678

9 772587 667006