

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№ 1-2

2011

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ	2
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	3
РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)	13
Современная эпидемиологическая ситуация по социально обусловленным инфекционным заболеваниям	18
Современные подходы к лабораторной диагностике туберкулеза	23
Особенности диагностики туберкулеза у детей	39
Сочетанные инфекции	53
– Туберкулез и гепатиты	53
– Туберкулез и ВИЧ-инфекция	59

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор: А.Н. Бурков

А.П. Обрядина, М.В. Кувшинов, Е.Е. Шальнова, И.Ф. Голубева, Н.С. Фисенко

Художественный редактор/компьютерная верстка: Н.Б. Плаксина

Адрес редакции, издательства, типографии

РОССИЯ, 603093, Н. Новгород, ул. Яблоневая, 22, а/я 69

Тел./факс (831) 434-86-83, 467-82-18

E-mail: see@npods.ru; www.npods.ru

Регистрационное свидетельство ПИ №ФС 77-228449 от 30 декабря 2005 г.

Подписано в печать 25.04.2011

Тираж 3000 экземпляров.

Распространяется бесплатно. Коммерческое использование запрещено.

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вашему вниманию очередной выпуск информационно-реферативного журнала «Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний».

В постоянной рубрике издания – «Оригинальные статьи» - представлены две статьи – «Возможности набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ для идентификации микроорганизмов рода *Corynebacterium*, включая *C. diphtheriae*» и «Возможности использования идентификационных тест-систем ООО «НПО «Диагностические системы» для исследования клинического материала от часто болеющих детей с иммунодефицитами», посвященные оценке диагностической эффективности некоторых тест-систем производства ООО «НПО «Диагностические системы», предназначенных для диагностики заболеваний бактериальной этиологии.

В общем разделе журнала (социально-эпидемиологическая и статистическая информация) приведены материалы Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора о состоянии инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь-декабрь 2010 г (в сравнении с показателями за аналогичный период 2009 г.) и январь 2011 г., а также выдержки из ежегодного государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году» о состоянии заболеваемости населения РФ социально обусловленными инфекциями.

На сегодняшний день одной из основных социально значимых инфекционных болезней остается туберкулез, являющийся предметом интенсивных научных исследований. На страницах настоящего номера журнала представлен ряд публикаций, посвященных различным аспектам диагности-

ки лечения и профилактики этой специфической инфекции.

В разделе «Современные подходы к лабораторной диагностике туберкулеза» несомненный интерес специалистов, на наш взгляд, вызовут обзоры различных методов исследований, применяемых в отечественной и зарубежной клинической практике, с учетом их диагностической ценности и практической целесообразности. Ряд научных статей и рефератов посвящены разработке быстрых методов диагностики туберкулеза (в том числе латентной туберкулезной инфекции), использованию нанотехнологий, молекулярно-генетических и других новейших технологий.

Особое место занимают материалы, посвященные особенностям диагностики туберкулеза у детей и подростков. В этом разделе подробно изложен рекомендуемый ВОЗ подход к проведению диагностики данной инфекции у детей при подозрении на легочный, внелегочный или лекарственно-устойчивый туберкулез; а также к тестированию на ВИЧ в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и возможным сочетанием этого заболевания с туберкулезом. Представлены новые направления научных исследований специалистов ведущих Российских НИИ и клиник по диагностике туберкулеза у детей, внедряемые в практику в течение последних лет.

В номере подробно освещена актуальная на сегодняшний день тема, касающаяся различных аспектов клинических проявлений и диагностики инфекций, сочетанных с туберкулезом; обсуждается необходимость использования дифференциальных подходов при ведении пациентов с коинфекцией туберкулеза и гепатитов, туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

СПИСОК АББРЕВИАТУР

БЦЖ	противотуберкулезная вакцина (аттенуированная вакцина из бацилл Кальметта-Герена-BCG-Bacilles Calmette-Guerin)
HBV	вирус гепатита В
HCV	вирус гепатита С
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ (HIV)	вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДИ	доверительный интервал
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН-γ	гамма-интерферон
ИФТ	иммунофлюоресцентный тест
ИХ	иммунохроматографический метод
ИТ	инфильтративный туберкулез
КТП	кожная туберкулиновая проба
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии (или КУБ-кислотоустойчивые бактерии)
ЛЖВС	люди, живущие с ВИЧ/СПИДом

ЛТИ	латентная туберкулезная инфекция
ЛФД	лазерно-флюоресцентная диагностика
МБТ	микобактерии туберкулеза
НТМ	нетуберкулезные микобактерии
ОПЗ	отрицательное прогнозируемое значение
ППЗ	положительное прогнозируемое значение
ОТ	очаговый туберкулез
ППД	препарат очищенного туберкулина—Purified Protein Derivate (PPD)
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТБЛ	туберкулез легких
ТБГЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФМ	флюоресцентная микроскопия
ЦНС	центральная нервная система
NAT	nucleic acid amplification technologies-технология амплификации нуклеиновых кислот

Возможности набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ для идентификации микроорганизмов рода *Corynebacterium*, включая *C. diphtheriae*

ООО «НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород;
ООО «Медпроект-3», Москва

Г.А. Сорокина,
Н.В. Залесских,
А.П. Обрядина,
Т.И. Уланова,
А.Н. Бурков,
А.Г. Нехорошева,
Л.З. Скала,
И.Н. Лукин

Набор ДС-ДИФ-КОРИНЕ позволяет идентифицировать 20 видов коринебактерий, включенных в Определитель бактерий Берги (1997 г.) [4], в т. ч. биовары *gravis* и *mitis*, и вариант *belfanti* возбудителя дифтерии, а также определять его токсигенные свойства. Тест-система готова к использованию, в ее составе есть все необходимые компоненты для проведения бактериологического исследования при поиске дифтероидов и диагностике дифтерии. Представленные данные показывают высокую диагностическую эффективность нового набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ. Набор ДС-ДИФ-КОРИНЕ имеет государственную регистрацию в Росздравнадзоре от 18.05.2010 г., адаптирован к автоматическому считыванию на спектрофотометре и включен в программы Микроб-Автомат и Микроб-2.

РЕЗЮМЕ

ООО " Научно-производственное объединение " Диагностические системы " уже более десяти лет выпускает наборы реагентов для идентификации энтеробактерий (ПБДЭ) и для идентификации стафилококков (ПБДС), в которых осуществляется визуальный учет результатов биохимических реакций. Современные спектрофотометры типа "Multiskan", "iEMS-Reider" или "Multiskan-Ascent"(фирмы "TERMO-Labsystems", Финляндия) с вертикальной фотометрией позволяют производить автоматическое считывание биохимических реакций по плотности микробной суспензии как придонно, так и поверхностно растущих микроорганизмов. Так как существующие версии ПБДЭ и ПБДС не могут быть прочитаны автоматически, поэтому при усовершенствовании выпускаемых и конструировании новых наборов был подобран новый носитель для субстратно-индикаторных смесей - плоскодонные полистироловые планшеты для иммуноферментного анализа, которые подходят для автоматического прочтения спектрофотометром. С использованием таких планшетов разработаны наборы нового поколения для идентификации энтеробактерий ДС-ДИФ-ЭНТЕРО-24, ДС-ДИФ-ЭНТЕРО-12, ДС-ДИФ-САЛЬМОНЕЛЛА, сконструированы наборы для идентификации коринебактерий ДС-ДИФ-КОРИНЕ, для идентификации неферментирующих грамотрицательных бактерий ДС-ДИФ-НЕФЕРМ, а также в качестве дополнительного теста бумажные полоски для определения бактериальной цитохромоксидазы ДС-ОКСИДАЗА.

Цель настоящей работы - оценка набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ, предназначенного для биохимической идентификации коринебактерий, включая *C. diphtheriae*, и определения токсигенных свойств возбудителя дифтерии. Дифтерия - это острое инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами *C. diphtheriae* [1,2,3,5,6]. Быстрое и точное микробиологическое подтверждение клинического диагноза лежит в основе эпидемиологического надзора за циркуляцией инфекции, особенно на ранних стадиях заболевания. Выявление токсигенности у выделенных штаммов *C. diphtheriae* является самым важным тестом для диагноза дифтерии. Некоторые виды коринебактерий являются естественными патогенами скота или грызунов; некоторые входят в состав нормальной флоры кожи и слизистых человека. Однако в последние десятилетия клиническая роль оппортунистических коринебактерий возросла - их все чаще выделяют как возбудителей воспалительных гнойно-септических и респираторных заболеваний от лиц с вторичными иммунодефицитами, подвергавшихся иммунодепрессивной терапии после тяжелых операций, наркоманов, онкологических и гематологических больных, ВИЧ - инфицированных, престарелых. Устойчивость некоторых видов (*C. jeikeium*, *C. cystitidis*, *C. amycolatum*) к общеприменяющимся антибиотикам (пенициллинам, аминогликозидам, хинолонам) способствует их распространению как агентов госпитальной инфекции [1].

ВВЕДЕНИЕ

МАТЕРИАЛЫ
И МЕТОДЫ

Стандартные образцы. Отраслевой стандартный образец мутности бактериальных взвесей стеклянный на 10 ЕД (ОСО 42-28-85-06П).

Клинические штаммы. 120 клинических изолятов коринебактерий: *C. diphtheriae gravis* токсигенный - 11 штаммов, *C. diphtheriae gravis* нетоксигенный - 1 штамм, *C. diphtheriae mitis* токсигенный - 1 штамм, *C. diphtheriae mitis* нетоксигенный - 3 штамма, нетоксигенные коринебактерии - 104 штамма.

Референсные штаммы. 6 штаммов из ГКПМ

ФГУЗ ГИСК им. Л.А. Тарасевича РФ: *C. diphtheriae gravis* токсигенный № 75, *C. diphtheriae mitis* токсигенный "Сеньков", *C. diphtheriae mitis* нетоксигенный № 203-АГ, *C. ulcerans* № 675, *C. pseudo-diphtheriticum (hofmanii)* № 25, *C. xerosis* № 72a.

Тест-системы сравнения. "Системы индикаторные бумажные для идентификации микроорганизмов (СИБ): набор № 5 "Для идентификации коринебактерий дифтерии", набор № 7 "Для определения токсигенности коринебактерий дифтерии" ФГУП "НПО" Микроген" МЗ РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И
ОБСУЖДЕНИЕ

Контрольные штаммы коринебактерий хранили при температуре - 20°С в эппендорфах в смеси триптиказосоевого бульона, глицерина и сыворотки крови крупного рогатого скота (КРС), производства ООО "Биолот" или ФГУП "НПО "Микроген" (80,0 мл + 10,0 мл + 10,0 мл). Для восстановления культур содержимое эппендорфа переносили в питательный бульон с сывороткой КРС (4 мл + 0,4 мл) и инкубировали при температуре (37±0,5)°С в течение 16-20 часов. Затем культуры из бульона высевали на коринебакагар (КБА) или 10% сывороточный агар и инкубировали при температуре (37±0,5)°С в течение 18-24 часов [2,3,5]. Суточную агаровую культуру контрольных штаммов использовали для выявления цистиказы в пробе Пизу, для определения токсигенности в модифицированной пробе Элека и для приготовления микробного инокулята в 0,5% пептонной воде (согласно инструкции на тест-систему ДС-ДИФ-КОРИНЕ).

В составе набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ среда для определения цистиказы предлагается в го-

товом полужидком виде в герметично закрытых стеклянных флаконах, высота столбика среды (1,5±0,2) см. Для выявления цистиказы использовали коммерческие среды производства ФГУН ГНЦПМ и ФГУП "НПО "МИКРОГЕН" МЗ РФ, а также собственную среду, приготовленную из отдельных компонентов. Питательную среду готовили согласно "Инструкции по приготовлению" с последующей обработкой, позволяющей более длительное хранение готовой среды, т.к. обычно готовая среда может храниться не более 1 месяца при температуре 4°С [2,3,5]. Для постановки пробы Пизу суточную агаровую культуру контрольных штаммов засеивали бактериологической петлей d=2 мм "уколом" в столбик среды для определения цистиказы, инкубацию проводили при температуре (37±0,5)°С в течение 16-24 часов. Положительные результаты начинали формироваться уже через 6-8 часов. Описание внешнего вида среды представлено в таблице 1, результаты работы среды представлены в таблице 2.

Таблица 1

Определение цистиказы в пробе Пизу

Внешний вид среды во флаконе	Положительная проба Пизу	Отрицательная проба Пизу
Желеобразная масса светло-желтого цвета с небольшим белым осадком на дне. Допустимо образование небольшого количества конденсата.	Черный след по ходу "укола" и темно-коричневое облако вокруг него в виде воронки или диффузное.	Светлый след от "укола" с отдельными темными точками без облака.

Таблица 2

Результаты сравнения работы готовой среды для определения цистиказы в пробе Пизу (через 16-24 часа инкубации)

Питательная среда		Штаммы коринебактерий				
		<i>C. diphtheriae gravis</i> токсигенный № 75	<i>C. diphtheriae mitis</i> токсигенный "Сеньков"	<i>C. ulcerans</i> № 675	<i>C. pseudo-diphtheriticum (hofmanii)</i> № 25	<i>C. xerosis</i> № 72a
Среда для определения цистиказы в пробе Пизу сухая, ФГУН ГНЦПМ	После приготовления	+	+	+	-	-
	Хранение 10 суток (+20-24)°С	+	+	+	-	-
	Хранение 1г 3мес (+4-8)°С	+	+	+	-	-
Питательная среда для идентификации коринебактерий по тесту расщепления цистина сухая, ФГУП "НПО "МИКРОГЕН" МЗ РФ	После приготовления	+	+	+	-	-
	Хранение 10 суток (+20-24)°С	+	+	+	-	-
	Хранение 1г 3мес (+4-8)°С	+	+	+	-	-
Среда для определения цистиказы в пробе Пизу производства ООО "НПО ДС"	После приготовления	+	+	+	-	-
	Хранение 10 суток (+20-24)°С	+	+	+	-	-
	Хранение 1г 3мес (+4-8)°С	+	+	+	-	-

В состав набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ входят бумажные диски диаметром 0,6 см, содержащие 5 МЕ/диск антитоксина диагностического дифтерийного. Для приготовления бумажных дисков использовали антитоксин диагностический дифтерийный, очищенный ферментализом и специфической сорбцией, производства ФГУП "НПО "Микроген". Определение токсигенности штаммов *C. diphtheriae* проводили в модифицированной пробе Элека в чашках Петри с агаровым гелем [3,6,7,8,9]. Для приготовления чашек использовали коринетоксагар производства ФГУН ГНЦПМ, сыворотку крови КРС ООО "Биолот" или ФГУП "НПО "Микроген", чашки Петри диаметром 9 см готовили согласно Инструкции по приготовлению (17 мл коринетоксагара и 3 мл сыворотки крови КРС). На такой чашке можно разместить до 4-х дисков с антитоксином и, соответственно, до 20 "бляшек" культур (по 5 "бляшек" вокруг каждого диска, чередуя "бляшки" токсигенного штамма и "бляшки" испытуемого штамма). Постановку пробы проводили согласно инструкции по применению набора реагентов ДС-ДИФ -КОРИНЕ, т.е. бактериологической петлей d=2 мм суточную агаровую культуру размещали "бляшками" на расстоянии 0,6-0,7 см от края диска с антитоксином, диаметр "бляшки" - 0,7 см, инкубацию чашек проводили при температуре (37±0,5)°С в течение 16-24-48 ч. Линии

иммунопреципитации между диском с антитоксином и токсигенным штаммом были различимы уже через 18 часов инкубации, через 24 часа хорошо сформированы, а через 48 часов соединены друг с другом при расположении токсигенных штаммов рядом. Для сравнения использовали набор СИБ № 7 "Для определения токсигенности коринебактерий дифтерии" ФГУП "НПО "Микроген" МЗ РФ и методику определения токсигенности штаммов *C. diphtheriae* с лабораторным изготовлением бумажных полосок с дифтерийным антитоксином. Получено 100% совпадение результатов.

Кроме отечественных питательных сред для определения токсигенности в модифицированной пробе Элека использовали Colambia agar, Fluka; Bovine Serum Adult, Sigma; Newborn Calf Serum, Sigma. Из различных комбинаций (агар + сыворотка) выбраны оптимальные для чашек Петри диаметром 9 см (15 мл + 4 мл) и для чашек Петри диаметром 4 см (2,5 мл + 0,7 мл) [7]. Размещение дисков и "бляшек" культур на больших чашках аналогично сказанному выше, на маленьких чашках можно разместить 1 диск и 5 "бляшек" культур вокруг него. Результаты работы дисков с дифтерийным антитоксином (после приготовления и в процессе хранения) на отечественном коринетоксагаре и колумбийском агаре представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты сравнения работы дисков с дифтерийным антитоксином в модифицированной пробе Элека на разных агаровых средах

Питательная среда	Диски с антитоксином дифтерийным	Штаммы коринебактерий			
		<i>C. diphtheriae gravis</i> токсигенный № 75	<i>C. diphtheriae mitis</i> токсигенный "Сеньков"	<i>C. ulcerans</i> № 675	<i>C. diphtheriae mitis</i> нетоксигенный 203 АГ
Коринетоксагар ФГУН ГНЦПМ, сывор. КРС Биолот; чашка Петри d=9 см (17 мл + 3 мл)	После приготовления	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
	Хранение 4г (+4-8)°С	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
	СИБ набор № 7 "Для определения токсигенности коринебактерий дифтерии" ФГУП "НПО "Микроген" МЗ РФ	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
Colambia agar, Bovine Serum, Adult; чашка Петри d=9 см (15 мл + 4 мл)	После приготовления	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
	Хранение 4г (+4-8)°С	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
Colambia agar, Bovine Serum, Adult; чашка Петри d=4 см (2,5 мл + 0,7 мл)	После приготовления	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
	Хранение 4г (+4-8)°С	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
Colambia agar, Newborn Calf Serum; чашка Петри d=9 см (15 мл + 4 мл)	После приготовления	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
	Хранение 4г (+4-8)°С	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
Colambia agar, Newborn Calf Serum; чашка Петри d=4 см (2,5 мл + 0,7 мл)	После приготовления	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -
	Хранение 4г (+4-8)°С	Токс +	Токс +	Токс -	Токс -

Полученные данные показывают идентичность результатов определения токсигенности *C. diphtheriae* при использовании отечественного коринетоксагара и колумбийского агара и могут применяться в рутинной лабораторной практике.

Сухие субстратно-индикаторные среды для

определения утилизации глюкозы, сахарозы, крахмала, мальтозы, фруктозы, галактозы, редукции нитратов и разложения мочевины расположены в лунках стрипов планшета для иммуноферментного анализа. В составе набора стерильная 0,5% пептонная вода pH 7,4-7,6, стерильное вазелиновое масло и раствор реак-

тива Грисса (для теста "редукция нитратов"). Из суточной агаровой культуры штаммов коринебактерий готовили микробную взвесь в 0,5% пептонной воде плотностью 10 ЕД ОСО 42-28-85-06 П или 3 степени по шкале McFarland. По 0,15 мл микробного инокулята одного штамма вносили в 8 лунок одного вертикального стрипа, для создания анаэробных условий в тесте с мочевиной вносили 0,05 мл вазелинового масла. Планшет, накрытый крышкой и помещенный в полиэтиленовый пакет, инкубировали при температуре $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ от 16 до 24 ч. По окончании инкубации вносили 0,05-0,1 мл раствора реактива Грисса в тест с нитратами и проводили учет результатов (либо визуально, либо автоматически на спектрофотометре).

Для сравнения работы биохимических тестов использовали СИБ набор № 5 "Для идентификации коринебактерий дифтерии", который содержит бумажные диски с глюкозой, сахарозой, крахмалом и мочевиной. В аналогичных тестах тест-системы ДС-ДИФ-КОРИНЕ получено 100% совпадение с результатами работы СИБ и с классическими пробирочными средами.

Для интерпретации полученных результатов при визуальном учете в составе набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ есть таблица биохимических свойств коринебактерий, каталог кодов, "ключ". Данные вспомогательные пособия упрощают процедуру идентификации исследуемых культур коринебактерий. Набор дополнен флако-

ном-капельницей для внесения реактива Грисса, крышкой-капельницей для внесения вазелинового масла, цветным указателем.

Из клинических изолятов 109 (90,8%) штаммов были идентифицированы правильно, включая *C. diphtheriae mitis* и *C. diphtheriae gravis* токсигенные и нетоксигенные, 5 (4,17%) штаммов не были идентифицированы, 6 (5%) штаммов имели сомнительную идентификацию. Все контрольные штаммы (100%) были идентифицированы правильно.

Набор ДС-ДИФ-КОРИНЕ в 2009 прошел испытания в ФГУЗ ГИСК им. Л.А. Тарасевича РФ и получил в Росздравнадзоре от 18.05.2010 г. РУ №ФСР 2010/07815.

Для автоматизированного учета планшеты набора адаптированы к планшетному фотометру "iEMS-Reader" с вертикальной фотометрией. Адаптация планшетов к спектрофотометру проводилась силами специалистов ООО "Мед-проект-3" (г. Москва) и методического центра по обучению и внедрению программы "Микроб-автомат" и "Система микробиологического мониторинга "МИКРОБ" (СМММ) на базе бактериологической лаборатории ГУЗ "Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова", г. Москва (микробиолог, к.м.н. А.Г. Нехорошева; химиотерапевт, к.м.н. Л. З. Скала и программист И.Н. Лукин). Набор получил рекомендацию для использования при идентификации коринебактерий в рамках программ "Микроб-автомат" и "Микроб-2".

ВЫВОДЫ

1. Представленные данные показывают высокую диагностическую эффективность нового набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ. Срок годности набора ДС-ДИФ-КОРИНЕ - 12 месяцев. Комплекс тестов, включенный в набор ДС-ДИФ-КОРИНЕ, позволяет идентифицировать до вида практически все коринебактерии, описанные в Определителе бактерий Берги (1997 г.).

2. Модификация среды для определения цистиназы в пробе Пизу позволяет использовать ее

на протяжении всего срока годности набора.

3. Бумажные диски с дифтерийным антитоксином для модифицированной пробы Элека сохраняют специфическую активность на протяжении длительного срока хранения (более 12 месяцев).

4. Получены идентичные результаты определения токсигенности *C. diphtheriae* при использовании отечественного коринетоксагара и колумбийского агара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костюкова Н.Н. Возбудитель дифтерии и условно-патогенные коринебактерии. // *Клин. лаб. диагн.* - М.: 2001. - №6 - С.25-31

2. Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции: Руководство. - М.: Информ.-издат. центр Госкомсанэпиднадзора, 1995. - 76с.

3. Мазурова И.К., Мельников В.Г., Комбарова С.Ю., Борисова О.Ю., Жилина Н.Я. Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции. Методические указания МУ 4.2.698-98 (Утв. МЗ РФ 09.01.98). - М., 1998, 47 с.

4. Определитель бактерий Берги. - М.: Мир, 1997. - Т. 1-2

5. Приказ №450 МЗ СССР от 02.04.1986 г. "О мерах по преду-преждению заболеваемости дифтерией"

6. Babych E.M., Ryzhkova T.A., Kalinichenko S.V., Sklyar N.I. /General characteristic of the methods for detection of diphtheria toxin // *Annals of Mechnikov Institute*, 2008, N 4, p. 19-21

7. Engler K.H., Glushkevich T., Masurova I. K., George R. C., Efstratiou A. /A modified Elek test for detection of toxigenic coryne-bacteria in the diagnostic laboratory // *J. Clin. Microbiol.*, 1997, Feb; Vol. 35, N 2 - p. 495-498.

8. Engler K.H., Koslov R. S., Copping S. J. /International external quality assessment scheme for the laboratory diagnosis of diphtheria // *J. Med. Microbiol.*, 2001, Vol. 50, p. 1006-1012

9. Schubert J.H., Bickham S.T., Wiggins G. L. /Tissue culture method for toxigenicity testing of *Corynebacterium diphtheriae* // *Appl. Microbiol.*, 1968, Nov; Vol. 16, N 11- p. 1748-1752

Возможности использования идентификационных тест - систем ООО НПО "Диагностические системы" для исследования клинического материала от часто болеющих детей с иммунодефицитами.

С.З.Валиева, Т. И. Хвостова, Е.М.Цитрин

МЛПУЗ "Консультативно - диагностический центр", г. Ростов - на - Дону

Для диагностики заболеваний бактериальной этиологии в настоящее время используются различные методы, среди них ведущим является бактериологический, основанный на выделении чистой культуры и ее идентификации, определении таксономической категории выделенного микроорганизма (1). Использование коммерческих тест-систем для идентификации выделенных штаммов бактерий по биохимическим свойствам - значительное достижение современной микробиологической техники, позволяющее унифицировать и стандартизировать проведение бактериологических исследований (2).

В настоящее время диагностическая продукция (в том числе идентификационные тест - наборы) отечественных и зарубежных производителей прочно завоевала российский медицинский рынок. Фирмы производители: Bio Merieux (Франция), Pliva Lachema Diagnostica (Чехия) представляют надежную продукцию, испытанную временем. Вместе с тем, стоимость продукции не всегда позволяет ее использовать в повседневной практике бактериологических исследований. Из российских коммерческих тест - систем наибольшего внимания заслуживают: продукция ООО "Центр клинической фармакологии и фармакотерапии", г. Ставрополь: ММТ-Е1, ММТ- Е2, ММТ- Е24, предназначенные для определения биохимической активности и последующей идентификации представителей семейства энтеробактерий, ММТ-Д для диагностики коринебактерий и ММТ-В для диагностики вибрионов, и продукция ООО "Научно-производственное объединение "Диагностические системы", г. Нижний Новгород: ДС-ДИФ-ЭНТЕРО-12, ДС-ДИФ-ЭНТЕРО-24, ДС-ДИФ-САЛЬМОНЕЛЛА, усовершенствованные пластины биохимические дифференцирующие энтеробактерии (ПБДЭ), пластины биохимические дифференцирующие стафилококки (ПБДС), ДС-ДИФ-КОРИНЕ для идентификации коринебактерий.

Главный критерий достоверной бактериологической диагностики - максимальная стандартизация методов исследования, которая определяет сопоставимость результатов, полученных в разных лабораториях. Кроме того, к основным принципам современной микробиологической диагностики относятся: сокращение

времени исследования и трудозатрат; удобство и комфорт в работе; использование точных, информативных тестов, соответствующих современной таксономической номенклатуре микроорганизмов.

Необходимо отметить, что коммерческие идентификационные тест - системы, в том числе наборы ООО "НПО "Диагностические системы", соответствуют вышеприведенным критериям достоверной бактериологической диагностики. Использование стандартных тест - систем, прошедших строгую проверку качества сред и реагентов, определяет более высокий уровень качества работы бактериологической лаборатории. Изготовление наборов на производственных линиях предприятия (исключающее необходимость приготовления питательных сред в различных лабораториях с использованием сред разных производителей, различающихся качеством, неточности при разливе сред); осуществление их количественного и качественного контроля в соответствии с НД (МУК 4.2.2316-08 "Методы контроля бактериологических питательных сред"), позволяет получать более точные и воспроизводимые результаты идентификации микроорганизмов в разных лабораториях. Сокращаются сроки исследования в два раза (с 4-7 до 3-4 суток): при посевах на питательные среды рутинного цветного ряда, некоторые посевы (цитрат Симмонса, среды с аминокислотами) выдерживают в термостате до 4-х суток, а идентификационные тесты учитывают через 18-24 часа. Значительно уменьшены трудозатраты на приготовление большого количества стерильной посуды, стерильных дифференциально-диагностических сред.

Не вызывает сомнения комфорт в работе с идентификационными планшетами: даже при ручной инокуляции приготовленных взвесей выделенной культуры с использованием пипеток-дозаторов, процесс более удобен, чем внесение культуры в 12 -24 пробирки с дифференциальными средами или СИБаами со стерилизацией петли в пламени горелки после каждого внесения.

Принципиально новым для продукции ООО НПО "Диагностические системы" ("ДС") и выгодно отличающим ее от продукции ООО "Центр клинической фармакологии и фармако-

терапии" ("ЦКФФ"), является стриппированность планшетов, что удобно в работе, т.к. позволяет использовать часть планшета в соответствии с количеством исследуемых штаммов микроорганизмов. Оставшаяся часть используется по мере необходимости.

В последние годы в развитии инфекционных заболеваний особое значение приобретают условно патогенные микроорганизмы, обеспечивающие хронизацию воспалительного процесса и аллергизацию организма (3,4,5). Примером могут служить острые респираторные инфекции (ОРИ). На долю детей с ОРИ приходится 70 - 80% обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения (5,6). Среди детей с острыми респираторными инфекциями выделены часто болеющие дети с отклонениями в защитных системах организма. В России доля часто болеющих детей в общей популяции колеблется от 15 до 75%, из них, две трети составляют дети в возрасте от 3-х до 6-и лет (7,8).

В бактериологическом подразделении клинико-диагностической лаборатории (КДЛ) осуществляются исследования различного клинического материала от иммунокомпromетированных детей: на дисбактериозы, на этиологически значимую микрофлору и чувствительность к антибиотикам. В структуре бактериологических анализов

исследования на микрофлору и чувствительность к антибиотикам составляют 53 - 56%, среди них исследования мазков из зева и носа - 56-70%, что коррелирует с вышеприведенными данными литературы по детской заболеваемости, и еще раз подтверждает актуальность проблемы своевременной и точной диагностики острых респираторных инфекций для детей с ослабленным иммунитетом на территории г. Ростов-на-Дону.

Цель настоящего исследования: изучение возможности использования тест - наборов ООО НПО "Диагностические Системы" для идентификации клинически значимых микроорганизмов, выделенных от обследованных, часто болеющих детей.

В бактериологическом подразделении КДЛ МЛПУЗ "Консультативно - диагностический центр", наборы НПО "Диагностические Системы" были использованы в 2009 - 2010 гг. наряду с диагностической продукцией фирмы Pliva Lachema Diagnostica и продукцией ООО "Центр клинической фармакологии и фармакотерапии" при проведении микробиологических исследований для диагностики дисбактериозов и при исследовании клинического материала из различных биотопов макроорганизма на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (рис. 1).

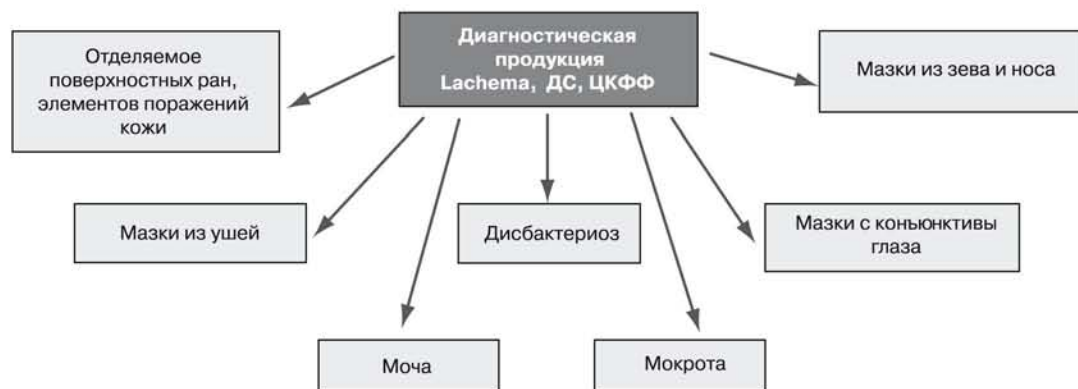


Рис. 1 Использование продукции Pliva Lachema Diagnostica и ООО НПО "Диагностические системы" (ДС), ООО "Центр клинической фармакологии и фармакотерапии" (ЦКФФ) для бактериологического исследования клинического материала из разных биотопов организма обследованных детей

В 2008 г. идентификация выделенных культур по биохимическим свойствам осуществлялась с использованием тест - наборов Pliva Lachema Diagnostica и ООО "ЦКФФ".

В настоящей работе представлены данные бактериологических исследований материала из различных биотопов организма детей на микрофлору. В целях оценки идентификационных возможностей использованных тест - наборов нами проведено сравнение частоты выделения в процентах условно- патогенных микроорганизмов при использовании тест систем разных производителей за 2008 -2009гг. и 6 месяцев 2010 г.

Первичный посев, выделение чистых культур проводили в соответствии с действующей нор-

мативной документацией (приказ 535 "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях профилактических учреждений", 1984). С целью идентификации бактерий использованы наборы: ДС-ДИФ-ЭНТЕРО-12. ДС-ДИФ-КОРИНЕ, ПБДС (для идентификации стафилококков) - продукция ДС; СТРЕПТО тест - 16, ЭН - КОККУС тест, КАНДИДА тест, СТАФИ тест - 16 - продукция Lachema; ММЕ Е1, ММТ Е2 - продукция ООО "ЦКФФ". При идентификации стафилококков помимо определения биохимических свойств, обязательно определяли наличие плазмокоагулазы, лецитовителлазы, гемолизина; при идентификации энтеробактерий проводили фаготипирование, серологиче-

ское типирование традиционными методами, согласно действующей нормативной документации. Для приготовления взвесей выделяемых культур заданной мутности по Мак Фарланду (стандартизация оптической плотности) использовали оптический прибор - Денси-Ла Метер.

В таблицах 1,2 приведено общее количество

исследований материала из различных биотопов обследованных детей за 2008-2009 гг. и 6 месяцев 2010 г., выполненных с использованием диагностической продукции Pliva Lachema Diagnostica, диагностических наборов ООО НПО "ДС" и ООО "ЦКФФ" в целях идентификации микроорганизмов по биохимическим свойствам.

Таблица 1

Количество исследований клинического материала из разных биотопов организма обследованных детей, выполненных с использованием диагностической продукции Pliva Lachema Diagnostica и ЦКФФ для идентификации клинически значимых микроорганизмов

Годы	Обследовано детей/выполнено исследований	Биотоп, материал для исследования						
		Мазки из зева	Мазки из носа	Моча	Мазки с конъюнктивы глаза	Отделяемое ушей	Отделяемое поверхностных ран, элементов поражения кожи	Материал наружных половых органов
2008	1876/9487	1287/3861	1286/3859	117/351	96/288	36/108	181/543	195/585
2009	2388/7164	958/2874	958/2874	120/360	28/84	14/42	124/372	186/558
2010 (6 мес.)	1395/4185	647/1941	648/1944	58/174	31/93	-	5/15	6/18

Таблица 2

Количество исследований клинического материала из разных биотопов организма обследованных детей, выполненных с использованием наборов НПО ДС (ДС- Диф -ЭНТЕРО-12, ПБДС) для идентификации клинически значимых микроорганизмов

Годы	Обследовано детей/выполнено исследований	Биотоп, материал для исследования						
		Мазки из зева	Мазки из носа	Моча	Мазки с конъюнктивы глаза	Отделяемое ушей	Отделяемое поверхностных ран, элементов поражения кожи	Материал наружных половых органов
2009	526/1578	205/615	205/615	30/90	18/54	9/27	27/81	32/96
2010 (6 мес.)	851/2553	372/1116	310/1110	22/66	15/45	4/12	24/72	44/132

Данные по частоте выделения условно патогенных клинически значимых микроорганизмов различных таксономических категорий из обследованных биотопов макроорганизма представлены в таблицах 3,4 (таблица 3 - результаты, полученные с использованием продукции Lachema, НПО "Диагностические Системы" и ООО "ЦКФФ" для идентификации выделенных культур; таблица 4 - продукции Lachema и ООО "ЦКФФ". Продукция Чехии на медицинском рынке не один десяток лет, поэтому представлена более широким ассортиментом диагностических наборов, позволяющим идентифицировать большее количество родов и видов микроорганизмов (энтеробактерии, стрептококки, энтерококки, неферментирующие бактерии, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, стафилококки). Вместе с тем, при сравнении данных (частота находок в процентах патогенных стафилококков и энтеробактерий), полученных с использованием продукции НПО "Диагностические Системы", ООО "ЦКФФ" и продукции Pliva Lachema Diagnostica, видно, что частота находок, практически одина-

кова, отклонения несущественны и статистически недостоверны. Следует отметить, что оптимизация бактериологической диагностики путем использования тест-наборов позволяет зарегистрировать определенные изменения в микробном пейзаже условно-патогенных микроорганизмов, выделяемых от детей с иммунодефицитами. Так, прослеживается тенденция увеличения частоты находок в исследуемом материале (мазки из зева и носа, моча, отделяемое конъюнктивы и др.) микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами и наличием гемолизина (в 2008 -2009 гг. и 6 месяцев 2010 г. 57-58-63% соответственно) из различных биотопов организма детей с иммунодефицитами, что является косвенным показателем дисбактериоза кишечника и требует дополнительного обследования ребенка.

Привлекает внимание увеличение частоты находок дрожжеподобных грибов рода *Candida* (табл. 4), особенно в ассоциациях с гноеродными кокками. Известно, что хронические процес-

сы, причиной которых являются микробные ассоциации, особенно гноеродные кокки с грибковым компонентом, с трудом поддаются лечению (9), поэтому использование идентификационных тест-наборов для достоверного и своевременного выявления формирующихся бактериально-грибковых ассоциаций, играет важную роль в лечении гнойно-воспалительных процессов и профилактике их хронизации. Полученные нами результаты свидетельствуют о достаточной эффективности использования идентификационных тест-систем, в том числе продукции

НПО "Диагностические системы" для проведения бактериологической диагностики, а по ее результатам - адекватной терапии каждого конкретного случая с учетом микробного компонента.

Таким образом, на основании выполненных исследований, можно сделать следующий вывод: Тест - наборы ООО НПО "Диагностические системы" ДС-ДИФ - ЭНТЕРО- 12, ДС-ДИФ-КОРИНЕ и ПБДС, не уступают по чувствительности и специфичности продукции Чехии Pliva Lachema Diagnostica и продукции ООО "Центр клинической фармакологии и фармакотерапии".

Таблица 3

Частота находок (в процентах) клинически значимых микроорганизмов при исследовании материала из различных биотопов обследованных детей на микрофлору с использованием диагностической продукции Lachema, НПО ДС и ЦКФФ

Годы	Биотоп, материал для исследования	Стафилококки				Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae		Прочие (стрептококки, энтерококки, неферментирующие г- бактерии; дрожжеподобные грибы рода Candida)	
		коагулаза+		коагулаза-					
		продукция				продукция		продукция	
		Lach	ДС	Lach	ДС	ЦКФФ	ДС	Lachema	ДС
2008	мазки из зева	44,8	н/с*	2,5	н/с	2,1	н/с	50,6	н/с
	мазки из носа	85,2	н/с	5,0	н/с	0	н/с	9,8	н/с
	моча	30,4	н/с	14,6	н/с	12,0	н/с	43,0	н/с
	мазки с конъюнктивы глаза	54,0	н/с	24,0	н/с	1,9	н/с	20,1	н/с
	отделяемое поверхностных ран, элементов поражений кожи	49,6	н/с	21,6	н/с	8,8	н/с	20,0	н/с
	материал наружных половых органов	45,8	н/с	6,9	н/с	7,0	н/с	40,3	н/с
2009	мазки из зева	42,2	42,3	0,6	0,7	6,7	6,5	50,5	50,5
	мазки из носа	78,6	79,8	0,7	0,7	12,6	12,4	8,1	7,1
	моча	34,9	34,6	3,7	4,1	6,8	6,7	54,6	54,6
	мазки с конъюнктивы глаза	50,5	50,7	22,0	21	1,9	2,0	25,6	26,3
	отделяемое поверхностных ран, элементов поражений кожи	57,0	53,0	8,5	8,4	2,0	2,0	32,5	36,4
	материал наружных половых органов	52,3	51,1	0	0	4,3	5,9	43,4	43
2010 (6 м.)	мазки из зева	49,1	49,0	1,3	1,2	7,5	8,4	42,2	41,4
	мазки из носа	59,5	56,3	1,0	1,1	2,0	3,4	37,5	39,2
	моча	11	10,4	0	0	17,0	18,4	72,0	71,2
	мазки с конъюнктивы глаза	50	50,0	23	23	4,0	3,9	23,0	23,1
	отделяемое поверхностных ран, элементов поражений кожи	47	45,1	9	9,1	12,0	11,2	32,0	34,6
	материал наружных половых органов	46	47,0	2	2,1	9,0	9,3	43,0	41,6

Примечание: * н/с - не ставили

Таблица 4

Частота находок (в процентах) клинически значимых микроорганизмов при исследовании материала из различных биотопов организма обследованных детей на микрофлору с использованием диагностической продукции Pliva La chema Diagnostica и ООО "ЦКФФ"

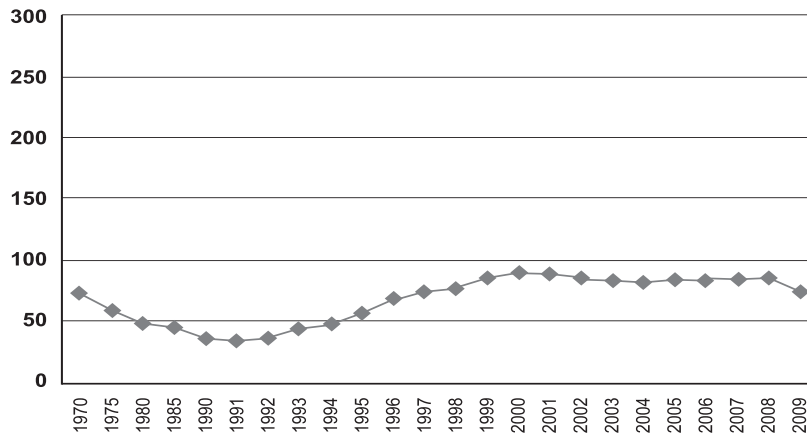
Годы	Биотоп, материал для исследования	Стафилококки		Стрептококки				Энтерококки	Нефермент-тирующие Г-бактерии (P. aeruginosa)	Дрожжеподобные грибы рода Candida	Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae
		коагулаза+	коагулаза-	S. pneumoniae	S. pyogenes (группа А)	Гемолитические (группы В, С)	Группы "Viridans"				
2008	мазки из зева	44,8	2,5	3,6	0,2	5,7	39,8	0,4	0,9	5,7	2,1
	мазки из носа	85,2	5,0	1,3	0,2	2,7	4,2	0,6	0	0,8	0
	моча	30,4	14,6	2,9	2,9	5,7	0	12,7	12,7	5,9	12
	мазки с конъюнктивы глаза	54	24	3,6	0	0	7,3	0	1,9	7,3	1,9
	отделяемое поверхностных ран, элементов поражений кожи	49,6	21,6	0,8	0	1,6	3,2	0	0	14,4	8,8
	материал наружных половых органов	45,8	6,9	0	0	1,7	1,7	18,9	0	18	7
2009	мазки из зева	42,2	0,5	3,1	0,2	0	30,2	6,7	2,0	8,6	6,5
	мазки из носа	78,2	0,6	2,8	0	0	11,5	4,3	0	1,2	1,4
	моча	31,5	3,1	3,1	0	10,5	0	23,9	6,2	15,7	6,0
	мазки с конъюнктивы глаза	50,5	20	5,5	0	0	0	11	0	11	2,0
	отделяемое поверхностных ран, элементов поражений кожи	57,4	8,5	0	1,4	5,7	1,4	1,4	6,5	15,7	2,0
	материал наружных половых органов	50,3	0	2,3	0	6,8	2,3	21,6	2,3	10,4	4,0
2010 (6 м.)	мазки из зева	49,1	1,3	4,3	0,4	5,7	23,9	1,2	1,3	5,3	7,5
	мазки из носа	59,5	1,0	3,9	0,5	4,0	20,3	1,1	0	4,7	2,0
	моча	11,0	0	0	1,5	9,9	0	29,7	10,1	20,8	17,0
	мазки с конъюнктивы глаза	50,0	23,0	0	0	2,4	11,0	0	1,6	8,0	4,0
	отделяемое поверхностных ран, элементов поражений кожи	47,0	9,0	0	1,2	5,1	5,9	0	2,1	17,7	12,0
	материал наружных половых органов	46,0	2,0	0	0	5,1	0	18,5	0	19,4	9,0

ЛИТЕРАТУРА

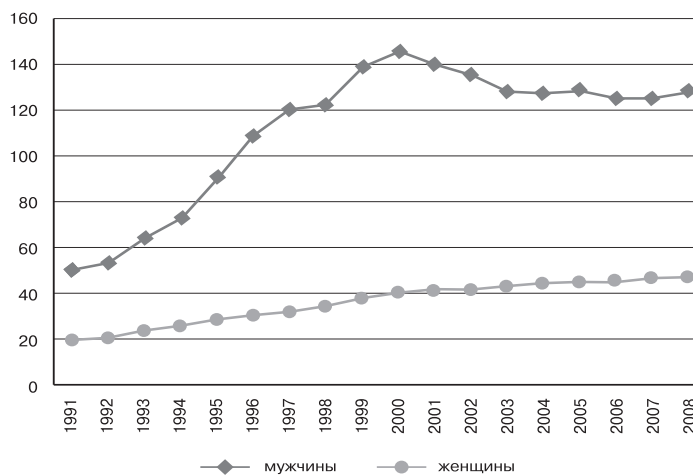
1. Определитель бактерий Берджи, М., Мир, 1997.
2. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г., Лукин С.А., Грудинина С.А. Практические аспекты современной клинической микробиологии, Москва, 2004
3. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления, Саратов, 1986.
4. Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. Возбудители оппортунистических инфекций - роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики, Клиническая лабораторная диагностика, №2, 1998, С. 24, 33-37.
5. Sabina J. von Mitius E., Lan S. Bergman R. Early child hood infections diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort stady, BMJ, 2001, v 322, P 390 - 395.
6. Лупан И. Н. Самарин О. И., Тетуревич А. Н., Попова А.А., Гайфулина А.Р. Инновационный подход к иммунотерапии часто болеющих детей, Вопросы диагностики в педиатрии, Т. 1, №3, 2009, С. 104- 107.
7. Резолюция XVI съезда педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии"
8. Вопросы современной педиатрии, 2009, Т. 8, №3, С 142 - 145 .
9. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минаян В.С., Тюркина С. И. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами, Вопросы современной педиатрии, 2009, Т.8, №6, С. 92 - 96.
10. Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н. В., Амадиева Л.Ф. Особенности терапии рецидивирующих бронхитов у часто болеющих детей с грибковой и бактериальной колонизацией носоглотки, Вопросы современной педиатрии, Т. 8, №6, С. 97 - 100.

Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

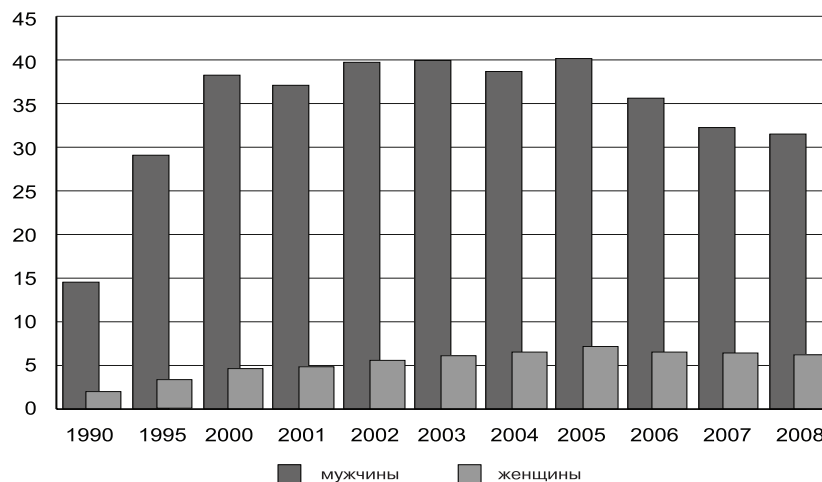
**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РФ ТУБЕРКУЛЕЗОМ,
С ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ В 1970-2009 гг. (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)***



**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН РФ АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ,
С ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ В 1991-2008 гг. (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)***



**СМЕРТНОСТЬ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН РФ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА,
В 1990, 1995, 2000-2008 гг. (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)***



*) Использованы материалы демографического еженедельника Демоскоп Weekly-№ 417-418 - 2010 г.

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь—декабрь 2010 г., Российская Федерация)

Наименование заболеваний	январь—декабрь 2010								январь—декабрь 2009				рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Брюшной тиф	49	0,03	3	0,01	2	0,01	44	0,03	5	0,02	3	0,01				5 сл.	-2 сл.
Другие сальмонеллезные инфекции	50726	35,73	22852	87,11	21568	102,9	49966	35,16	24131	90,34	22905	109,8	1,6%	-3,6%	-6,3%		
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	19131	13,48	10129	38,61	9346	44,59	17594	12,38	9430	35,30	8810	42,25	8,9%	9,4%	5,5%		
Другие острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	223303	157,3	176697	673,6	173171	826,3	196168	138,0	159141	595,8	156221	749,2	14,0%	13,1%	10,3%		
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	570551	401,9	333320	1270,7	316155	1508,5	481409	338,7	298823	1118,7	284638	1365,0	18,6%	13,6%	10,5%		
Острый паралитический полиомиелит	17	0,01	14	0,05	13	0,06	0	0,00	0	0,00	0	0,00	17 сл.	14 сл.	13 сл.		
из него ассоциированный с вакциной	5	0,00	5	0,02	5	0,02	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5 сл.	5 сл.	5 сл.		
Острые вялые параличи	335	0,24	333	1,27	331	1,58	340	0,24	340	1,27	340	1,63	-5 сл.	-7 сл.	-9 сл.		
Энтеровирусные инфекции	4154	2,93	3465	13,21	3226	15,39	6739	4,74	5843	21,87	5451	26,14	-38,3%	-39,6%	-41,1%		
из них энтеровирусный менингит	2043	1,44	1704	6,50	1540	7,35	4243	2,99	3732	13,97	3429	16,44	-2,1 раз	-2,2 раз	-2,2 раз		
Острые вирусные гепатиты всего	16311	11,49	3677	14,02	2909	13,88	18664	13,13	5503	20,60	4409	21,14	-12,5%	-32,0%	-34,4%		
из них: острый гепатит А	8943	6,30	3224	12,29	2585	12,33	10312	7,26	5010	18,76	4058	19,46	-13,2%	-34,5%	-36,6%		
острый гепатит В	3179	2,24	74	0,28	49	0,23	3844	2,70	79	0,30	54	0,26	-17,2%	-5 сл.	-5 сл.		
острый гепатит С	3029	2,13	152	0,58	90	0,43	3188	2,24	180	0,67	113	0,54	-4,9%	-14,0%	-20,8%		
Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные) всего	77355	54,49	1133	4,32	673	3,21	80122	56,38	1156	4,33	618	2,96	-3,3%	-0,2%	8,4%		
из них: хронический вирусный гепатит В	18828	13,26	353	1,35	204	0,97	20409	14,36	342	1,28	178	0,85	-7,6%	5,1%	14,0%		
хронический вирусный гепатит С	57035	40,18	740	2,82	441	2,10	57966	40,79	765	2,86	412	1,98	-1,5%	-1,5%	6,5%		
Носительство возбудителя вирусного гепатита В	36275	25,55	593	2,26	378	1,80	44511	31,32	767	2,87	465	2,23	-18,4%	-21,3%	-19,1%		
Дифтерия	9	0,01	3	0,01	3	0,01	14	0,01	2	0,01	2	0,01	-5 сл.	1 сл.	1 сл.		
Коклюш	4798	3,38	4637	17,68	4462	21,29	4066	2,86	3949	14,78	3825	18,34	18,1%	19,6%	16,1%		
Корь	127	0,09	56	0,21	54	0,26	101	0,07	29	0,11	28	0,13	25,9%	2,0 раз	1,9 раз		
Краснуха	555	0,39	219	0,83	180	0,86	1615	1,14	1240	4,64	1188	5,70	-2,9 раз	-5,6 раз	-6,6 раз		
Паротит эпидемический	506	0,36	262	1,00	235	1,12	926	0,65	522	1,95	450	2,16	-45,3%	-48,9%	-48,0%		
Менингококковая инфекция	1651	1,16	1153	4,40	1056	5,04	2058	1,45	1505	5,63	1396	6,69	-19,7%	-22,0%	-24,7%		
из нее генерализованные формы	1387	0,98	1012	3,86	955	4,56	1784	1,26	1373	5,14	1296	6,22	-22,2%	-24,9%	-26,7%		

Наименование заболеваний	январь—декабрь 2010								январь—декабрь 2009				рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Туляремия	115	0,08	14	0,05	11	0,05	57	0,04	13	0,05	10	0,05				2,0 раз	1 сл.
Сибирская язва	22	0,02	3	0,01	2	0,01	1	0,00	0	0,00	0	0,00	21 сл.	3 сл.	2 сл.		
Бруцеллез, впервые выявленный	432	0,30	36	0,14	23	0,11	406	0,29	37	0,14	28	0,13	6,5%	-1 сл.	-5 сл.		
Геморрагические лихорадки	5169	3,64	218	0,83	98	0,47	9192	6,47	351	1,31	152	0,73	-43,7%	-36,8%	-35,9%		
из них с почечным синдромом	4572	3,22	199	0,76	88	0,42	9063	6,38	343	1,28	150	0,72	-49,5%	-40,9%	-41,6%		
Клещевой вирусный энцефалит	3108	2,19	457	1,74	372	1,77	3721	2,62	539	2,02	431	2,07	-16,4%	-13,7%	-14,1%		
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	7063	4,98	610	2,33	538	2,57	9686	6,82	958	3,59	857	4,11	-27,0%	-35,2%	-37,5%		
Псевдотуберкулез	2298	1,62	1760	6,71	1630	7,78	2382	1,68	1763	6,60	1621	7,77	-3,4%	-3 сл.	9 сл.		
Лептоспироз	369	0,26	12	0,05	9	0,04	495	0,35	31	0,12	19	0,09	-25,4%	-2,5 раз	-2,1 раз		
Бешенство	17	0,01	1	0,00	1	0,00	11	0,01	0	0,00	0	0,00	6 сл.	1 сл.	1 сл.		
Риккетсиозы	1767	1,24	386	1,47	354	1,69	2047	1,44	485	1,82	442	2,12	-13,6%	-19,0%	-20,3%		
из них: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
болезнь Брилля	1	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,00	0	0,00	0	0,00	-1 сл.	-	-		
лихорадка Ку	190	0,13	16	0,06	13	0,06	124	0,09	7	0,03	2	0,01	1,5 раз	9 сл.	6,5 раз		
Педикулез	272688	192,1	57263	218,3	51955	247,9	288333	202,9	74407	278,6	68071	326,4	-5,3%	-21,6%	-24,1%		
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	99336	69,98	4804	18,31	3201	15,27	105530	74,26	4799	17,97	3024	14,50	-5,8%	5 сл.	5,3%		
в том числе туберкулез органов дыхания	95548	67,31	4329	16,50	2802	13,37	101742	71,59	4295	16,08	2608	12,51	-6,0%	2,6%	6,9%		
из них бациллярные формы	39702	27,97	457	1,74	117	0,56	43402	30,54	556	2,08	136	0,65	-8,4%	-16,3%	-14,4%		
Сифилис (впервые выявленный) все формы	61902	43,61	1709	6,51	516	2,46	73912	52,01	2506	9,38	756	3,63	-16,2%	-30,6%	-32,1%		
Гонококковая инфекция	59660	42,03	1702	6,49	208	0,99	67381	47,41	2015	7,54	235	1,13	-11,4%	-14,0%	-11,9%		
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека	14737	10,38	356	1,36	312	1,49	13995	9,85	397	1,49	344	1,65	5,4%	-8,7%	-9,8%		
Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)	34119	24,03	493	1,88	314	1,50	34992	24,62	703	2,63	419	2,01	-2,4%	-28,6%	-25,4%		
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации	28238271	19892,2	20341990	77545,9	18555442	88534,9	33298332	23430,6	22581190	84536,7	20129987	96534,3	-15,1%	-8,3%	-8,3%		
Грипп	27363	19,28	10119	38,57	8632	41,19	592290	416,8	282979	1059,4	238699	1144,7	-21,6 раз	-27,5 раз	-27,8 раз		
Малярия впервые выявленная	106	0,07	2	0,01	2	0,01	108	0,08	11	0,04	10	0,05	-2 сл.	-9 сл.	-8 сл.		
Трихинеллез	163	0,11	19	0,07	11	0,05	156	0,11	27	0,10	16	0,08	7 сл.	-8 сл.	-5 сл.		
Поствакцинальные осложнения	567	0,40	509	1,94	501	2,39	816	0,57	725	2,71	724	3,47	-30,4%	-28,5%	-31,1%		

* Использованы материалы ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора/ <http://www.fcgsen.ru>

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь 2011 г., Российская Федерация)

Наименование заболеваний	январь 2011								январь 2010				рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Брюшной тиф	1	0,00	0	0,00	0	0,00	5	0,00	0	0,00	0	0,00				-4 сл.	-
Другие сальмонеллезные инфекции	2716	1,91	1395	5,36	1325	6,24	2773	1,95	1429	5,45	1359	6,48	-2,0%	-1,6%	-3,8%		
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	977	0,69	488	1,88	460	2,17	1066	0,75	555	2,12	504	2,40	-8,3%	-11,3%	-10,0%		
Другие острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	18469	13,01	15342	58,97	15118	71,16	19574	13,79	16493	62,87	16206	77,32	-5,6%	-6,2%	-8,0%		
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	40185	28,32	25027	96,19	23966	112,8	46671	32,88	29711	113,3	28446	135,7	-13,9%	-15,1%	-16,9%		
Острый паралитический полиомиелит	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
из него ассоциированный с вакциной	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
Острые вялые параличи	5	0,00	5	0,02	5	0,02	5	0,00	5	0,02	5	0,02	-	-	-		
Энтеровирусные инфекции	62	0,04	47	0,18	44	0,21	65	0,05	55	0,21	52	0,25	-3 сл.	-8 сл.	-8 сл.		
из них энтеровирусный менингит	21	0,01	11	0,04	11	0,05	26	0,02	24	0,09	21	0,10	-5 сл.	-2,2 раз	-48,3%		
Острые вирусные гепатиты всего	1244	0,88	365	1,40	315	1,48	2124	1,50	339	1,29	218	1,04	-41,4%	8,6%	42,5%		
из них: острый гепатит А	680	0,48	342	1,31	302	1,42	1501	1,06	305	1,16	199	0,95	-2,2 раз	13,1%	1,5 раз		
острый гепатит В	236	0,17	2	0,01	1	0,00	295	0,21	3	0,01	1	0,00	-20,0%	-1 сл.	-		
острый гепатит С	256	0,18	6	0,02	1	0,00	240	0,17	14	0,05	7	0,03	6,7%	-8 сл.	-6 сл.		
Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные) всего	6132	4,32	85	0,33	51	0,24	5534	3,90	86	0,33	41	0,20	10,8%	-1 сл.	22,7%		
из них: хронический вирусный гепатит В	1538	1,08	26	0,10	16	0,08	1413	1,00	23	0,09	14	0,07	8,9%	3 сл.	2 сл.		
хронический вирусный гепатит С	4505	3,17	55	0,21	32	0,15	4027	2,84	60	0,23	25	0,12	11,9%	-5 сл.	7 сл.		
Носительство возбудителя вирусного гепатита В	2463	1,74	47	0,18	32	0,15	2851	2,01	41	0,16	31	0,15	-13,6%	6 сл.	1 сл.		
Дифтерия	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,00	1	0,00	1	0,00	-2 сл.	-1 сл.	-1 сл.		
Коклюш	630	0,44	608	2,34	585	2,75	302	0,21	297	1,13	291	1,39	2,1 раз	2,1 раз	2,0 раз		
Корь	16	0,01	3	0,01	3	0,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	16 сл.	3 сл.	3 сл.		
Краснуха	7	0,00	4	0,02	4	0,02	55	0,04	32	0,12	32	0,15	-48 сл.	-7,9 раз	-8,1 раз		
Паротит эпидемический	34	0,02	21	0,08	18	0,08	40	0,03	22	0,08	21	0,10	-6 сл.	-1 сл.	-3 сл.		
Менингококковая инфекция	176	0,12	121	0,47	110	0,52	166	0,12	107	0,41	99	0,47	6,1%	14,0%	9,6%		
из нее генерализованные формы	154	0,11	115	0,44	107	0,50	140	0,10	98	0,37	94	0,45	10,0%	18,3%	12,3%		

Наименование заболеваний	январь 2011								январь 2010				рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Туляремия	2	0,00	0	0,00	0	0,00	9	0,01	2	0,01	1	0,00				-7 сл.	-2 сл.
Сибирская язва	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
Бруцеллез, впервые выявленный	86	0,06	5	0,02	5	0,02	42	0,03	2	0,01	2	0,01	2,0 раз	3 сл.	3 сл.		
Геморрагические лихорадки	807	0,57	34	0,13	17	0,08	1665	1,17	60	0,22	29	0,14	-2,1 раз	-42,3%	-41,7%		
из них с почечным синдромом	806	0,57	34	0,13	17	0,08	1665	1,17	60	0,22	29	0,14	-2,1 раз	-42,3%	-41,7%		
Клещевой вирусный энцефалит	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00	-1 сл.	-	-		
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	119	0,08	4	0,02	4	0,02	86	0,06	3	0,01	1	0,00	38,5%	1 сл.	3 сл.		
Псевдотуберкулез	656	0,46	515	1,96	476	2,27	732	0,52	564	2,11	530	2,54	-10,3%	-7,0%	-10,6%		
Лептоспироз	41	0,03	3	0,01	3	0,01	47	0,03	4	0,01	3	0,01	-6 сл.	-1 сл.	-		
Бешенство	5	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00	4 сл.	-	-		
Риккетсиозы	12	0,01	0	0,00	0	0,00	12	0,01	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
из них: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
болезнь Брилля	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
лихорадка Ку	9	0,01	0	0,00	0	0,00	9	0,01	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
Педикулез	72360	50,97	15557	59,31	13968	66,65	77425	54,48	23482	87,91	21510	103,2	-6,4%	-32,5%	-35,4%		
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	23046	16,23	985	3,75	582	2,78	24405	17,17	1077	4,03	655	3,14	-5,5%	-6,9%	-11,6%		
в том числе туберкулез органов дыхания	22229	15,66	894	3,41	513	2,45	23569	16,58	959	3,59	561	2,69	-5,6%	-5,1%	-9,0%		
из них бациллярные формы	8505	5,99	90	0,34	14	0,07	9228	6,49	99	0,37	20	0,10	-7,7%	-9 сл.	-6 сл.		
Сифилис (впервые выявленный) все формы	16340	11,51	467	1,78	112	0,53	19455	13,69	655	2,45	156	0,75	-15,9%	-27,4%	-28,6%		
Гонококковая инфекция	14289	10,07	384	1,46	36	0,17	17109	12,04	544	2,04	68	0,33	-16,4%	-28,1%	-47,3%		
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека	3270	2,30	70	0,27	60	0,29	3155	2,22	78	0,29	63	0,30	3,8%	-8 сл.	-3 сл.		
Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)	7814	5,50	119	0,45	71	0,34	7967	5,61	174	0,65	85	0,41	-1,8%	-30,4%	-16,9%		
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации	8903083	6271,7	6284260	23956,3	5686549	27132,6	9775633	6878,7	6472107	24229,5	5739840	27525,7	-8,8%	-1,1%	-1,4%		
Грипп	23174	16,32	8204	31,27	7007	33,43	244069	171,7	109847	411,2	94192	451,7	-10,5 раз	-13,1 раз	-13,5 раз		
Малярия впервые выявленная	16	0,01	1	0,00	1	0,00	30	0,02	2	0,01	2	0,01	-46,6%	-1 сл.	-1 сл.		
Трихинеллез	41	0,03	5	0,02	2	0,01	32	0,02	7	0,03	4	0,02	9 сл.	-2 сл.	-2 сл.		
Поствакцинальные осложнения	119	0,08	108	0,41	107	0,51	181	0,13	166	0,62	165	0,79	-34,2%	-33,8%	-35,5%		

* Используются материалы ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора/ <http://www.fcgsen.ru>

Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году»*

Социально обусловленные инфекции. Туберкулез.

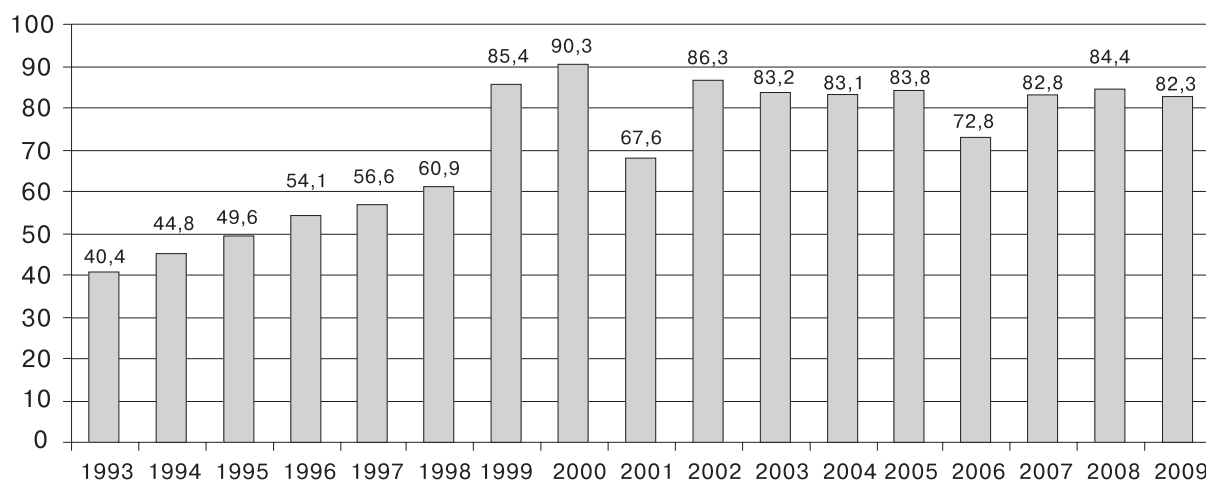


Рис. 1 Заболеваемость населения РФ туберкулезом в 1993-2009 гг (на 100 тыс. населения).

В Российской Федерации отмечается неблагоприятная ситуация по заболеваемости населения туберкулезом.

По данным формы № 2 федерального государственного статистического наблюдения в 2009 г. в России зарегистрировано 116 816 случаев впервые выявленного активного туберкулеза (в 2008 г. - 120 021 случай). Показатель заболеваемости туберкулезом составил 82,29 на 100 тыс. населения (в 2008 г. - 84,45) и в 2,5 раза превысил уровень заболеваемости населения туберкулезом до начала ее роста в 1989 г. (33,0 на 100 тыс. населения).

Показатель заболеваемости туберкулезом сельского населения, как и в предыдущие годы, выше - 88,42 на 100 тыс. сельских жителей.

Учитывая экономическую нестабильность, на ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост заболеваемости этой инфекцией.

Одним из факторов, оказывающим влияние на рост заболеваемости туберкулезом среди населения, является неблагоприятное состояние животноводческих хозяйств по этой инфекции и увеличение поголовья крупного рогатого скота в частном секторе. В условиях индивидуальных животноводческих хозяйств затруднен контроль за состоянием здоровья, перемещением животных и животноводческой продукции, за торговлей продуктами животноводства (особенно мясом и молоком), что может способствовать инфицированию населения и распространению заболевания.

Наиболее высокие показатели заболеваемости, как и в предыдущие годы, регистрируются в Дальневосточном (145,3), Сибирском (129,2), Уральском (98,97) федеральных округах. В тринадцати субъектах Российской Федерации показатель заболеваемости в 1,5 и более раза превышает средний по стране: Кемеровской (147,1), Курганской (133,7), Иркутской (133,6), Новосибирской (133,0), Омской (130,8), Амурской (124,9) областях, Республиках Тыва (230,2), Бурятия (168,4), Алтай (121,5), Приморском

(207,9), Хабаровском (143,4), Алтайском (129,8) краях, Еврейской автономной области (169,3).

В 2009 г. заболело активным впервые выявленным туберкулезом 3 082 ребенка в возрасте до 14 лет (2008 г. - 3 155 детей), показатель заболеваемости детского населения в среднем по стране составил 14,71 на 100 тыс. данной возрастной группы, (2008 г. - 15,13). В Камчатском - 75,08 (40 детей), Приморском - 37,94 (109 детей) краях, Магаданской - 66,17 (17 детей), Кемеровской - 48,88 (210 детей) областях, в Республике Алтай - 38,77 (18 детей), Республике Тыва - 32,17 (27 детей). Среди детей в возрасте до года заболеваемость составляет 6,24 на 100 тыс. данной возрастной группы, у детей 1-2 лет - 14,48 на 100 тыс., 3-6 лет - 20,46. Эти данные свидетельствуют о значительном резервуаре инфекции среди населения.

Среди всех впервые выявленных больных активным туберкулезом больные с бациллярными формами в 2009 г. составили 43,5 %. Всего зарегистрировано 49 218 случаев заболевания с бактериовыделением, показатель - 34,67 на 100 тыс. населения.

Показатель смертности населения России от туберкулеза в 2009 г. остался высоким и составил 2,79 на 100 тыс. населения (3 966 сл.), что ниже, чем в предыдущем году, на 10,2 % (показатель в 2008 г. - 3,11; 4 413 случаев). Это свидетельствует о недостатках в организации и проведении ранней диагностики туберкулеза, позднем выявлении больных, что способствует распространению инфекции.

Охват вакцинацией против туберкулеза новорожденных в декретированные сроки составил в 2009 г. 96,1 % (1 631 897 чел.), в 2008 г. 98,2 % (1 564 588 чел.).

В недостаточном объеме осуществляется работа по раннему выявлению заболевания туберкулезом среди детей и подростков, что отчасти связано с перебоями в работе по закупке и поставке туберкулина.

Профилактические и противоэпидемические меропр-

* Использованы материалы Гос. доклада, подготовленного Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, и Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора М., 2010, с. 336 - 342.

ятия в очагах туберкулезной инфекции проводятся в недостаточном объеме.

По данным формы № 27 "Сведения о дезинфекционной деятельности" в 2009 г. заключительная дезинфекция в очагах туберкулеза была проведена в 93,8 % очагов, с применением камерного метода - в 71,7 % очагов.

Наиболее низкий охват заключительной дезинфекцией с применением камерного метода в очагах туберкулеза отмечен в Ханты-Мансийском (4,6 %), Чукотском (5,9 %) автономных округах, Ставропольском крае (9,0 %), Ивановской области (15,9 %), Удмуртской Республике (19,2 %), Курской (25,1 %), Костромской (27,9 %), Московской (29,0 %), Томской (30,0 %) областях, Ямало-Ненецком автономном округе (31,4 %), Иркутской (31,9 %), Смоленской (32,0 %) областях, Карачаево-Черкесской Республике (33,7 %), Камчатском крае (35,9 %), Рязанской (37,1 %), Саратовской (37,3 %), Пензенской (45,5 %) областях, Республике Тыва (51,8 %), Алтайском крае (51,9 %).

В связи с имеющимся дефицитом и износом передвижных дезинфекционных установок камерная дезинфекция в

очагах туберкулеза вообще не проводится во Владимирской области.

В большей части медицинских учреждений фтизиатрического профиля сохраняются условия для возможного перекрестного инфицирования пациентов, инфицирования персонала, распространения инфекции за пределы стационара.

Основными задачами по снижению заболеваемости туберкулезом в России на современном этапе являются: финансирование программ по улучшению материальной базы фтизиатрической службы, разработка и финансирование программ по предотвращению заболевания туберкулезом работников фтизиатрической службы; решение кадровых проблем фтизиатрической службы; бесперебойная поставка противотуберкулезных и других лекарственных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний у туберкулезных больных, совершенствование профилактической работы в очагах туберкулезной инфекции и мероприятий по раннему выявлению заболевания среди населения.

Сифилис

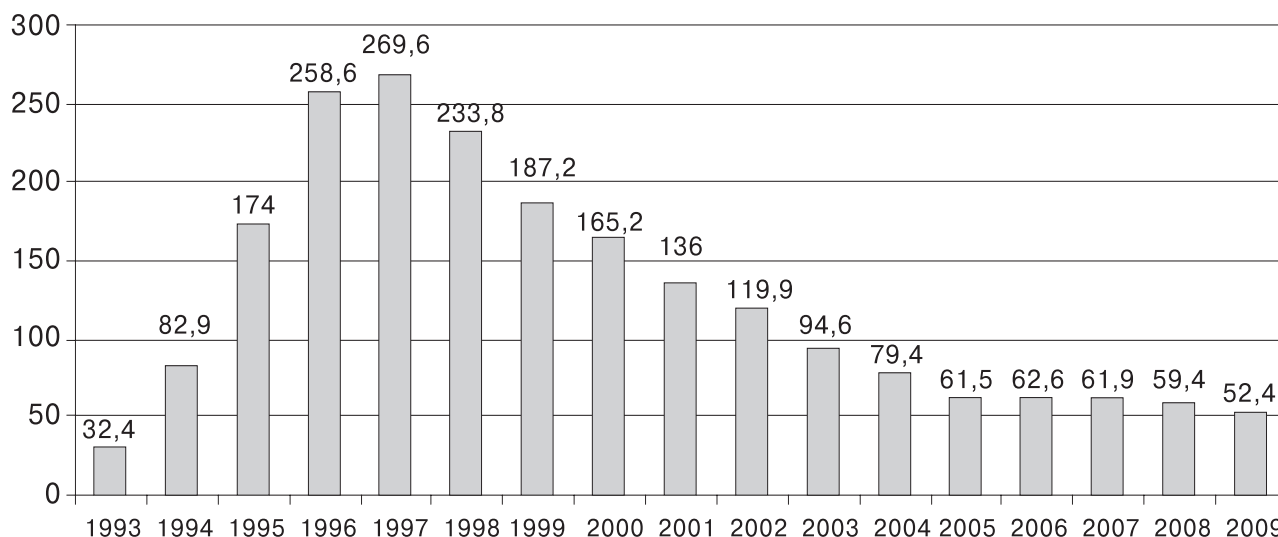


Рис.2. Заболеваемость населения РФ сифилисом в 1993-2009 гг (на 100 тыс. населения).

Заболеваемость сифилисом в последние пять лет имеет тенденцию к снижению.

В 2009 г. в Российской Федерации зарегистрировано 74 337 случаев, показатель на 100 тыс. населения - 52,37, в т. ч. у детей до 17 лет - 2 467 случаев, показатель - 9,40.

По сравнению с 2008 г. отмечается снижение заболеваемости на 12,0 %, в т. ч. у детей - на 19,4 %. В эпидпроцесс вовлечены дети всех возрастов, в т. ч.: среди детей до 1 года зарегистрировано 173 сл., показатель 10,48, от года до двух лет - 90 сл., показатель 3,02, от трех до шести лет - 86 сл., показатель 1,51. В возрастной структуре заболевших дети составляют 3,31%. Среди заболевших детей зарегистрирован 1 случай с летальным исходом. В общей структуре заболевших городские жители составляют 71,8 %.

Самые высокие показатели заболеваемости сифилисом зарегистрированы в Республике Тыва - 356,5 (1 115 сл.), Еврейской автономной области - 166,6 (309 сл.), Республике Хакасия - 156,6 (842 сл.), Амурской области - 150,7 (1 307 сл.), Республике Алтай - 123,9 (258 сл.), Республике Бурятия - 114,0 (1 095 сл.).

Среди детей высокие показатели заболеваемости отмечаются в Республике Тыва - 61,0 (63 сл.), Еврейской автономной области - 48,51 (19 сл.), Чукотском автономном округе - 40,11 (5 сл.), Амурской области - 35,66 (64 сл.), Республике Хакасия - 31,37 (35 сл.), Забайкальском крае - 30,67 (81 сл.).

Заболевания сифилисом регистрируются во всех субъектах Российской Федерации.

Гонорея

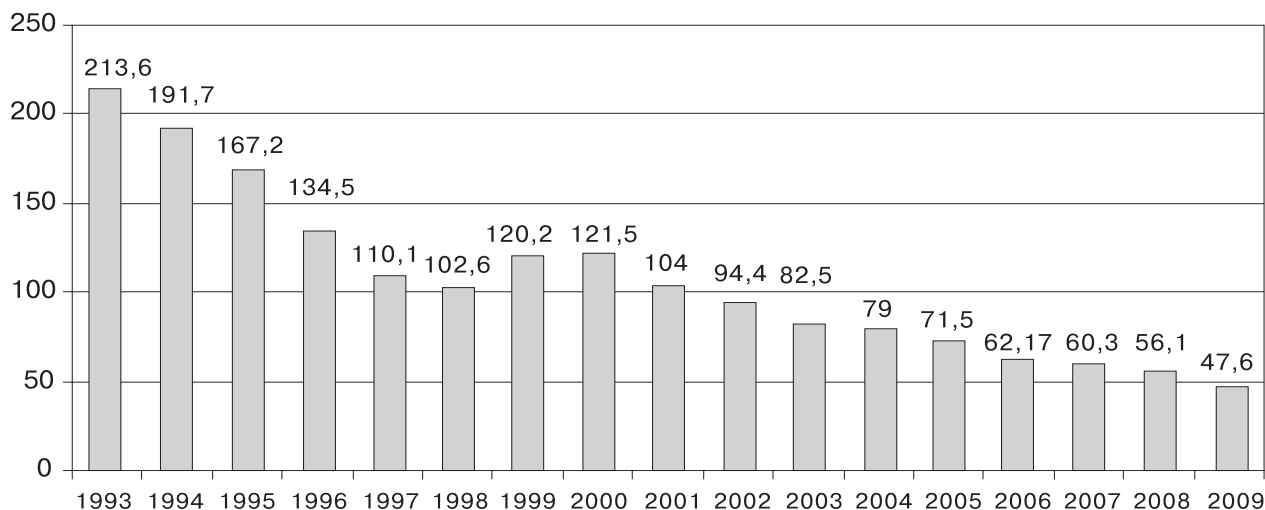


Рис.3. Заболеваемость населения РФ гонореей в 1993-2009 гг (на 100 тыс. населения).

Заболеваемость гонореей продолжает снижаться. В 2009 г. заболеваемость по сравнению с 2008 г. снизилась на 15 %, в т. ч. среди детей - на 27,5 %. За отчетный год зарегистрировано 67 633 случая, показатель на 100 тыс. населения - 47,64, в т. ч. у детей до 17 лет - 2 105 сл., показатель 8,02. В эпидпроцесс вовлечены дети всех возрастов, которые в структуре заболевших составляют 3,1 %. Среди заболевших городские жители составляют 83%.

Самая высокая заболеваемость гонореей зарегистрирована в Республике Тыва - 209,4 (655 сл.), в т. ч. дети - 31,95 (33 сл.), Чукотском автономном округе - 194,4 (97 сл.), в т. ч. среди детей - 56,15 (7 сл.), Республике Бурятия - 135,6 (186 сл.), в т. ч. дети - 16,80 (38 сл.), Еврейской авто-

номной области - 100,3 (278 сл.), в т. ч. среди детей - 33,19 (13 сл.), Республике Хакасия - 115,3 (620 сл.), в т. ч. дети - 15,24 (17 сл.), Удмуртской Республике - 112,5 (1722 сл.), в т. ч. дети - 31,84 (98 сл.), Хабаровском крае - 106,7 (1 497 сл.), дети - 27,01 (70 сл.).

Заболевания гонореей регистрируются во всех субъектах Российской Федерации. Высокому уровню заболеваемости венерическими болезнями способствуют бесконтрольная пропаганда коммерческих сексуальных услуг, недостаточная работа по нравственному и половому воспитанию детей и подростков, неэффективная работа по активному выявлению больных и контактных с ними лиц.

ВИЧ-инфекция

В Российской Федерации по данным на 31.12.2009 зарегистрировано 529 353 ВИЧ-инфицированных, из них 4 568 детей в возрасте до 15 лет. Умерло по разным причинам 73 959 ВИЧ-инфицированных, в т. ч. за 2009 г. -

13 990 ВИЧ-инфицированных.

В 2009 г. выявлено 57 911 новых случаев ВИЧ-инфекции, что на 7,3 % больше по сравнению с 2008 г., показатель пораженности составил 340,3 на 100 тыс. населения.

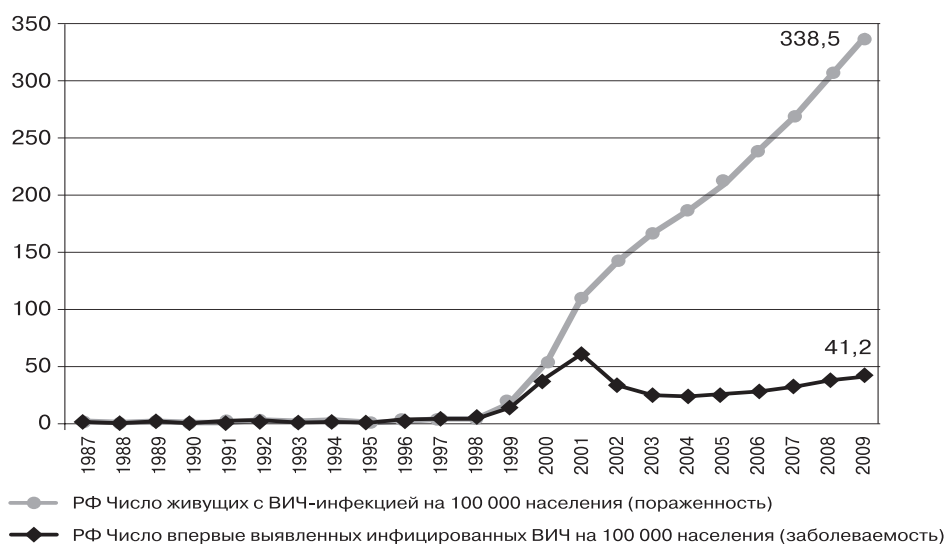


Рис.4. Пораженность и заболеваемость ВИЧ-инфекцией.

Наиболее высокие показатели имеют место в промышленно развитых регионах с более высоким уровнем доходов населения: в Самарской - 1 183,2; Иркутской - 1 058,6; Ленинградской - 972,5; Оренбургской - 959,7; Свердловской - 890,8; Челябинской - 622,9; Ульяновской - 631,9; Кемеровской - 557,3; Калининградской - 498,3; Тверской - 470,1; Московской - 465,2 областях и г. Санкт-Петербург - 894,9.

Практически вся эпидемия сосредоточена в максимальной активной части населения. Свыше 82 % ВИЧ-инфицированных составляют лица в возрасте от 20 до 40 лет.

Вместе с тем, доля ВИЧ-инфицированных, выявленных в возрасте 15-20 лет снизилась с 24,7 в 2000 г. до 2,9 % в 2009 г., что косвенным образом свидетельствует об эффективности профилактической работы, проводимой совместно учреждениями здравоохранения и образования.

В последние годы сохраняется тенденция увеличения случаев инфицирования в возрасте 30-40 лет с 9 в 2000 г.

до 36,9 % в 2009 г.

Ведущим путем распространения ВИЧ-инфекции продолжает оставаться парентеральное употребление наркотиков - 62 % в среднем по стране.

Вместе с тем, в последнее время прослеживается отчетливая тенденция увеличения полового пути распространения ВИЧ-инфекции. Возрастает удельный вес новых случаев ВИЧ-инфекции среди женщин, при этом в возрастных группах 15-19 лет и 20-24 года уже отмечено превышение случаев инфицирования среди женщин по сравнению с мужчинами, соответственно увеличивается доля ВИЧ-инфицированных женщин, нуждающихся в антиретровирусной терапии. Среди получающих лечение доля женщин возросла с 31,3 в 2007 г. до 38,9 % в 2009 г.

В целях противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в рамках приоритетного национального проекта в 2009 г. проведено 25 523 789 обследований на ВИЧ.

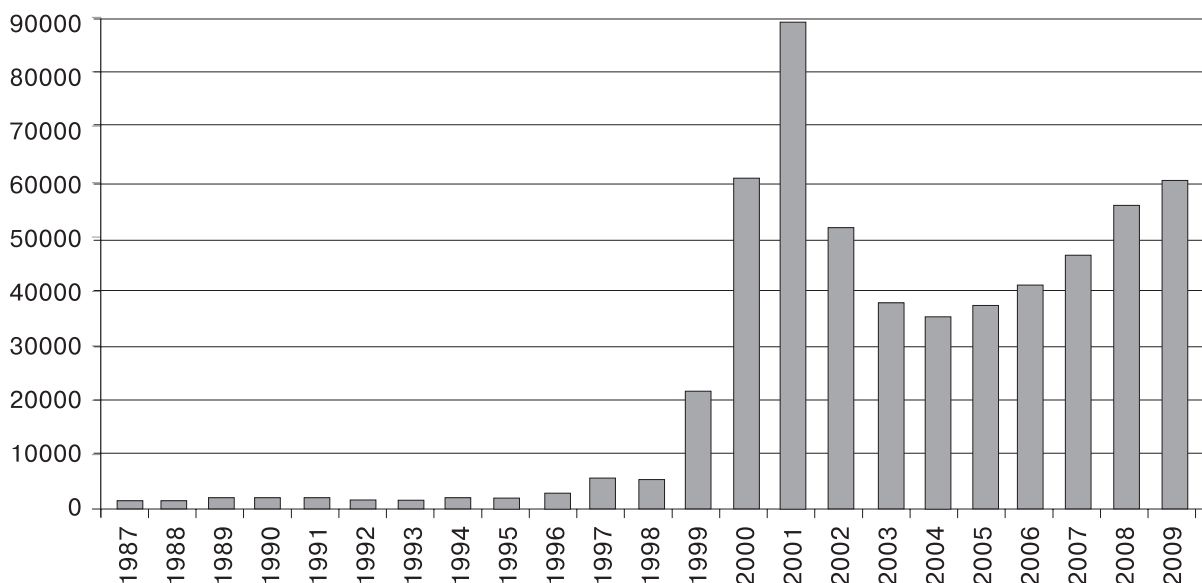


Рис. 5. Количество новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции у граждан России.

В целях профилактики передачи вируса ВИЧ от матери ребенку в 2009 г. получили АРВ-препараты 9 380 инфицированных беременных женщин или 95,4 % завершивших беременность родами. Из них полный трехэтапный курс профилактики прошли 86,6 % матерей (было запланировано 85 %).

Охват детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, химиопрофилактикой составил 98,7 %. В результате проводимой работы доля детей, инфицированных ВИЧ при перинатальных контактах, ежегодно снижается.

Лечение антиретровирусными препаратами за 12 месяцев 2009 г. получали 56 075 ВИЧ-инфицированных, нуждающихся в терапии, что составило 107,7 % от запланированного. Следует отметить, что доступность антиретровирусной терапии является одним из ключевых факторов, способствующих адаптации ВИЧ-инфицированных к полноценной жизни в обществе и формированию у них социальной ответственности.

Особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в стране в 2009 г. являлось увеличение числа тяжелых больных ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в антиретровирусной терапии. Это об-

условлено резким подъемом заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2000-2001 гг. в среде потребителей инъекционных наркотиков, которые в последнее время обращаются за медицинской помощью, находясь уже на поздних стадиях заболевания.

В 2009 г. среди летальных исходов ВИЧ-инфицированных 38 % приходится на СПИД.

Основная часть смертей инфицированных ВИЧ связана с такими обстоятельствами, как передозировки наркотиков, суициды, иные заболевания, несчастные случаи. Летальность среди ВИЧ-инфицированных снизилась с 3,4 в 2008 г. до 3 % в 2009 г. По расчетным данным при отсутствии программы лечения летальность должна была составить 5-6 %, следовательно, благодаря реализации ПНП, она снизилась в два раза.

Основным СПИД-индикаторным заболеванием в России продолжает оставаться туберкулез, который был диагностирован в 2009 г. у 33,8 % (9 160) ВИЧ-инфицированных.

Туберкулез является основной причиной летальных исходов. Из общего числа летальных исходов, не связанных

с ВИЧ-инфекцией, туберкулез составил в 2007 г. - 12, в 2009 г. - 15,9 %.

В то же время среди причин смерти, связанных с инфекцией ВИЧ, туберкулез, как вторичное заболевание, составил в 2007 г. - 64,2, в 2009 г. - 61,0 %, при этом отмечается снижение доли туберкулеза легких с 40,5 в 2007 г. до 30,9 % в 2009 г. и увеличение доли генерализованного туберкулеза до 30,1 % в 2009 г.

Низкий охват обследованиями на туберкулез зарегистрирован в Иркутской области - 20 %, г. Москва - 21,6 %, Республике Ингушетия - 33 %, Новосибирской области, г. Санкт-Петербург, Республике Татарстан - 50 %, Республике Адыгея - 51 %, Республике Северная Осетия-Алания, Ханты-Мансийском автономном округе - 63 %, Рязанской области - 67,7 %.

Основным инструментом противодействия распространению ВИЧ-инфекции как среди уязвимых групп, так и среди общей популяции населения остаются профилактические программы. В рамках приоритетного национально-

го проекта профилактические мероприятия в 2009 г. осуществлялись по четырем направлениям:

1. Информирование и обучение населения средствам и методам профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С. Информационная кампания с использованием всех средств массовых коммуникаций, включая федеральные и региональные TV, региональные радиостанции, наружную рекламу и Интернет.

2. Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку.

3. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий среди групп населения, уязвимых к ВИЧ-инфекции.

4. Комплекс мероприятий по профилактике ВИЧ-инфекции среди специальных групп населения.

Проведенные исследования по оценке эффективности профилактических программ свидетельствуют о повышении информированности их участников и формировании мотивации на изменение рискованного поведения в отношении ВИЧ/СПИДа.

Современные подходы к лабораторной диагностике туберкулеза

1/481 Современные тенденции и возможности микробиологической диагностики туберкулеза

Л.Н. Черноусова

ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва

Русский медицинский журнал, 2002, (10), 16: С.697-700

В настоящее время лабораторная диагностика занимает ведущее место в выявлении многих инфекционных заболеваний. Подтверждение диагноза туберкулеза основывается на результатах микробиологических анализов при выделении из биологического материала возбудителя - микобактерий туберкулеза. Современная микробиологическая диагностика туберкулеза состоит из нескольких основных групп анализов, направленных на выявление

возбудителя, определение лекарственной чувствительности и типирование микобактерий.

Обнаружение возбудителя

Обнаружение возбудителя начинается с наиболее простых и быстрых бактериоскопических методов с использованием светового микроскопа с окраской по Циль-Нильсену и люминесцентного с окраской флюорохромами. Преимущество бактериоскопии в скорости получения результата. Однако возможности ее ограничены из-за низкой чувствительности. Этот метод является наиболее экономичным и рекомендован ВОЗ в качестве основного для выявления заразных больных (табл. 1).

Таблица 1

Методы выявления микобактерий туберкулеза

Микробиологические	БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКИЕ
	- с окраской по Циль-Нильсену - окраска флюорохромами
Биологические	КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ
	- посевы на плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена, Финна II, Мордовского и др.) - посевы на жидкие питательные среды с автоматизированным учетом роста типа ВАСТЕК
Молекулярно-генетические	Заражение животных (морские свинки)
	Полимеразная цепная реакция (ПЦР) Лигазная цепная реакция (ЛЦР)

При антибактериальной терапии обнаружение микобактерий туберкулеза имеет прогностическое значение. Поэтому бактериовыделение оценивается количественно. Золотым стандартом выявления микобактерий признаны культуральные исследования. Для посева патологического материала используют яичные среды: Левенштейна-Йенсена, среду Финна II, Мордовского и др. Количество микобактерий (или колоний в пробирке при культуральном методе исследования) в процессе химиотерапии является ориентировочным показателем ее эффективности или косвенным свидетельством развития устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам.

Для повышения процента выделения микобактерий посевы патологического материала проводят на несколько сред, в том числе и на жидкие в автоматизированных системах учета роста типа ВАСТЕК, что позволяет удовлетворить все культуральные потребности возбудителя. По-

севы инкубируют до двух с половиной месяцев. При отсутствии роста к этому времени посев считается отрицательным. Наиболее чувствительным способом обнаружения микобактерий туберкулеза считается метод биологической пробы - заражение диагностическим материалом высокочувствительных к туберкулезу морских свинок. Развитие молекулярной биологии позволило значительно повысить эффективность обнаружения микобактерий. Базовым методом молекулярно-генетических исследований является полимеразная цепная реакция (ПЦР), направленная на выявление ДНК микобактерий в диагностическом материале. ПЦР дает экспоненциальное увеличение специфического участка ДНК возбудителя: 20 циклов ПЦР приводят к увеличению исходной ДНК в 1 миллион раз, что позволяет визуализировать результаты методом электрофореза в агарозном геле.

Роль молекулярной диагностики в клинической практике повышается, поскольку увеличивается число больных

со скудным бактериовыделением. Однако при постановке диагноза результаты ПЦР являются дополнительными и должны сопоставляться с данными клинического обследования, рентгенографии, микроскопии мазка, посева и даже ответа на специфическое лечение.

Интереснейшая область исследования, которая открывается благодаря ПЦР-диагностике, изучение латентной инфекции *M. tuberculosis*. По современной концепции туберкулезной инфекции, из 100 человек, контактирующих с *M. tuberculosis*, 90 могут быть инфицированы, но только у 10 развивается активная болезнь. У остальных 90% инфекция будет оставаться латентной из-за противотуберкулезного иммунитета. Положительные ответы ПЦР при отрицательных результатах посевов патологического материала отмечаются у 55% лиц, подвергавшихся бытовым контактам с *M. tuberculosis*, и у 80% лиц, у которых тубер-

кулез протекал без рентгенографических проявлений. Проведение ПЦР-исследований у пациентов из групп риска выявляло больных с отрицательными результатами микроскопии и посевов, но с субклинической инфекцией *M. tuberculosis*. Подобные результаты были получены и в наших исследованиях (Черноусова Л.Н., 2000).

Определение лекарственной устойчивости микобактерий

Для определения лекарственной устойчивости микобактерий используется несколько групп методов (табл. 2). По приказу № 558 МЗ РФ от 1978 г. в бактериологических лабораториях России используется метод абсолютных концентраций. В лаборатории ЦНИИТ РАМН внедрен ускоренный метод по тестированию нитратредуктазной активности микобактерий с помощью реактива Грисса.

Таблица 2

Методы определения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*

Микробиологические	<p>На плотной среде Левенштейна-Йенсена Абсолютных концентраций - по росту - по нитратредуктазной активности</p> <p>Пропорций На жидких питательных средах с автоматизированным учетом роста</p>
Биологические	LRP (Luciferase-Reporter Phage) - по свечению резистентных микобактерий в присутствии генетически измененных бактериофагов, несущих ген люциферазы
Молекулярно-генетические, основанные на ПЦР	<p>Секвенирование КПОФ (по конформационному полиморфизму одностранных фрагментов ДНК) Алель-специфическая ПЦР С последующей множественной обратной гибридизацией - INNO-Lipa - микрочипы</p>

В крупных противотуберкулезных центрах используются методы определения лекарственной устойчивости в жидких средах с автоматизированной радиометрической и флуоресцентной системой учета роста микобактерий типа ВАСТЕК, позволяющие сокращать срок анализа до 14 дней.

В последнее время разрабатываются новые методы оценки лекарственной устойчивости на уровне генотипа. Работа по изучению молекулярных механизмов резистентности показала наличие у микобактерий генов, связанных с устойчивостью к различным препаратам: к изониазиду гены *katG*, *inhA*, *kasA*, к рифампицину *rpoB*, к стрептомицину *rpsL* и *16S rRNA*, к этамбутолу *emb1*, к фторхинолонам *gyrA* и т.д.

Широкомасштабные исследования по изучению спектра мутаций в геноме устойчивых микобактерий показали, что наиболее распространенными были мутации в 531, 526 и 516 кодонах *rpoB* гена, устойчивость к изониазиду характеризовалась мутациями в 315 кодоне *katG* гена. В целом спектр мутаций не отличался от выявленных исследователями в разных регионах мира (Генерозов Э.В., 2000).

Доступность данных по молекулярной основе лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам дала возможность разработки новых, основанных на ПЦР, методов, представленных в табл. 2. Наши работы,

проведенные совместно с Институтом физикохимической медицины МЗ РФ и Институтом молекулярной биологии РАН, продемонстрировали перспективность использования молекулярно-генетических методов для быстрого определения лекарственной устойчивости (Альтшуллер М.Л. 1999; Генерозов Э.В., 1999; Михайлович В.М., 2001). Наибольшие надежды по совершенствованию методов для определения лекарственной устойчивости микобактерий связаны с развитием микрочиповой технологии, позволяющей определять устойчивость одновременно к нескольким противотуберкулезным препаратам микобактерий непосредственно из диагностического материала в течение 2 дней.

Типирование микобактерий

Комплекс методов имеется и для типирования микобактерий, когда используются традиционные культуральные и биохимические методы, биологические, а также молекулярно-генетические.

На основе молекулярно-генетического типирования микобактерий интенсивно развивается область молекулярно-эпидемиологических исследований, в которой по генотипу микобактерии выявляются очаги и прослеживаются пути распространения туберкулезной инфекции (Черноусова Л.Н. и др., 2001)

В заключение необходимо подчеркнуть, что в настоя-

щее время имеется научный потенциал для совершенствования бактериологических исследований, а благодаря успехам молекулярной биологии существует возможность значительного сокращения сроков выявления микобактерий, определения лекарственной устойчивости и контроля за эффективностью химиотерапии.

2/482 Лабораторная диагностика туберкулеза. Обзор.

Laboratory diagnosis of tuberculosis.

M. Patel, A. Joshi, U. Padigel

Surat, Gujarat, India

Clinical laboratory international (CLI-online.com), 2009

Туберкулез продолжает оставаться одной из ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний в современном мире, несмотря на доступность эффективной терапии и предпринимаемые меры профилактики. Тем не менее, надежная ранняя диагностика туберкулеза имеет решающее значение для определения надлежащего лечения и принятия эффективных мер борьбы с этим заболеванием. Диагностика туберкулеза должна включать тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, рентгенографию грудной клетки, а также постановку внутрикожной туберкулиновой пробы. Такие методы, как микробиологическое исследование образцов мокроты (или других клинических материалов), различные серологические тесты, недавно созданные NAT-тесты облегчают диагностику. В приведенном обзоре освещаются различные доступные в настоящее время методы лабораторной диагностики туберкулеза.

Микробиологический контроль

Микробиологические методы, облегчающие диагностику, включают подготовку и окрашивание мазков исследуемого материала (мокрота, бронхиальный секрет, промывные воды бронхов и т.д.) по Циль-Нильсену и проведение бактериоскопии на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). Преимуществами данного метода являются его простота, доступность и быстрое получение результатов исследования. Он является оптимальным при проведении мониторинга эффективности лечения по стратегии DOTS (амбулаторная терапия под непосредственным наблюдением специалистов - Directly Observed Treatment), когда материал на наличие КУМ исследуют до начала антибактериальной терапии. Бактериоскопия мазка имеет большое значение не только для диагностики и прогноза, но и позволяет оценить эпидситуацию по туберкулезу (особенно в районах с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой). Шкала, рекомендованная Национальной программой по борьбе с туберкулезом (НПТ), выглядит следующим образом:

«3+» – более 10 КУМ в поле зрения

«2+» – от 1 до 10 КУМ в поле зрения

«1+» – от 10 до 99 КУМ в 100 полях зрения

«Слабоположительный» – от 1 до 9 КУМ в 100 полях зрения

«Отрицательный» – отсутствие КУМ.

Для того чтобы обнаружить 1-3 микроорганизма в 300 полях зрения, концентрация бактерий должна быть 5 000-10 000 в мл мокроты; метод требует наличия квалифицированного персонала. Данный метод имеет ограничения при исследовании олигобациллярного диагностического

материала от больных, выделяющих малое количество микобактерий, а также для диагностики внелегочного туберкулеза, и не позволяет дифференцировать *M. tuberculosis* от нетуберкулезных (атипичных) микобактерий. В целом его чувствительность при исследовании отдельных мазков составляет 40-60%, но может быть увеличена при использовании флюорохрома в качестве красителя (при люминесцентной микроскопии); *M. tuberculosis* становятся хорошо видны в препаратах при использовании объективов с меньшим увеличением. Недостатком этого метода является высокая стоимость микроскопов и реагентов, а также потребность в квалифицированном персонале. Отрицательный результат анализа не исключает возможности наличия инфекции.

Культуральный метод

Культуральный метод исследования *M. tuberculosis* остается «золотым стандартом» диагностики, обладает большой чувствительностью, дает возможность получить чистую культуру микобактерий, идентифицировать ее, а также определить чувствительность к антибиотикам. Мокрота, аспирационная жидкость и спинномозговая жидкость (СМЖ) являются основными биосубстратами для выделения *M. tuberculosis* на основных плотных или жидких питательных средах. Из плотных питательных сред применяются среда Левенштейна-Йенсена и селективные среды Миддлбука 7Н10, 7Н11. Культивирование микобактерий на среде Левенштейна-Йенсена является простым и экономичным методом диагностики, но требует более длительной инкубации в течение 3-4 недель, а при определении чувствительности к антибиотикам этот период увеличивается еще на 3-4 недели. Кроме того, успех исследований во многом зависит от дезинфекции технических средств, чистоты и качества реагентов (для исключения контаминации), метода центрифугирования, применяемых для обработки образцов биологического материала перед посевом их на питательные среды. Использование жидких питательных сред Миддлбука позволяет сократить время анализа, однако необходим специальный углекислотный инкубатор и антибиотики. Использование приборов со специальными флаконами, содержащими питательные среды и нейтрализующие антибиотики, позволяет обнаружить *M. tuberculosis* и идентифицировать их от других, нетуберкулезных микобактерий (НТМ), респираторных патогенов и даже контаминантов.

Попытки сократить время, затрачиваемое на выделение чистой культуры *M. tuberculosis* привели к разработке автоматизированных систем, таких как ВАСТЕС, которые определяют радиоактивный CO_2 , выделяемый микобактериями, выращенными на среде, содержащей меченый углерод. Основным компонентом системы ВАСТЕС MGIT 960 ТВ является пробирка MGIT с флуоресцентным индикатором роста на дне, который погашен высокими концентрациями O_2 , растворенного в среде. Этот метод позволяет получить результат гораздо быстрее, однако требует постоянного (ежечасного) контроля. Данная тест-система, как радиометрическая и флуоресцентная системы, позволяет быстрее выделять чистую культуру и определять чувствительность к антибиотикам, а также дифференцировать *M. tuberculosis* от НТМ. В настоящее время существуют коммерчески доступные системы – как автоматизированные, так и для ручной постановки. Тем не ме-

нее, для этого нужна соответствующая инфраструктура, однако стоимость необходимого оборудования, инструментов и расходных материалов высока. Кроме того, специальными нормативными документами ограничивается время работы с радиоактивными изотопами в обычных лабораториях.

Иммунологические методы

Туберкулиновая кожная проба

(показатель напряженности клеточного иммунитета)

Кожная туберкулиновая проба (реакция Манту) – наиболее часто используемый метод для облегчения диагностики туберкулеза. Реакция Манту является реакцией гиперчувствительности замедленного типа. Туберкулин (водно-глицериновый экстракт из микобактерий туберкулеза) вводится внутривожно в предплечье пациента, далее оценивают иммунный ответ (состояние клеточного иммунитета) по наличию Т-лимфоцитов сенсibilизированных к *M. tuberculosis*, свидетельствующих о контакте с *M. tuberculosis* в прошлом. С момента своего появления этот тест постоянно модифицировался, улучшалось приготовление, очистка, состав реагентов, стандартизация и дозировка антигена, также совершенствовалась интерпретация результатов и показания к применению. Используемые в настоящее время антигены предложены ВОЗ и представляют собой очищенные белковые дериваты туберкулина PPD-S и PPD серии RT-23. Все виды туберкулина стандартизованы в «туберкулиновых единицах» по Международному стандарту, за счет чего достигнуто единообразие и сравнимость результатов тестов в глобальном масштабе. Компания «SPAN Diagnostics» (Индия) выпускает туберкулин PPD в дозировках по 1 TE, 2 TE, 5 TE и 10 TE более трех десятилетий. Однако для постановки пробы Манту в Индии было рекомендовано использовать меньшую дозу туберкулина (1 TE) в стандартном разведении из-за большой распространенности туберкулеза и частым атипичным течением инфекции. Это приводит к высокой чувствительности, но низкой специфичности (Теп Дам НГ, 1985). Через 2-3 дня после введения туберкулина место инъекции должно быть тщательно осмотрено и оценено опытным медицинским работником. У сенсibilизированных лиц возникает реакция, проявляющаяся в виде покраснения (гиперемии), возможно волдыря и инфильтрата (папулы), диаметр которого следует измерить перпендикулярно оси предплечья. Гиперемию измерять не следует (она не является признаком иммунитета к туберкулезу или инфицированности). Все результаты следует регистрировать в миллиметрах, даже если получен отрицательный результат (0 мм). Положительным считается результат при наличии выраженного инфильтрата, размер которого будет зависеть от дозы вводимого туберкулина PPD и от степени распространенности микобактерий туберкулеза в данной популяции. Руководящие принципы НПТ Индии, рекомендуют оценивать размер инфильтрата с учетом возможного контакта с возбудителем в прошлом (естественный иммунный и вакцинальный статус (БЦЖ-статус).

Размер инфильтрата 15 мм и более свидетельствует об инфицировании независимо от вакцинального статуса (БЦЖ-статуса). Туберкулиновые реакции с инфильтратом 10-14мм могут быть обусловлены кросс-реактивностью с

другими видами микобактерий и/или чувствительностью, индуцированной вакциной БЦЖ, особенно в ситуациях, когда имел место контакт с больными активным туберкулезом легких, подтвержденным положительным результатом бактериоскопии мокроты и рентгенографии легких. Инфильтрат в 5-9 мм в основном свидетельствует о кросс-реактивности с другими видами микобактерий и/или о вакцинации БЦЖ или об инфицировании лиц с иммуносупрессией *M. tuberculosis*. Отсутствие инфильтрата или его величина менее 5 мм свидетельствует, как правило, об отсутствии инфицирования любыми видами микобактерий, за исключением случаев инфицирования детей с тяжелой степенью иммуносупрессии. Постановка реакции Манту не имеет смысла у лиц с предшествующей положительной реакцией, пациентов, болевшим ранее туберкулезом, а также у детей до 12 недель. Туберкулин PPD RT-23 компании SPAN – это готовый к использованию раствор для постановки реакции Манту, стандартизованный по эталонному препарату, хранящемуся в Государственном институте сывороток (Дания). Для его разведения используют специальный буфер, содержащий Твин-80 в качестве стабилизатора.

Серологические методы

Серологические методы наиболее хорошо изучены и широко используются для подтверждения туберкулезной инфекции. Серологическая диагностика основывается на детекции антител к *M. tuberculosis* с использованием различных тест-систем. Они включают методы иммунохроматографии (латеральной диффузии), иммунофльтрации, твердофазный иммуносорбентный анализ или иммуноблот и ИФА. Для этих методов используются различные антигены.

Появление высокоэффективных методов очистки антигенов и метода рекомбинантных ДНК позволяет решать ранее существовавшие проблемы, связанные с использованием в тест-системах плохо очищенных антигенов. В настоящее время для серологической диагностики туберкулеза наиболее часто используются такие рекомбинантные антигены как А60, 38kDa, а также липоарабиноманнан (ЛАМ) и многие другие аналогичные рекомбинантные протеины. Антиген А60 представляет собой сложный антигенный комплекс, является главным термостабильным компонентом туберкулина PPD. Несмотря на то, что данный антиген используется во многих коммерческих тестах, он проявляет перекрестную реактивность с антителами к *Nocardia* и *Corynebacterium spp* (Guilleron M, Usdin M, Arkinstall J, 2006; Mark D, Perkins MD, 2000). ЛАМ был обнаружен в клеточной стенке микобактерий. Для использования в серодиагностике туберкулеза он должен быть предварительно очищен с помощью хроматографии. Хотя этот компонент специфичен для рода *Mycobacterium*, возможна его кросс-реактивность со многими видами, кроме *M. tuberculosis*, включая *M. leprae*. Антиген 38 kDa, являясь видоспецифическим для *M. tuberculosis*, успешно используется во многих коммерческих тестах. Для его получения ген 38 kDa должен быть клонирован и экспрессирован в *E. coli*.

Некоторые другие рекомбинантные белки, включая антиген р90, антиген 19 kDa, антиген р32 и антиген 16 kDa, также были апробированы для иммунодиагностики туберкулеза (Arikan, 1998; Bothamley I, 1992). Исследования по

поиску наиболее значимых антигенов продолжают, однако неоднократно было показано, что тест-системы, сконструированные на основе только одного антигена, не являются удачными. До сих пор применяются тесты, созданные на основе антигена А60; однако (из-за возможной кросс-реактивности) более предпочтительны диагностикумы на основе смеси антигена с молекулярной массой 38kDa (видоспецифического) и ЛАМ (родоспецифического).

Основную проблему иммунодиагностики представляет идентификация *M. tuberculosis* от НТМ, а также невозможность разграничения острой и латентной форм инфекции. Методы очистки антигенов микобактерий с хорошей воспроизводимостью результатов все еще находятся на стадии разработки, поэтому результаты большинства современных коммерческих тестов довольно сильно варьируют. Кроме того, есть основания полагать, что иммунный ответ на микобактериальные инфекции связан с аллотипами антигенов HLA класса II, HLA участвует в распознавании антигенов и у разных пациентов идет распознавание различных антигенов; вероятность того, что у всех пациентов «распознается» один антиген, крайне мала. Это является серьезной проблемой для создания диагностикумов на основе антител (Воеhme С, 2005). Быстрые серологические тесты имеют большую значимость для скрининга, особенно в случаях, когда требуется быстрая и точная диагностика. Серологические тесты первого поколения для диагностики туберкулеза на основе иммунохроматографии (латеральной диффузии), иммунофльтрации и твердофазного иммуносорбентного анализа или иммуноблота создавались чаще, чем на основе классического ИФА. Иммунохроматографические тесты основаны на явлении хроматографической миграции. После добавления специального буфера исследуемый образец диффундирует по поверхности нитроцеллюлозной мембраны, где сывороточные антитела взаимодействуют с импрегнированным в нее «сигнальным» антигеном, находящимся в цветном коллоиде. Образовавшиеся в результате комплексы антиген-антитело перемещаются далее в область мембраны, где иммобилизованы нативные очищенные, либо рекомбинантные антигены. Появившаяся там розовая полоска означает положительный результат. В тесте на основе иммунофльтрации выбранные антигены иммобилизованы на нитроцеллюлозной мембране и формируют иммунные комплексы (ИК) с антителами, находящимися в образце сыворотки. ИК затем связываются с «сигнальными» антигенами, входящими в состав реагента, добавляемого на следующем этапе. Положительный результат в этом случае означает появление розового пятна. Тесты «SPAN Diagnostic's Crystal MTb» и «Signal MTb» являются быстрыми и чрезвычайно простыми иммунохроматографическими тестами, в которых используется смесь нескольких высокоочищенных рекомбинантных антигенов для достижения оптимальных показателей чувствительности и специфичности.

В случае твердофазного иммуносорбентного анализа или дот-блот анализа антигены находятся на зубцах полистироловых гребней. Зубцы инкубируют с сывороткой или цельной кровью, и в случае наличия там антител происходит их связывание с антигеном. Затем гребень промывается и инкубируется с суспензией коллоидного сигнального реагента, в результате, при положительном

результате, в месте иммобилизации антигена на зубце формируется цветное пятно. Интенсивность окраски пятна сравнивается с таковой на референсном гребне, входящим в состав набора.

Тесты на основе дот-блотинга могут быть откалиброваны таким образом, что положительный результат (видимое визуально пятно) будут давать только образцы, полученные от пациентов с активными формами туберкулеза. В этом заключается преимущество данного метода перед тестами, основанными на методе иммунохроматографии (латеральной диффузии), поскольку минимизируется число ложноположительных результатов, обусловленных пастинфекцией, латентной инфекцией или вакцинацией БЦЖ. Твердые с высокой плотностью гребни позволяют использовать максимум сайтов для иммобилизации антигенов, что обеспечивает оптимальный захват антител и стабильную платформу для реакции. Однако основными недостатками данного формата являются использование одного антигена и бледное окрашивание пятна при положительной реакции. Примером простого и быстрого теста этого формата является «Spans's Tb Spot version 3», сконструированный на основе смеси 5 иммунодоминантных рекомбинантных антигенов для детекции антител к *M. tuberculosis*. Тест создан для предупреждения ложноположительных результатов при обследовании населения, вакцинированного БЦЖ, обладает высокими чувствительностью и специфичностью и может использоваться при проведении диагностики у больных легочными и внелегочными формами туберкулеза.

Непрямой ИФА является более чувствительным методом для определения антител к *M. tuberculosis*. В диагностикумах данного формата наиболее часто используется антиген А60. В ходе ИФА исследуемый образец инкубируют в лунках полистиролового планшета с сорбированным на них специфическим антигеном. Если в образце присутствуют специфические антитела, они образуют комплекс с антигеном (комплекс антиген-антитело). Далее проводят отмывку планшета, в ходе которой удаляются несвязавшиеся с антигеном антитела. Затем в лунки вносят конъюгат – антитела против иммуноглобулинов человека (IgG, IgM, IgA), меченые ферментом (пероксидаза, щелочная фосфатаза и др.). При последующей инкубации происходит образование иммунного комплекса антиген-антитело-конъюгат. Во время второй отмывки планшета удаляется несвязавшийся конъюгат, и добавляется специальный реагент, способный изменять окраску в присутствии фермента. Результат реакции учитывают с помощью спектрофотометра при определенной длине волны. Изменение интенсивности окраски напрямую зависит от концентрации специфических (противотуберкулезных) антител в исследуемом образце сыворотки. Несмотря на более высокую чувствительность и специфичность, ИФА-тесты также не являются идеальными для диагностики туберкулеза из-за длительного времени постановки анализа и трудности определения точки cut-off, выше которой значения оптической плотности могут считаться положительными, что зависит от распространенности туберкулеза в популяции. Примерами ИФА-тестов для диагностики туберкулеза являются «Span's Mucowell G», «Mucowell A» и «Mucowell M», выявляющие антитела соответствующих классов. В качестве иммуносорбента используется смесь пяти высокоочищенных рекомбинантных антигенов, что

позволяет достичь максимальной чувствительности без ущерба для специфичности результата. Конструкция теста позволяет избежать перекрестной реактивности у вакцинированных лиц, а также выявлять как легочные, так и внелегочные формы туберкулеза. Кроме того, при работе с диагностикумами этого формата может проводиться качественная и количественная оценка результатов.

Второе поколение иммунологических тестов для диагностики туберкулеза представлено в двух форматах: дот-блот-анализ и ИФА. Тест-системы второго поколения на основе дот-блот-анализа представляют собой экспресс-тесты, выявляющие IgG к антигенам 38 kDa и ЛАМ. Эти тесты предназначены только для выявления уровня IgG, превышающего среднее значение этого показателя в конкретной популяции. Тест позволяет проводить количественный учет результатов по специальной таблице, входящей в состав набора. ИФА тест-системы второго поколения основаны на тех же антигенах (38 kDa и ЛАМ). Они более чувствительны и специфичны по сравнению с рапид-тестами, однако их применение может ограничивать высокая стоимость тест-систем, сложность и длительность постановки.

Доказана значимость серологических тестов, основанных на выявлении антигенов возбудителя, особенно для эпидемиологических исследований и мониторинга терапии (Boehme C, 2005; Kadival GV, 1990; Sada E, 1992). Возможна детекция антигенов в концентрации 3–20 нг/мл в различных биологических жидкостях, например, в СМЖ или плевральной жидкости. Наиболее широко применяемыми антигенами микобактерий являются гликолипиды, PPD, Ag5 (38 kDa), A60, 45/47 kDa, Ag Kp90 (Arikan 1998), Ag 30 kDa (Bothamley I, 1992), P32, ЛАМ (LAM) и корд-фактор. Эти общие антигены выявляются с помощью ИФА сэндвич-формата, а также с помощью агглютинационных тестов (латексных и РПГА) (Sada E, 1992). Недавние научные сообщения содержат информацию о других антигенах: Rv2041c Ag (Kim SY, 2009), MPT 64 (Ismail NA, 2009) и Rv3425. «Span's Crystal TB confirm» является экспресс-тестом, основанным на методе иммунохроматографии (латеральной диффузии), выявляющем антигены MPT 63 и MPT 64 в жидкой питательной среде после внесения в нее биоматериала, содержащего *M. tuberculosis*, а также колоний, выросших на твердой питательной среде (например, на среде Левенштейна-Йенсена) после эмульгирования в капле физиологического раствора.

Тесты, основанные на NAT-технологии

Достижения молекулярной биологии позволили создать высокоэффективный инструмент для прямой детекции, специфической идентификации возбудителя туберкулеза, а также определения его чувствительности к антибиотикам. Группа молекулярно-биологических методов диагностики туберкулеза включает тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (NAT-технологии), а также неамплификационные тесты с использованием специфических зондов (проб) (McFadden JJ, Kunze Z, Seechurn P, 1990). Первоначально были доступны только зонды с радиоактивной меткой, но в настоящее время появилась возможность использования хемилюминесценции. NAT-тесты являются высокочувствительными и специфичными (более 90%), достаточно быстрыми, доступными и широко распространенными; могут быть

выполнены в течение 1–2 дней. Методика включает амплификацию (умножение) определенных участков гена с использованием специальных праймеров. Для амплификации специфических участков-мишеней широко используется полимеразная цепная реакция (ПЦР), с помощью которой возможна амплификация даже очень малых количеств ДНК микобактерий. При помощи тестов на основе ПЦР можно выявлять ДНК возбудителя в биологическом материале (мокроте, бронхиальном секрете, промывных водах бронхов, крови, СМЖ, плевральной жидкости, тканях) даже при его минимальном содержании – до 1–10 микроорганизмов. Детекция обычно проходит методом электрофореза в агарозном геле, основанном на разделении молекул ДНК по молекулярному весу, либо методом гибридизации с использованием видоспецифичных зондов. Для анализа амплифицированных фрагментов ДНК используется также методика анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Тесты, основанные на ПЦР, обычно имеют целью выявление ДНК или рРНК. Наиболее часто используемый для этой цели сиквенс (фрагмент повторяемой последовательности)–IS6110 и 16S rRNA. Была также предложена ПЦР, следующая за анализом ферментов рестрикции, где для идентификации используются гены 65 kDa и 16S rRNA (Bothamley I., 1992). В настоящее время доступны несколько коммерческих и «домашних» диагностикумов, например, INNO LiPA (Innogenetics), Genotype-MTBC (Hain Life sciences), которые могут использоваться для видовой идентификации болезнетворных микобактерий и для их дифференциации от НТМ. Также используются модификации ПЦР–nested ПЦР и real-time ПЦР. Доказана чувствительность, надежность и воспроизводимость коммерческих тестов, что позволило им завоевать широкую популярность в мире. Благодаря увеличивающемуся спросу на NAT-диагностикумы и потенциальной выгоде для служб здравоохранения, Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) недавно рекомендовал к применению NAT-диагностикумы для тестирования как минимум одного образца мокроты у каждого пациента, имеющего симптомы и признаки легочного туберкулеза; в тех случаях, когда диагноз окончательно не установлен и когда результат анализа может изменить тактику лечения или противоэпидемические мероприятия (CDC report, 2008).

Основная цель всех технологий, заключающихся в амплификации нуклеиновых кислот микобактерий *in vitro* состоит в том, чтобы сократить время детекции возбудителя в клиническом материале, повысить чувствительность и специфичность, а также упростить и автоматизировать постановку теста. Положительный результат NAT-теста в сочетании с микроскопическим выявлением кислотоустойчивых бактерий в мазке обладают высокой прогностической значимостью для диагностики туберкулеза. Однако необходимо подтверждение данного результата культуральным методом. Положительный результат микроскопии в сочетании с отрицательным NAT-тестированием свидетельствует о наличии в образце НТМ.

Ожидается, что методики, нацеленные на выявление РНК, будут более чувствительными, поскольку РНК в бактериальных клетках присутствует в больших количествах. Однако зачастую более высокая аналитическая чувствительность не является необходимой для повышения кли-

нической чувствительности. Всем таким технологиям присущ один лимитирующий фактор. Для высокой чувствительности и специфичности данных диагностикумов необходимым условием является высококачественная пробоподготовка. Потеря бактерий во время пробоподготовки, наличие ингибиторов существенно влияют на чувствительность NAT. Более того, тестирование должно проходить в условиях референсной лаборатории, имеющей соответствующую экспертизу, персонал, инфраструктуру с обеспечением гарантии от контаминации образцов.

Таким образом, диагностика туберкулеза не является однозначной, и все время вызывает сомнения, несмотря на доступность различных методов. Существуют чувствительные и специфичные диагностикумы, способствующие качественной диагностике туберкулеза. Тем не менее, для подтверждения диагноза необходимо применение нескольких методов. Выявление кислотоустойчивых бактерий с помощью окрашивания должно дополняться серологическими и NAT-тестами с целью диагностики активного туберкулеза и своевременного назначения лечения. Культуральные методы остаются золотым стандартом: в каждом случае должна быть предпринята попытка выделить культуру возбудителя из образца.

3/483 Трудности диагностики туберкулеза легких в клинике внутренних болезней

Г.Б.Абдуллаева, К.Ю.Колосова, О.А. Цветкова
Русский медицинский журнал, 2005, 13(27):1908-1912

Туберкулез органов дыхания – одна из самых актуальных проблем здравоохранения в мире и в Российской Федерации. Заболеваемость населения РФ туберкулезом с 1991 г. увеличилась на 150% и в 2002 г. составила 88,1 на 100 тыс. населения. Смертность от туберкулеза увеличилась за этот период почти в 3 раза (Трифорова А.Ю., 2005). Высок процент поздней диагностики туберкулеза легких в лечебных учреждениях общей лечебной сети. В этих случаях только у около 20% больных туберкулезом легких заболевание диагностируют в первые 2-3 недели заболевания, а у остальных 80% – в сроки от 1 до 3 мес. Расхождение диагнозов по туберкулезу у умерших в нетуберкулезных больницах достигает 80% и более. По данным А.Г. Хоменко (1998), особенно часты диагностические ошибки при абациллярных формах туберкулеза. Известно также, что у больных активным туберкулезом органов дыхания микобактерии туберкулеза в мазках мокроты в первые 2-3 недели болезни нередко не обнаруживаются, особенно у больных казеозной пневмонией, и при отсутствии деструктивных изменений в легких.

Поскольку основой диагностики туберкулеза служит обнаружение микобактерии туберкулеза (МБТ), приведем сравнительную характеристику методов их обнаружения. При бактериоскопии мазка, окрашенного по Цилю–Нильсену, МБТ могут быть обнаружены при наличии не менее 100 000-1 000 000 бактериальных клеток в 1 мл патологического материала. Такое значительное количество МБТ встречается при распространенных, преимущественно легочных формах заболевания (диссеминированная, фиброзно-кавернозная, цирротическая).

Методы накопления (флотация) повышают выявляемость МБТ по сравнению с обычной микроскопией на 10%. Люминесцентная микроскопия при туберкулезе в настоящее время является эффективным бактериоскопиче-

ским методом лабораторной диагностики, широко применяющимся в микробиологических лабораториях Российской Федерации. Чувствительность метода люминесцентной микроскопии 10.000-100.000 МБТ в 1 мл материала (Козулицына Т.И., 1981). Культуральный метод выявления МБТ дает положительные результаты при наличии в исследуемом материале от 20 до 100 жизнеспособных микробных клеток в 1 мл. Однако он трудоемок и длителен в связи с тем, что МБТ являются в основном медленно растущими организмами и рост их колоний наблюдают в течение 2–3 месяцев. Для увеличения результативности культурального метода рекомендуется применять посев материала одновременно на две-три различных питательных среды. Продолжительность роста МБТ ограничивает диагностические возможности клиницистов. МБТ выявляются лишь при 52-65% случаев активного туберкулеза легких, а в клинике внелегочного туберкулеза удельный вес их выявления еще ниже. Значительные трудности представляет обнаружение микобактерий у лиц со скудным их выделением. Среди впервые выявленных больных у одной трети бактериовыделение является однократным. Культуральный метод позволяет проводить определение чувствительности и устойчивости МБТ к противотуберкулезным антибиотикам (Козулицына Т.И., 1981).

За рубежом широкое распространение получила радиометрическая система ВАСТЕС для быстрого обнаружения живых МБТ в жидкой питательной среде. Микобактерии культивируют в жидкой ВАСТЕС-среде, где в качестве источника углерода используется меченая ¹⁴C пальмитиновая кислота. При положительных данных бактериоскопического исследования рост МБТ обнаруживали радиометрически на 7-10-й день и на 14-21-й дни при отрицательных данных. К недостаткам этого метода, ограничивающим возможность его широкого применения, относятся: высокая себестоимость исследования; необходимость применения радиоактивных изотопов и специального радиометрического оборудования, сложность работы с изотопной технологией; необходимость дополнительного посева на плотную питательную среду при возникновении проблем с идентификацией или интерпретацией результатов.

Метод ПЦР основан на ферментативной амплификации выбранных специфических участков генома бактерий рода *Mycobacterium tuberculosis*, их дальнейшей детекции и идентификации. Аналитическая чувствительность метода очень высока и соответствует выявлению 1-10 бактериальных клеток. Чувствительность метода достигает 74-92%, специфичность 92-100%. На эффективность ПЦР-анализа существенным образом влияет метод обработки клинического материала (Вишневецкая Е.Б., 1998). В ПЦР-диагностике туберкулеза для исследований обычно используют мокроту, промывные воды бронхов, бронхиальные аспираты, плевральную жидкость, мочу, спинномозговую жидкость, кровь, биоптаты лимфоузлов и других тканей.

Если у пациента не удастся обнаружить МБТ при стандартном обследовании, проводится дальнейший диагностический поиск, включающий патоморфологическое исследование материала, полученного при биопсии пораженного органа, при котором подтверждением диагноза служит выявление туберкулезной гранулемы с казеозным некрозом, эпителиодными клетками, лимфоци-

тами, гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса.

Как уже было сказано выше, в настоящее время растет число больных с острыми формами туберкулеза органов дыхания. По данным Челноковой О. (2003г.), среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания число остро прогрессирующих форм составило 35%, у 7% была казеозная пневмония (Даниляк И.Г., 2005).

По данным Мишина В.Ю., основными причинами диагностических ошибок туберкулеза легких в лечебных учреждениях общей медицинской сети являются: неполно собранный фтизиатрический анамнез, связанный с недостаточной настороженностью в отношении туберкулеза; неправильная оценка и интерпретация клинических проявлений туберкулеза легких в современных эпидемических условиях; неправильная трактовка рентгенологических изменений в легких и отсутствие рентгенологического контроля через 7-10 дней лечения пневмонии; отсутствие или однократное исследование мазков мокроты на микобактерии туберкулеза по Цилю-Нильсену; обзорная бронхоскопия без взятия биопсийного материала; тяжелая сопутствующая патология. Наибольшее число диагностических ошибок отмечается при инфильтративном туберкулезе легких и казеозной пневмонии (Мишин В.Ю., 2004; Даниляк И.Г., 2005).

Казеозная пневмония—это форма вторичного туберкулеза легких, характеризующаяся быстрым развитием и распространением казеозно-некротических изменений в легких в условиях выраженного иммунодефицита и бурно размножения микобактерий.

Клинически она проявляется остро прогрессирующим течением с неуклонным усилением интоксикационного, бронхопультмонального синдромов, рентгенологически в легких выявляется поражение 3 и более сегментов, лабораторными признаками иммунодефицита, выраженными метаболическими нарушениями. Госпитализация подавляющего большинства больных казеозной пневмонией (до 86%) в общесоматические стационары определяется наличием «масок» заболевания и тяжелым состоянием больных при обращении за медицинской помощью. Дифференциальный диагноз наиболее часто приходится проводить с сепсисом, гангреней, абсцессом легкого, деструктивной пневмонией (Степанян И.Э., 1999). Высокая смертность (60–80%) определяется не только тяжелым, прогрессирующим течением, но и поздним началом противотуберкулезной терапии. При позднем начале она бывает неэффективна вследствие значительного объема поражения легочной ткани и развития выраженных полиорганных нарушений.

Неуклонное увеличение объема поражения легочной ткани, которое носит необратимый характер, прогрессивное ухудшение состояния определяют сроки диагностики казеозной пневмонии в течение 1–2 недель как критические. По истечении данного периода в случае отсутствия эффекта от проводимой терапии, отрицательных результатов исследований мокроты на МБТ при сохранении подозрения на казеозную пневмонию целесообразно начинать комплексную противотуберкулезную терапию (Кибрик Б.С., 2004).

В последнее время все чаще врачам терапевтических стационаров приходится сталкиваться с различными формами туберкулеза органов дыхания, протекающими атипич-

но, без бактериовыделения. Настороженность в отношении туберкулеза, тщательный клинико–анамнестический анализ, повторные лабораторные и инструментальные исследования для подтверждения специфической этиологии процесса позволяют своевременно диагностировать туберкулез и направить больного в противотуберкулезный стационар для проведения специфической терапии. С другой стороны, всегда нужно помнить о возможности и необходимости проведения в определенных случаях пробной противотуберкулезной терапии.

4/484 Двух образцов мокроты достаточно для диагностики легочного туберкулеза.

Number of negative acid-fast smears needed to adequately assess infectivity of patients with pulmonary tuberculosis.

G.Mixides, V.Shende, L.D.Teeter, R.Awe, J.M. Musser, E.A.Graviss

Chest. 2005; 128: 108-115

PMID: 16002923

Для определения контагиозности и выделения *Mycobacterium tuberculosis* у пациентов с предполагаемой легочной формой туберкулеза достаточно двух отрицательных мазков мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ).

Как было показано в различных эпидемиологических исследованиях, пациенты с легочной формой туберкулеза, для которых последовательно взяты образцы мокроты при бактериоскопическом исследовании на КУБ отрицательны, являются менее контагиозными по сравнению с «позитивными» пациентами. Однако данных, указывающих на определенное число отрицательных результатов микроскопии мазков мокроты как адекватное для оценки инфекционности таких пациентов, недостаточно.

Исследователи проанализировали 122 случая легочного туберкулеза в Техасе в 1998 и 1999 гг. Во всех случаях пациенты имели подтвержденный бактериологически (посев мокроты) туберкулез, а также только негативные на КУБ результаты микроскопии мазков мокроты в течение инфекционного периода, под которым подразумевался временной интервал от начала кашля и/или кровохарканья до 14 дней после назначения эффективной терапии (по меньшей мере, 2 препаратами) с подтвержденной активностью в отношении микобактерий *in vitro* или до момента смерти пациента или смены места жительства.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа А состояла из пациентов только с 1 или 2 собранными и полностью прошедшими микробиологические исследования образцами мокроты, и группа Б состояла из пациентов, как минимум, с 3 собранными и прошедшими микробиологические исследования образцами мокроты или одним образцом мокроты, полученным при бронхоскопии. Все пациенты были опрошены на предмет наличия возможных контактов в инфекционный период. Данные контакты были разделены на 2 группы: близкие контакты (с людьми, проживающими в одном доме с больным) и другие, отличные от близких, контакты. У 122 пациентов число контактов составило 1577, 1181 из которых были полностью обследованы с проведением кожного туберкулинового теста. Средний возраст обследованных контактных по туберкулезу лиц составил 26 лет. Результаты кожного ту-

беркулинового теста были положительными в 39% случаев близких контактов и в 22% случаев других контактов. Исследователи определили индекс случая и отличительные черты для контактов, ассоциированных с передачей туберкулеза.

Независимыми предрасполагающими факторами (предикторами) положительных результатов были мужской пол и более молодой возраст пациентов с туберкулезом, а для лиц, контактировавших с больными, принадлежность к латино-американской этнической группе. Для лиц молодого возраста, контактных по туберкулезу, были менее характерны положительные результаты кожной пробы. Вне зависимости от того, в какой группе отмечался случай заболевания туберкулезом (А или Б), это не было независимым предиктором передачи туберкулеза. В группе с тремя или более полученными образцами мокроты при бактериологическом исследовании первых двух образцов мокроты было получено 90% всех положительных результатов.

Исследователи считают, что двух образцов мокроты, негативных при микроскопии на КУБ, достаточно как для оценки контагиозности, так и для выделения микобактерий туберкулеза у пациентов с легочной формой туберкулеза. Что касается третьего мазка для микроскопии, то такой подход может быть приемлем в том случае, если врач хочет провести максимально возможный спектр диагностических мероприятий перед принятием решения о проведении более инвазивных исследований (бронхоскопии или биопсии ткани легкого).

Данные результаты косвенно подтверждают рекомендации о том, что пациенты с двумя отрицательными результатами микроскопического исследования образцов мокроты и получающие эффективную терапию не нуждаются в дальнейшей респираторной изоляции; в связи с этим сокращение периода изоляции способствовало бы снижению экономических затрат на пребывание пациента в стационаре и, возможно, снижению числа нежелательных реакций.

5/485 Совершенствование диагностики туберкулеза в течение последних 100 лет.

A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection.

A. Lalvani, M. Pareek

Br Med Bull, 2010; 93:69-84

PMID: 19926636

Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) остается краеугольным камнем стратегии в борьбе с этим заболеванием в развитых странах. В прошлом столетии единственным методом диагностики ЛТИ была кожная проба с туберкулином (реакция Манту, КТП). Методы анализа ELISpot и ИФА цельной крови широко известны как методы анализа индукции гамма-интерферона (ИФН- γ) антигенами микобактерий туберкулеза (МБТ), обозначаемые в англоязычной литературе аббревиатурой IGRA (interferon gamma release assay), являются перспективными для разработки новых технологий. Многие ученые сходятся во мнении, что IGRA-диагностикумы более специфичны по сравнению с кожной туберкулиновой пробой для диагностики ЛТИ, поскольку на их результат не влияет ранее проведенная вакцинация БЦЖ. Оценка чувствительности IGRA-тестов в отсутствие золотого стан-

дарта для диагностики ЛТИ является достаточно сложной задачей. В связи с этим в исследованиях использовались суррогатные маркеры (косвенные признаки прогрессирования заболевания), такие как активность туберкулезного процесса и корреляция степени заразности больного и восприимчивости к туберкулезу контактах. Проведенные исследования показали, что чувствительность теста ELISpot выше, чем КТП, в то время как ИФА цельной крови и КТП имеют примерно одинаковую чувствительность. Недавние исследования, демонстрирующие значение этих тестов при прогнозировании развития активной формы инфекции, позволяют с полным основанием утверждать, что при получении положительного результата IGRA имеется вероятность выявления «дремлющей» (латентной) формы инфекции. Однако все еще остаются спорными вопросы о том, обладает ли метод IGRA большей диагностической значимостью по сравнению с кожными тестами; каков уровень ложнонегативных результатов у иммунокомпрометированных лиц с ЛТИ, имеющих высокий риск активации процесса? Недавно IGRA-тесты были включены в руководящие принципы для национальных программ по борьбе с туберкулезом, хотя определение места этих тестов в целях наиболее оптимального построения алгоритма диагностики туберкулеза остается предметом исследований. В современной медицинской практике появляется все больше данных об экономической выгоде применения IGRA-тестов, что отчасти объясняется их высокой специфичностью, позволяющей избежать проведения ненужной химиопрофилактики у вакцинированных БЦЖ с ложноположительными результатами КТП. Предметом продолжающихся в настоящее время исследований является совершенствование и создание нового поколения тестов IGRA, обладающих более высокой чувствительностью и позволяющих надежно исключать ЛТИ у иммунокомпрометированных лиц.

6/486 Использование нового теста для определения гамма-интерферона в рутинной диагностике туберкулезной инфекции.

Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection.

G.Ferrara, M.Losi, M.Meacci, B.Meccugni, R.Piro, P.Roversi

Am J Respir Crit Care Med, 2005; 172(5):631-635

PMID: 15961696

Определение гамма-интерферона в образцах цельной крови может повысить уровень точности диагностики туберкулезной инфекции. В ранее проводившихся исследованиях тест на выявление гамма-интерферона QuantiFERON-TB Gold (QFT-Gold) показал более высокую специфичность по сравнению с кожным туберкулиновым тестом у отдельных групп лиц.

Целью исследования, проведенного G. Ferrara с соавт. (Италия), являлась оценка эффективности использования теста QFT-Gold в общей популяции пациентов, а также оценка частоты совпадений между QFT-Gold и кожным туберкулиновым тестом.

Исследование проводилось в плановом порядке со всеми образцами цельной крови, поступавшими в микробиологическую лабораторию в течение 8 месяцев. Оценивали корреляцию между демографическими, клиниче-

скими и микробиологическими данными пациентов и результатами теста QFT-Gold. Из 318 обследованных пациентов у 68 (21,4%) QFT-Gold показал неопределенный результат (низкий положительный контроль митогена). Неопределенный результат исследования значительно чаще наблюдался у пациентов с отрицательным результатом туберкулинового кожного теста (28,9% против 6,6% у пациентов с положительным результатом; $p < 0,0001$, критерий хи-квадрат), а также у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию по сравнению с пациентами не получавшими лечение (отношение шансов 3,35; 95% доверительный интервал 1,84-6,08; $p < 0,0001$). После исключения из анализа неопределенных результатов степень совпадений (конкордантность) между QFT-Gold и туберкулиновым кожным тестом была значительно ниже у лиц, вакцинированных БЦЖ (41,5%), по сравнению с невакцинированными (80,3%) ($p < 0,0001$). При обследовании 11 пациентов с активной формой туберкулеза (5 культурально-подтвержденных случаев) более высокая частота положительных результатов отмечена при использовании теста QFT-Gold по сравнению с кожным туберкулиновым тестом (66,7% против 33,3%; $p = 0,165$).

Таким образом, тест QFT-Gold может использоваться для рутинной диагностики туберкулезной инфекции. Как и в случае с кожным тестом, иммуносупрессия у пациентов может отрицательно повлиять на результаты теста QFT-Gold, нередко приводя к получению неопределенных результатов в наиболее уязвимых группах населения.

7/487 Методы ПЦР и ИФА (определение IgM и IgG): их сравнение с традиционными методами детекции *Mycobacterium tuberculosis*.

PCR and ELISA methods (IgG and IgM): their comparison with conventional techniques for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*.

M. Omrani, M.H. Ansari, D. Agaverdizadea
Pak J Biol Sci., 2009; 12(4): 373-377
PMID: 19579972

Данное исследование, проведенное методом поперечного среза, имело целью определить быстрый и надежный метод для диагностики туберкулеза и свести к минимуму возможные неблагоприятные последствия, связанные с несвоевременной диагностикой, как для конкретного пациента, так и для системы здравоохранения в целом. Поскольку уровень заболеваемости туберкулезом растет (а одной из причин такого роста является длительный и трудоемкий процесс выделения и идентификации возбудителя), то внедрение новых методов диагностики позволит изменить ситуацию к лучшему. Исследовали образцы мокроты и крови у 50 пациентов с клиническими проявлениями легочного туберкулеза. Образцы параллельно тестировали как с помощью традиционных (микроскопическое выявление кислотоустойчивых бактерий и культуральный метод), так и с помощью новых методов (ПЦР и выявление противотуберкулезных IgG и IgM в ИФА). Были определены чувствительность и специфичность всех методов; в качестве теста сравнения (золотого стандарта) был использован метод ПЦР. В результате исследования было установлено, что метод микроскопии обладал чувствительностью 17,64%, специфичностью 100%, положительное прогнозируемое значение составило 100%, отрицательное прогнозируемое значение -70,12%. Для

культурального метода данные показатели составили: 29,41%, 100%, 100% и 73,3%, соответственно; ИФА для выявления IgG-66,7%, 81,81%, 64,7% и 81,81%, соответственно; ИФА для выявления IgM-70,58%, 90,9%, 80% и 85,71%, соответственно. Таким образом, проведенное исследование позволило сделать вывод, что наибольшим потенциалом для улучшения качества диагностики обладает метод ПЦР, являясь надежным инструментом быстрого выявления возбудителя легочного туберкулеза.

8/488 Молекулярная диагностика туберкулеза: ее основы и значимость для терапии.

Molecular diagnostics in tuberculosis: basis and implications for therapy.

S.V. Balasingham, T. Davidsen, I. Szpinda, S.A. Frye, T. Tonjum
Mol Diagn Ther., 2009; 13(3): 137-151
PMID: 19650669

Пробоподготовка клинических образцов в лабораторной диагностике туберкулеза за последнее десятилетие значительно улучшилась. Несмотря на то, что микроскопический и культуральный методы исследования по-прежнему являются основными методами лабораторной диагностики туберкулеза во всем мире, на протяжении последних 20 лет появились принципиально новые методы (в том числе молекулярно-биологические).

Большинство молекулярных методов направлены на выявление специфических для *M. tuberculosis* (МБТ) нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) с помощью технологий амплификации, например, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и выявление генных мутаций (ассоциированных с резистентностью к противотуберкулезным препаратам) с помощью секвенирования нуклеиновых кислот или секвенирования путем гибридизации.

Новейшие научные разработки ориентированы на прямое и быстрое выявление и видовую идентификацию МБТ при помощи анализа нуклеотидной последовательности гена 16S рРНК или олигогибридизации и молекулярного типирования штаммов, а также ускоренное определение лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам. В целом, поддержание баланса между нестабильностью и стабилизацией генома, являющегося основой эволюционного развития, генетического многообразия штаммов и развития резистентности к лекарственным препаратам, имеет большое значение для формирования фенотипических свойств МБТ (вирулетность, лекарственная устойчивость др.). В то же время, создание и использование автоматических и полуавтоматических систем регистрации роста МБТ внесло значительный вклад в повышение чувствительности и сокращение времени анализа. Появление новых современных методов приводит к повышению качества диагностики туберкулеза, особенно при обследовании детей. Однако для оценки результативности и экономической эффективности новых диагностических технологий необходимо проведение более глубоких фундаментальных и прикладных исследований.

Кроме того, целесообразно улучшение дизайна и качества подобных исследований, что позволит специалистам лабораторной диагностики и клиницистам обеспечивать быстрое реагирование на результаты исследований. Таким образом, до того как в странах с высоким уровнем заболеваемости в национальные программы борьбы с туберкуле-

зом будут внедрены новые методы диагностики, необходимо проведение серьезной подготовительной работы.

9/489 Применение полимеразной цепной реакции и культурального метода для детекции *M.tuberculosis* с роговичных трансплантатов, полученных от доноров с активной формой туберкулеза.

Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in corneas from donors with active TB disease thru polymerase chain reaction and culture.

E. Jover, R. Santos, M.D. Padilla, C. Fajardo-Ang
Br J Ophthalmol., 2009 (принят к печати)
PMID: 19850582

Цель исследования. Получение ответа на вопрос, возможно ли при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культурального метода обнаружить *M.tuberculosis* в трансплантатах роговичной ткани, полученных от доноров, страдавших активной формой туберкулеза (ТБ).

Дизайн исследования. Перекрестное проспективное исследование.

Методы. Исследовано 25 роговичных трансплантатов (12 от ТБ-негативных и 13 от ТБ-позитивных доноров) из Международного глазного тканевого банка (Санта-Лючия, Филиппины). Роговичные трансплантаты были протестированы с помощью ПЦР, также проведены их культуральное и микроскопическое исследование на наличие кислотоустойчивых бактерий.

Результаты. При исследовании роговичных трансплантатов от 12 ТБ-негативных доноров с помощью ПЦР удалось обнаружить *M.tuberculosis* в 2 (16,67%) случаях, в остальных 10 (83,33%) случаях возбудитель туберкулеза не обнаружен. При исследовании роговичных трансплантатов от 13 ТБ-позитивных доноров в 7 случаях (53,85%) результаты исследования методом ПЦР были отрицательны, в 6 случаях (46,15%) – положительные. Культуральные исследования во всех случаях дали отрицательный результат.

Выводы. При отрицательном результате культуральных исследований результаты ПЦР оказались положительными как среди некоторых ТБ-позитивных, так и среди ТБ-негативных доноров. Рекомендовано провести дополнительные исследования для изучения вопроса, приводит ли в конечном итоге пересадка ПЦР-позитивной донорской роговичной ткани к передаче инфекции реципиенту. На основании полученных данных рекомендовано также пересмотреть критерии пригодности доноров с туберкулезом в анамнезе для изъятия роговичной ткани.

10/490 Ускоренное определение чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к основным противотуберкулезным препаратам в системе "Bactec MGIT 960" и на биочипах "ТБ-Биочип."

Accelerated determination of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to the essential antituberculous drugs, by using the Bactec MGIT 960 systems and TB-BIOCHIPS.

В. Н. Барило, А. В. Кузьмин, Л. Н. Черноусова,
В. И. Голышевская
ГУ Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва
Туберкулез и болезни легких, 2009; (11): 56 - 60

Длительность роста *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) на плотных питательных средах является основной причиной того, что клиницист-фтизиатр получает сведения о лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза практически к моменту завершения интенсивной фазы лечения, назначая больным туберкулезом с самого начала эмпирическое лечение без достоверной информации о наличии лекарственной чувствительности МБТ. В связи с этим внедрение в микробиологическую диагностику туберкулеза быстрых специфических и высокочувствительных методов определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам является крайне актуальным.

Разработанная специалистами фирмы "Becton Dickinson" автоматизированная система "Bactec MGIT 960" максимально стандартизировала методику, так как реактивы для пробоподготовки и компоненты питательных сред производят в заводских условиях на контролируемом производстве, и позволила автоматически регистрировать рост в каждой из 960 пробирок. При значительном количестве возбудителя туберкулеза в мокроте (положительной бактериоскопии) получение результатов теста на лекарственную чувствительность возможно в течение 2 - 3 недель. Однако рост на жидкой питательной среде неспецифичен, поэтому возможен рост нетуберкулезных микобактерий, грибов и других микроорганизмов, устойчивых к действию щелочи, антибиотиков и противогрибковых препаратов. Методика подтверждения специфичности роста на жидких питательных средах предусматривает посев выросшей в пробирке культуры на кровяной агар для идентификации микробной контаминации и окраску мазков по Цилю-Нильсену для обнаружения кислотоустойчивых палочек и корд-фактора.

Вместе с тем коррекция указанных недостатков метода с включением в алгоритм исследования современных молекулярно-генетических методов позволяет не только не потерять в скорости получения конечного результата, но и существенно снизить затраты на выявление возбудителя туберкулеза. Биологические микрочипы "ТБ-Биочип" (биочипы) позволяют определить в биологическом материале микобактерии туберкулезного комплекса (детекция специфического маркера IS6110), устойчивость к рифампицину (выявление мутаций в *rpoB* гене), изониазиду (выявление мутаций в *katG*, *inhA*, *ahpC* генах).

Цель исследования – ускоренное определение чувствительности возбудителя туберкулеза на "Bactec MGIT 960" и на биочипах "ТБ-Биочип" к основным противотуберкулезным препаратам и выявление частоты совпадения результатов, полученных данными методами.

В целях оценки методов ускоренного определения чувствительности микобактерии туберкулеза на "Bactec MGIT 960" и на биочипах "ТБ-Биочип" к основным противотуберкулезным препаратам было проведено исследование 162 культур МБТ, выявленных из мокроты и бронхоальвеолярного смыва от 193 больных с различными формами туберкулеза легких. Результаты двух методов совпали в 95,1% случаев для изониазида и 96,9% - для рифампицина. Оптимальным подходом при определении лекарственной чувствительности является использование сочетания методов "Bactec MGIT 960" и "ТБ-Биочип".

11/491 Сравнительные данные применения высокоэффективной жидкостной хроматографии для идентификации микобактерий, выделенных на жидкой и плотной питательных средах.

Comparative data on the use of high performance liquid chromatography to identify mycobacteria isolated on liquid and solid media.

М. В. Макарова, М. А. Краснова, А. М. Мороз
Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Туберкулез и болезни легких, 2009;(10): 46–48

Микобактериозы в последние десятилетия становятся существенной проблемой здравоохранения, особенно в связи с распространением ВИЧ-инфекции, поскольку у ВИЧ-инфицированных лиц (особенно на стадии СПИДа) часто развивается эта патология, которая в большом числе случаев приводит к летальному исходу. Перед микобактериологическими лабораториями стоят важные задачи по раннему выявлению и идентификации микобактерий туберкулезного комплекса и нетуберкулезных микобактерий (НТМ). Это необходимо для своевременного проведения мероприятий по предотвращению распространения инфекции и назначения адекватной терапии, так как по клинико-рентгенологическим признакам эти заболевания зачастую схожи, а лекарственная устойчивость НТМ (в том числе и естественная) к большинству противотуберкулезных препаратов приводит к неэффективности проводимого лечения и развитию деструктивных поражений легких и диссеминированных процессов, ассоциирующихся со СПИДом.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) рекомендована Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) для использования в микобактериологических референс-лабораториях как стандартный метод для идентификации видов, входящих в род *Mycobacterium*. Идентификация вида микобактерий методом ВЭЖХ основана на анализе состава высокомолекулярных миколовых кислот клеточной стенки с последующей оценкой результатов при помощи специального программного обеспечения и базы данных хроматографических профилей.

Содержание миколовых кислот в клеточной стенке является устойчивым фенотипическим признаком, что позволяет получать достоверные, воспроизводимые результаты для определенного вида микобактерий. Высокая чувствительность метода за счет применения флуоресцентного детектора дает возможность анализировать образцы даже с небольшим содержанием бактериальных клеток, что значительно снижает сроки идентификации.

Исследованы 242 культуры микобактерий, выделенные из клинического материала на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена и 208 – в автоматизированной системе Bactec MGIT-960 (на модифицированной жидкой питательной среде Миддлбрук 7Н9), в том числе *M. tuberculosis* 85 и 82, соответственно, *M. kansasii* 26 и 24, *M. AVIUM COMPLEX* 46 и 38, *M. xenopi* 24 и 20, *M. fortuitum* 26 и 22, *M. chelonae/abscessus complex* 20 и 18. При идентификации микробиологическим методом и методом ВЭЖХ культур микобактерий, выделенных на плотной питательной среде, совпадение результатов выявлено в 95,5% и в 97,2% - на жидкой, при этом среди быстрорастущих нету-

беркулезных микобактерий - в 95,8% и 95,2%, соответственно, медленнорастущих – в 91,7% и 97,8%, а *M. tuberculosis* - в 96,5% и 97,6%, соответственно. Выделение микобактерий на жидкой питательной среде Миддлбрук 7Н9 в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 занимает более короткое время, чем выделение на плотной среде. Идентификация вида микобактерий микробиологическим методом занимает до 3 недель, тогда как применение ВЭЖХ сокращает ее время до 24 часов. Эффективность метода ВЭЖХ не зависит от того, на плотных или жидких питательных средах выделены культуры микобактерий.

12/492 Сравнительное исследование микроскопии методом Циля-Нильсена, рутинной флуоресцентной микроскопии и флуоресцентной микроскопии с использованием приставки LUMINTM в диагностике кислотоустойчивых микобактерий.

А.А. Турусов
Пробл. туберкулеза, 2009; (4): 41–45

Микроскопия методом Циля-Нильсена (ЦН) является одним из базисных методов, подтверждающих диагноз легочной формы туберкулеза на основании обнаружения кислотоустойчивых микобактерий в мокроте пациента (приказ Минздрава РФ от 21. 03.03 №109). Микроскопия методом ЦН успешно применяется уже более 100 лет из-за сравнительной простоты исследования, доступности и дешевизны расходных материалов и оборудования и относительно высокой чувствительности самого метода. Несмотря на сравнительную простоту микроскопии методом ЦН, существует ряд факторов, которые могут снизить чувствительность данного метода.

Флуоресцентная микроскопия (ФМ) является методом выбора и имеет существенные преимущества перед микроскопией методом ЦН. Чувствительность ФМ выше, чем ЦН-микроскопии, в среднем на 10-15%. К сожалению, метод ФМ также имеет существенные ограничения и связано это в первую очередь с высокой стоимостью очень качественных флуоресцентных микроскопов от фирм производителей "Nikon" и "Olympus".

Последние достижения в области ФМ, а именно использование LED (light emitted diode – светоизлучающие диоды) нанотехнологий, в корне изменили ее технические возможности. В 2007 г. фирма "LW Scientific" выпустила LuminTM, представляющую LED-приставку, которая конвертирует обычный световой микроскоп во флуоресцентный. Срок службы таких устройств около 50 тысяч, что при ежедневном использовании гарантирует срок службы примерно до 25 лет.

Цель данного исследования – сравнить микроскопию методом ЦН, рутинную ФМ и ФМ с использованием LED-приставки LuminTM в диагностике кислотоустойчивых микобактерий.

Представлены результаты сравнительного микроскопического исследования 502 мазков мокроты пациентов Республиканского противотуберкулезного диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Сравнивали микроскопию мазков мокроты методом ЦН и методом ФМ с использованием микроскопа Микмед 2 (ЛОМО) и микроскопа Olympus SX с LED приставкой Lumin™. LED приставка Lumin™ позволяет конвертировать световой микроскоп во флуоресцентный. Образцы мо-

кроты собирали в течение 2 месяцев от пациентов при диагностике и пациентов, находящихся на излечении в клинике, без предварительной селекции. Культуральное исследование использовали в качестве золотого стандарта, в частности для расчета чувствительности и специфичности различных методов микроскопии. Чувствительность микроскопии методом ЦН составила 28,5 %, ФМ на микроскопе Микмед–52,5 % и ФМ с использованием приставки Lumin™ –72,8 %. Приставка Lumin™ является недорогим, портативным устройством, которое конвертирует практически все модели световых микроскопов во флюоресцентные. Не требует ухода и может в качестве источника энергии использовать как обычную электрическую сеть, так и батарейки "крона" или аналогичные им, а также солнечную батарею.

13/493 Ускоренная идентификация микобактерий с помощью лазерной флюоресценции.

Rapid identification of mycobacteria using laser fluorescence.

M.A. Ivanova , M.V. Makarova , E. Vasil'ev ,
M.T. Aleksandrov , E.P. Pashkov

Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2009; (3):81-85
PMID: 19621826

Основным недостатком традиционных методов диагностики туберкулеза является длительность выделения и индикации возбудителя. Современные ускоренные методы идентификации микобактерий, такие как молекулярно-генетические, хроматографические, автоматизированные системы культивирования и идентификации (BACTEC MGIT 960), иммунологические наряду с преимуществами имеют также ряд недостатков, которые существенно ограничивают возможность широкого применения их в практической лабораторной диагностике микобактериальных инфекций. Это применение дорогостоящих расходных материалов, оборудования, потребность в высококвалифицированных специалистах, наличие специальных помещений. Для проведения этих исследований необходима лабораторная служба, удаленная от объекта исследования, что не соответствует современному требованию диагностики "по месту лечения". Кроме того, представленные методы не позволяют проводить индикацию и дифференциацию живых и мертвых микробов, что значительно снижает диагностическую ценность лабораторных методов. Поэтому поиск новых, качественных, ускоренных и лишенных указанных недостатков методов диагностики микобактерий обоснован и актуален.

В связи с этим, авторы статьи обратили внимание на принципиально новый экспресс-метод идентификации микробов–лазерно-флюоресцентный. В своей основе лазерно-флюоресцентная диагностика (ЛФД) использует способность специфических органических молекул биологического субстрата флюоресцировать при поглощении излучения видимого и ультрафиолетового диапазона. Однако метод ЛФД до настоящего времени не был теоретически, экспериментально и методически обоснован для индикации и идентификации комплекса *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий.

Цель исследования–разработка ускоренного метода идентификации микобактерий на основе лазерной флюоресценции.

Исследованы особенности лазерно-индуцированной флюоресценции 19 видов бактерий, в том числе 17 видов микобактерий. Идентификация микроорганизмов проведена с помощью измерения спектрально-флюоресцентной характеристики.

Создана библиотека спектрально-флюоресцентных характеристик микобактерий в различных концентрационных и ассоциативных соотношениях, которая явилась основой базы данных для идентификации микобактерий лазерно-флюоресцентным методом. Разработаны принципы диагностического алгоритма индикации и дифференциации микобактерий на основе этого метода. Для повышения интенсивности флюоресценции микобактерий показан эффект мирамистина, учет рассеивающих характеристик среды для корректировки спектральных характеристик микобактерий и обработка результатов исследования факторным анализом. При этом эффективность метода составляет 80 - 90%. Разработанные принципы ускоренной идентификации микобактерий и их ассоциаций на основе лазерно-флюоресцентного метода экспериментально обоснованы и апробированы на неизвестных культурах микобактерий и объективно доказывают возможность использования этого метода для экспресс-идентификации микобактерий комплекса *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий.

14/494 Практическое значение тест-системы «ТБ-Биочип MDR» в экспресс-идентификации штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

Ж.Т. Исакова

Клин. лаб. диагностика, 2009; (2): 50 - 51

Устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к лекарственным препаратам обусловлена в основном высокой степенью гидрофобности клеточной оболочки, действующей как барьер проницаемости, но многие потенциальные факторы устойчивости закодированы также и в геноме. Известны гены МБТ, ответственные за формирование лекарственной устойчивости к изониазиду (*katG*, *inhA*, *ahpC*), рифампицину (*rpoB*), стрептомицину (*rrs* и *rpsL*), этамбутолу (*embB*), пиперазину (*pncA*), фторхинолону (*gyrA*).

Одним из методов, выявляющих лекарственную устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду по мутациям в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC* является тест-система «ТБ-Биочип MDR», разработанная в Институте молекулярной биологии имени В.А.Энгельгардта РАН (Москва, Россия).

Цель работы–оценить значение тест-системы «ТБ-Биочип MDR» в экспресс-идентификации штаммов *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к рифампицину и изониазиду.

Обследовали 445 впервые выявленных больных легочной формой туберкулеза, находившихся на стационарном лечении. Всем пациентам проводили клиническое и рентгенологическое исследования. Все пациенты являлись бактериовыделителями (по данным микроскопии мазка мокроты). Образцы мокроты для исследования собирали по общепринятым методикам в 1-й день поступления больных в стационар Национального центра фтизиатрии. Во всех случаях чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам определяли бактериологическим методом абсолютных концентраций и тест-системой «ТБ-Биочип MDR».

Исследование на биочипах заключалось в выделении ДНК МБТ из мокроты, проведении двух последовательных мультиплексных полимеразных цепных реакций (ПЦР) со специфическими для IS6110, *groB*, *katG*, *inhA* и *ahpC* праймерами, гибридизации продуктов амплификации второй стадии ПЦР с олигонуклеотидными зондами, установленными в ячейках биочипа. Результаты гибридизации регистрировали на портативном анализаторе биочипов Чипдетектор-03 (ООО «Биочип-ИМБ», Россия) с соответствующим программным обеспечением Imageware. Сопоставляя полученный флуоресцентный образец со схемой расположения олигонуклеотидов на микрочипе, определяли мутации, присутствующие в изучаемой последовательности ДНК, и делали заключение об устойчивости или чувствительности исследуемого образца к рифампицину или к изониазиду.

Основным преимуществом тест-системы «ТБ-Биочип MDR» в отличие бактериологического метода является возможность выявить штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью в течение двух дней, что дает возможность с самого начала лечения больного подобрать адекватную схему химиотерапии. Тест-система «ТБ-Биочип MDR» позволяет также определить типы мутаций в генах *groB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, обуславливающих устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду и решить проблему быстрого подбора наиболее эффективных комбинаций противотуберкулезных препаратов.

15/495 Оценка тестового устройства MGIT™ TBc ID в сравнении с двумя коммерческими тестовыми устройствами для быстрой идентификации комплекса микобактерий из культуры, выращенной на жидкой и плотной питательных средах.

Evaluation of the MGIT™ TBc ID test vs. two commercially available rapid immunoassays for *M. tuberculosis* complex organism detection from liquid and solid culture. M. Warns, R. Pfeltz, P. Beaty, J. Resales, K. Kopher, S. Joshi, A. Hoosen, H. Said, V. Crews

Представлено на 30 ежегодном конгрессе Европейского общества микробиологов, г. Порто, Португалия, июль 2009

PMID: нет

Тесты, основанные на иммунохроматографии (латеральной диффузии) для определения антигена MPT64 позволяют проводить быструю и недорогую качественную идентификацию комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) из культуры кислотоустойчивых микобактерий.

Цель настоящего исследования. Сравнение чувствительности и специфичности трех аналогичных тестовых устройств для идентификации микобактерий, выделенных из культуры с жидких и плотных питательных сред.

Методы. Инокулят культуры микобактерий, предварительно выделенной на питательных средах-жидкой питательной среде в специальных пробирках (BACTEC™ MGIT™ 960) и на плотной питательной среде (в BBL пробирках со средой Левенштейна-Йенсена), был протестирован при помощи двух коммерческих тестовых устройств - Capilia TB («Capilia», Taunus Laboratories, Япония) и SD Biotec TB Ag MPT-64 Rapid Test («Biotec», Standard Diagnostics, Корея) и тестового устройства BD MGIT TBc Identification Test («TBc ID», BD Diagnostics, США). В настоящее время про-

водится клиническое испытание теста MGIT TBc ID. Реагенты вносили в соответствии с инструкциями производителей; результаты оценивали визуально как положительные в случае наличия специфических полосок. Адекватность работы тестов оценивали по наличию контрольных полосок.

Результаты: Все 3 тест-системы обнаружили наличие МБТ в каждом из 20 тестируемых образцов (чувствительность 100%), которые включали 15 штаммов *M. tuberculosis*. Специфичность тест-систем при тестировании 18 других (нетуберкулезных) микобактерий (НТМ) составила: 100% для теста TBc ID, 94% для теста Capilia TB (по причине кросс-реактивности с *M. marinum*) и 94% для теста Biotec (по причине кросс-реактивности с *M. gastri*). Дополнительное тестирование с использованием двух видов НТМ с перекрестной реакцией подтвердило полученные результаты. Показатели чувствительности и специфичности всех тестовых устройств не различались в зависимости от того в жидкой или на плотной питательной средах были выделены микобактерии. Однако при испытании тестового устройства Biotec при внесении инокулята регулярно наблюдались расплавление плотной питательной среды и обесцвечивание жидкой среды.

Выводы: Все три оцениваемых тестовых устройства для идентификации МБТ продемонстрировали очень хорошую чувствительность. Специфичность TBc ID также оказалась очень хорошей, однако данный показатель у двух других тестовых устройств оказался ниже из-за перекрестной реактивности с определенными НТМ.

16/496 Оценка иммунохроматографического теста для экспресс-детекции *Mycobacterium tuberculosis* с использованием культуры, выращенной в жидкой питательной среде.

Use of an immunochromatographic kit for the rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* from broth cultures. N.A. Ismail, K. Baba, D. Pombo, A.A. Hoosen
Int J Tuberc Lung Dis., 2009; 13(8): 1045-1047
PMID: 19723388

Контроль за распространенностью туберкулеза продолжает оставаться сложной задачей с позиций общественного здоровья и лабораторной диагностики. Стратегия DOTS, рекомендованная ВОЗ, требует лабораторного подтверждения активной инфекции с помощью микроскопии мазка как основного метода выявления возбудителя и мониторинга заболевания. Однако в связи с большим числом случаев коинфекции ВИЧ и туберкулеза результаты микроскопии мазков мокроты нередко отрицательны, в связи с чем возникает необходимость использования культуральных методов для подтверждения инфекции.

Использование культуры микобактерий, выращенной в жидкой питательной среде сокращает время детекции по сравнению с культурой, выращенной на плотных питательных средах. Однако в этом случае детекция комплекса микобактерий туберкулеза (МБТ) является довольно трудоемкой и дорогой, и требует высокой квалификации персонала. Это особенно актуально в случаях использования молекулярно-генетических технологий для идентификации культуральных изолятов.

В последнее время появилось множество антигенов для иммунодиагностики туберкулеза.

Протеиновый антиген *M. tuberculosis* MPT-64 является

специфичным для МБТ, он выделяется из клеток МБТ в процессе культивирования, что делает его наиболее подходящим для идентификации МБТ. Использование иммунохроматографического (ИХ) теста для определения данного антигена значительно упрощает и удешевляет идентификацию МБТ.

В настоящем исследовании проведена оценка коммерческого ИХ-теста SD TB Ag MPT64 Rapid (Standard Diagnostics, Сеул, Южная Корея) для идентификации МБТ с использованием культуры, выращенной в жидкой среде.

Методы. Оценивали ИХ-тест SD TB Ag SD TB Ag MPT64 для качественного определения антигена MPT64 комплекса МБТ, исследуя 96 «положительных» образцов в пробирках MGIT (BD Diagnostics, США), подтвержденных положительными результатами окрашивания кислотоустойчивых штаммов (по Цилю-Нильсену). Данные образцы параллельно были исследованы в тесте Accuprobe (GenProbe, Сан-Диего, США), который в настоящем исследовании принимался за «золотой стандарт».

Результаты. Протестировано 96 образцов, позитивных в MGIT. Средний возраст пациентов составил $36,8 \pm 13,1$ лет. В целом ИХ-тест продемонстрировал превосходные характеристики, с чувствительностью 97%, специфичностью 100%; положительное и отрицательное прогнозируемое значения составили 100% и 92%, соответственно. Из 96 проб три оказались «неопределенными» в тесте Accuprobe. После повторной инкубации в течение 24 ч. и повторного тестирования во всех трех образцах подтверждено наличие МБТ. Наблюдалось 2 расхождения в сравниваемых тестах, оба оказались негативны в ИХ-тесте MPT-64 Ag даже после 24-часовой повторной инкубации, но позитивны в тесте сравнения (Accuprobe). Кроме того, в трех случаях при оценке результатов ИХ-теста отмечена нечеткая интенсивность окрашивания полос, однако результаты были интерпретированы как положительные.

Обсуждение. Культуральный метод с использованием жидкой питательной среды долгое время применялся в Южной Африке, однако идентификация основывалась на трудоемких биохимических методах. Позднее им на смену пришли более затратные и технически сложные молекулярные методы.

Настоящее исследование с использованием ИХ теста, основанного на обнаружении антигена MPT-64, продемонстрировало его высокую точность и быстроту выполнения. Высокие показатели чувствительности и специфичности коррелируют с результатами других исследователей. Данная методология проста и не требует ни специального оборудования, ни высокой квалификации исполнителей. Стоимость исследования примерно в 3 раза ниже по сравнению с молекулярными методами, а время анализа составляет 15 минут против 2 часов в тесте Accuprobe. Эти характеристики делают данный метод оптимальным для использования в диагностической лаборатории. Из ограничений следует выделить трудность визуализации и интерпретации в случае нечетких полосок. Два ложно-негативных результата могут быть связаны с низким уровнем экспрессии антигена данным штаммом возбудителя, следовательно, клиницисты должны быть осведомлены о такой ситуации. Второй причиной может быть отсутствие экспрессии антигена некоторыми субштаммами *M. bovis* БЦЖ, и данные 2 образца в действи-

тельности могли не быть *M. tuberculosis*, однако подтвердить или опровергнуть эту версию невозможно.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что иммунохроматографический тест может и должен использоваться в диагностических лабораториях.

17/497 Детекция *Mycobacterium tuberculosis* и диагностика туберкулеза.

Detection and diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*.

F.A. Al-Zamel

Expert Rev Anti Infect Ther., 2009; 7(9): 1099-1108

PMID: 19883330

Туберкулез продолжает повсеместно оставаться серьезной угрозой здоровью общества, ежегодно поражая миллионы людей. Точная и быстрая диагностика играет роль одного из ключевых звеньев в контроле над заболеванием, однако существующие традиционные диагностические тесты далеки от совершенства, многие либо неточны, либо требуют длительного времени от начала обработки клинических образцов до получения результатов. Ощущается также нехватка быстрых и надежных диагностических методов, позволяющих дифференцировать активный процесс от латентной туберкулезной инфекции. В настоящее время стандартными методами диагностики туберкулеза являются рентгенография органов грудной клетки, культуральный метод, микроскопическое обнаружение кислотоустойчивых микобактерий в мокроте и кожная проба с туберкулином. Все они имеют определенные ограничения. Традиционная рентгенография в отрыве от других методов диагностики не позволяет делать однозначных выводов, культуральные методы трудоемки и длительны, туберкулиновый тест обладает низкой чувствительностью и специфичностью, точность результата микроскопии во многом зависит от количества *M. tuberculosis* в мокроте. Серологические тесты, созданные на основе различных антигенов микобактерий, являются быстрыми, но недостаточно чувствительными. Разработанные новые амплификационные технологии (NAT) несмотря на высокую специфичность, могут давать ложноположительные результаты.

Иммунологические тесты (QuantIFERON и T-SPOT.TB), определяющие количество Т-лимфоцитов, высвобождающих гамма-интерферон при контакте со специфическими антигенами *M. tuberculosis*, имеют ряд преимуществ перед традиционными методами. Тем не менее, и они не лишены недостатков; существует еще немало вопросов, остающихся пока без ответов. Следовательно, в настоящее время является очевидной необходимость поиска точного, быстрого и рентабельного метода диагностики как активной, так и латентной формы туберкулеза.

18/498 Современные лабораторные методы для выявления микобактерий.

Modern laboratory diagnostics for mycobacteria.

S. Rusch-Gerdes, D. Hillemann

Pneumologie, 2008; 62(9):533-540

PMID: 18770479

Ранняя диагностика туберкулеза является одним из самых важных инструментов для прерывания путей передачи и ликвидации инфекции. Даже сегодня окончательный диагноз туберкулеза должен быть подтвержден бактериологическим обнаружением микобактерий туберкулеза в мо-

кроте или других клинических образцах. Подозрение на туберкулез может быть подтверждено клиническими признаками и результатами рентгенографии органов грудной клетки. Такие иммунологические методы как кожная туберкулиновая проба, и новый метод индукции гамма-интерферона с использованием специфичных для МТБ антигенов позволяют определить туберкулезное инфицирование, но не позволяют дифференцировать активный туберкулез от латентного. В связи с этим в диагностике туберкулеза основными методами лабораторной диагностики остаются: микроскопия окрашенных препаратов на наличие кислотоустойчивых бактерий, культуральный метод выделения микобактерий с использованием жидких питательных сред и последующей их идентификацией при помощи молекулярных методов и методов NAT (амплификации нуклеиновых кислот) для быстрой прямой диагностики и идентификации возбудителя. Разработка и внедрение автоматизированных систем учета роста типа ВАСТЕС (при посеве исследуемого материала на жидкие питательные среды) позволяет существенно сократить сроки идентификации возбудителя и определение чувствительности к лекарственным препаратам (по крайней мере, в отношении некоторых лекарственных препаратов); кроме того, время выявления МТБ может быть сокращено с помощью методов, базирующихся на молекулярно-генетическом анализе (ПЦР).

19/499 Новые методы диагностики туберкулеза.

New diagnostic methods for tuberculosis.

M.R. Nyendak, D.A. Lewinsohn, D.M. Lewinsohn

Curr Opin Infect Dis., 2009; 22(2):174-182

PMID: 19283913

В течение последнего десятилетия значительно улучшились лабораторные методы и тесты для выявления *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Совершенствуются методы диагностики латентной формы туберкулезной инфекции и активного туберкулеза, изучаются методики определения штаммов *M. tuberculosis*, резистентных к наиболее часто используемому антибиотикам. Последние достижения в выявлении МБТ включают использование светоизлучающих диодов во флуоресцентной микроскопии, метода ПЦР для детекции МБТ и лекарственно-резистентных штаммов, систем для быстрого обнаружения МБТ в жидкой питательной среде с дополнительным определением лекарственной чувствительности возбудителя. В выявлении латентной туберкулезной инфекции существенную роль играют методы анализа индукции гамма-интерферона антигенами МБТ, что позволяет повысить точность диагностики по сравнению с кожным тестом.

В последнее десятилетие XX века значительно увеличилось число новых лабораторных методов и тест-систем для диагностики туберкулеза. Несмотря на то, что появились новые возможности улучшения лабораторной диагностики туберкулеза (тесты для детекции МБТ и лекарственно-резистентных штаммов, выявления латентной туберкулезной инфекции), необходимо формирование системы мер и механизмов внедрения этих тестов в странах с высоким бременем туберкулеза.

Особенности диагностики туберкулеза у детей

20/500 Руководство ВОЗ по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом (извлечения)

WHO/HTM\TB\2006.371

WHO/FCH/SAH/2006.7

Настоящий документ дополняет национальные руководства и стандарты по борьбе с туберкулезом, многие из которых содержат положения по борьбе с туберкулезом у детей. Документ призван восполнить пробелы, имеющиеся в текущих материалах, и содержит рекомендации, основанные на доказательных принципах. Национальные и региональные программы борьбы с туберкулезом могут использовать данное руководство, адаптировав его к местным условиям.

К числу основных рекомендаций, содержащихся в настоящем документе, следует отнести следующие положения:

- лечение детей, больных туберкулезом, должно проводиться в соответствии со Стратегией “Остановить туберкулез” (которая базируется на стратегии DOTS, разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным союзом борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких) в рамках мероприятий, предусмотренных национальной программой борьбы с туберкулезом;
- необходимо обеспечить основные средства диагностики, включая рентгенографию грудной клетки и проведение туберкулиновых кожных проб;
- обязательно обследованию подлежат дети, имеющие тесный контакт с больными туберкулезом, у которых положительный результат бактериоскопии мокроты;
- особое внимание следует уделять диагностике и лечению туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией; в регионах, характеризующихся высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, все дети, больные туберкулезом, должны проходить обследование на наличие ВИЧ и консультирование;
- для детей с ВИЧ-инфекцией должен предоставляться весь спектр медицинских услуг по лечению ВИЧ-инфекции;
- приоритетное значение имеют диагностика и лечение лекарственно устойчивого туберкулеза у детей;
- в соответствии с требованиями расширенной программы иммунизации, в странах с высокой распространенностью туберкулеза необходимо проводить прививки всех новорожденных вакциной БЦЖ.

Диагностика туберкулеза у детей

Успешная диагностика туберкулеза у детей зависит от тщательного и внимательного рассмотрения всех данных, включая анамнез, результаты клинического обследования и соответствующих исследований, в их числе, результаты туберкулиновых кожных проб (ТКП), рентгенографии грудной клетки (РГК), микроскопия мокроты. У большинства детей, больных туберкулезом, развивается легочная форма заболевания. Хотя метод бактериологического под-

тверждения заболевания не всегда доступен, но по возможности, он должен использоваться, прежде всего, микроскопия мокроты при подозрении на туберкулез у детей в том возрасте, когда у них можно получить пробу мокроты. Не следует прибегать к пробному лечению противотуберкулезными препаратами с диагностической целью. Решение о медикаментозном лечении необходимо принимать продуманно, и, коль скоро такое решение принято, ребенок должен пройти полный курс химиотерапии.

Предлагаемый подход к диагностике туберкулеза у детей (который, подробно обсуждается ниже и кратко представлен на вставке 1) основан на ограниченных данных, полученных из медицинской литературы, поэтому применять его следует при должной экспертной оценке.

Вставка 1. Рекомендуемый подход к диагностике туберкулеза у детей

1. Тщательное изучение анамнеза (включая контакты ребенка с больными туберкулезом и симптомы заболевания туберкулезом)
2. Физикальное обследование (с учетом возрастных данных)
3. Результат туберкулиновой кожной пробы
4. Бактериологическое обследование (при возможности)
5. Исследования в связи с подозрением на легочный или внелегочный туберкулез
6. Обследование на ВИЧ (в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции)

У большинства детей с пониженным иммунитетом после контакта с заразным больным туберкулезом появляются симптомы, характерные для хронического заболевания.

Основные факторы риска представлены во вставке 2.

Вставка 2. Основные факторы риска заболевания туберкулезом:

- семейный контакт с больным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты;
- возраст ребенка < 5 лет;
- наличие ВИЧ-инфекции;
- сильное истощение

Основные признаки заболевания туберкулезом представлены на вставке 3. В абсолютном большинстве случаев наличие туберкулезной инфекции может быть подтверждено положительным результатом туберкулиновой кожной пробы. У детей младшего возраста симптомы туберкулеза могут быть ярко выражены, напоминая тяжелую пневмонию, в этом случае туберкулез можно заподозрить по слабой положительной динамике на лечение антибио-

тиками. В таких случаях легко выявляется источник заражения, чаще всего, мать ребенка.

Вставка 3. Основные признаки заболевания туберкулезом

Наличие трех и более факторов, перечисленных ниже, указывает на большую вероятность заболевания туберкулезом:

- хронические симптомы, указывающие на возможность заболевания туберкулезом;
- физические признаки, ясно указывающие на возможность заболевания туберкулезом;
- положительный результат туберкулиновой кожной пробы;
- результаты рентгенографии грудной клетки, характерные для туберкулеза

Существующие средства диагностики туберкулеза у детей обладают определенными недостатками. Кроме того, в большинстве регионов с высокой распространенностью туберкулеза отсутствуют возможности для проведения необходимых диагностических тестов (например, культуральных исследований и туберкулиновых кожных проб).

Разработка доступных диагностических тестов для выявления туберкулеза у детей должна стать первоочередной задачей исследователей и лиц, принимающих политические решения.

В некоторых странах для диагностики туберкулеза применяются цифровые диагностические таблицы, которые, однако, до настоящего времени не были в необходимой степени верифицированы и соотнесены с “золотым стандартом”. Поэтому такие таблицы могут быть использованы лишь при проведении скринингов, а не для постановки окончательного диагноза. Диагностические таблицы еще в меньшей степени применимы для диагностики легочного (наиболее часто встречающегося) туберкулеза у детей, а также при обследовании на туберкулез детей с ВИЧ-инфекцией.

Рекомендуемый подход к диагностике туберкулеза у детей

1. Тщательное изучение анамнеза (наличие контакта ребенка с больными туберкулезом, симптомы заболевания туберкулезом)

а. Контакт

Близкий контакт имеет место в случае проживания в одной семье или нахождения в постоянном контакте (например, в случае опекуна) с лицом, больным легочным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты. Находящийся в контакте с ребенком больной туберкулезом с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но положительным культуральным исследованием, также представляет опасность заражения, но в гораздо меньшей степени.

Заслуживает пристального внимания соблюдение следующих принципов при проведении диагностики туберкулеза у детей:

- Все дети в возрасте 0-4 лет, а также дети в возрасте от 5 лет с симптомами заболевания, имевшие контакты с больными туберкулезом с положительным результатом

микроскопии мокроты, должны обследоваться на туберкулез.

- Если у ребенка в возрасте до 15 лет диагностирован туберкулез, необходимо установить источник заражения (как правило, им является взрослый больной легочным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты или имеется еще не диагностированный источник заражения в семье).

- Если у ребенка обнаружен туберкулез с бактериовыделением, необходимо выявить и обследовать все контакты данного ребенка, как это делается во всех случаях при обследовании контактов больных туберкулезом с бактериовыделением. Больного ребенка следует рассматривать как источник туберкулезной инфекции, если у него обнаружена легочная форма заболевания с положительным результатом микроскопии мокроты или кавернозная форма туберкулеза по результатам рентгенографического обследования.

б. Симптомы заболевания туберкулезом

В большинстве случаев у детей с клиническим проявлением заболевания наблюдаются хронические симптомы. К наиболее распространенным из них относятся:

• Длительный кашель

Постоянный кашель без видимого улучшения в течение более 21 дня.

• Повышенная температура

Повышение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ в течение 14 дней при исключении других заболеваний (напр., малярии или пневмонии).

• Снижение массы тела или замедление роста

Спрашивая родителей о похудании или замедлении роста ребенка, следует также свериться с графиком возрастной нормы соотношения масса тела и роста и определить их у данного ребенка.

В диагностике туберкулеза очень важно точно установить симптоматику заболевания.

2. Клиническое обследование (включая оценку роста ребенка)

При легочном туберкулезе нет клинических симптомов, характерных только для этого заболевания. У ребенка могут быть проявления, указывающие на возможность туберкулеза внелегочной локализации (например, если в патологический процесс вовлечены другие органы, а не легкие). Клинические проявления при туберкулезе носят общий характер и должны явиться отправным пунктом обследования ребенка на туберкулез. К числу наиболее часто встречающихся при физикальном обследовании признаков относятся:

а) признаки, которые могут свидетельствовать о высокой вероятности заболевания внелегочным туберкулезом:

- кифоз (особенно, недавно образовавшийся, может быть результатом туберкулезной деструкции позвонков);
- безболезненные образования в области шеи, могут быть результатом поражения лимфатических узлов с образованием свищей;

б) признаки, требующие специального расследования, чтобы исключить заболевание внелегочным туберкулезом:

- менингит, не поддающийся лечению антибиотиками, с подострой начальной фазой или повышенным внутричерепным давлением;

- наличие жидкости в плевральной полости;
- наличие жидкости в перикарде;
- увеличение живота, с наличием асцита;
- безболезненное увеличенные лимфатических узлов без наличия свищей;
- безболезненное увеличение суставов;
- признаки туберкулиновой гиперчувствительности (например, фликтенулезный конъюнктивит, узловатая эритема (erithema nodosum)).

Установленная потеря массы тела (или прекращение увеличения массы тела), в особенности, после специальной диеты, могут свидетельствовать о наличии у ребенка хронического заболевания, в частности, туберкулеза.

3. Туберкулиновая кожная проба

Положительный результат туберкулиновой кожной пробы (ТКП) указывает на наличие у пациента туберкулезной инфекции, но не обязательно свидетельствует о заболевании туберкулезом. Тем не менее, ТКП может применяться в качестве дополнительного теста при диагностике туберкулеза у детей с симптомами этого заболевания, этот метод используется наряду с другими методами диагностики. Существует несколько видов ТКП, однако на практике рекомендуется применять пробу Манту.

Применение теста

Порядок проведения ТКП должен быть стандартным в каждой стране, рекомендуется использовать 5 туберкулиновых единиц (ТЕ) очищенного деривата протеина туберкулина (PPD)-S или 2 ТЕ туберкулина PPD RT23, поскольку эти два препарата вызывают одинаковую реакцию у детей с туберкулезной инфекцией. Медицинские работники должны пройти специальную подготовку по проведению и оценке результатов ТКП.

Результат ТКП считается положительным в следующих случаях:

- у детей в группах повышенного риска (дети с ВИЧ-инфекцией и дети с признаками истощения, т.е. с клиническими признаками истощения или детской пеллагры)–кожное уплотнение (индурация) диаметром > 5 мм;
- у всех других детей (вне зависимости от того, были они вакцинированы БЦЖ или нет)–диаметр индукции должен составлять > 10 мм.

Значение теста

ТКП может применяться при обследовании детей, подвергшихся воздействию туберкулезной инфекции (например, в результате семейного контакта с больным активным туберкулезом). Таким детям можно назначить курс профилактической химиотерапии, если провести ТКП не представляется возможным.

Проведение ТКП оказывается также полезным при диагностике сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекции, а также в качестве дополнительного метода выявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией. Хотя лишь у незначительного числа детей с ВИЧ-инфекцией туберкулиновая кожная проба дает положительный результат, поскольку для этого необходим достаточный иммунный ответ, а при ВИЧ-инфекции иммунитет, как правило, ослаблен.

Кроме того, возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты ТКП. В некоторых случаях целесообразно проводить повторные ТКП после улучшения общего статуса ребенка или после снятия симптомов тяжелого заболевания (в том числе, туберкулеза), по-

скольку сначала ТКП может дать отрицательный результат, но через 2-3 месяца после начала лечения результат окажется положительным. Отрицательный результат ТКП никогда не исключает наличие туберкулеза у детей.

4. Бактериологическое подтверждение диагноза (при возможности проведения бактериоскопии)

При любых обстоятельствах диагноз туберкулеза у ребенка рекомендуется подтвердить направляя пробы патологического материала для лабораторных исследований. Пробы для микроскопии необходимо получать из предполагаемых очагов инфекционного процесса, а при наличии технических и финансовых возможностей желательно проводить и культуральные тесты (а также морфологические исследования). К числу биоматериалов для исследования относятся мокрота, смывы из желудка и некоторые другие пробы (например, биоптаты лимфатических узлов). Для проведения бактериоскопии с окрашиванием на кислотоустойчивые микобактерии и гистологических исследований хорошо зарекомендовали себя материалы, полученные при тонкоигольной биопсии лимфатических узлов.

Для увеличения выявляемости туберкулеза большое значение имеет проведение культуральных тестов, поскольку только такие исследования позволяют дифференцировать *M. tuberculosis* и нетуберкулезные микобактерии. Бактериологическое подтверждение диагноза туберкулеза особенно важно у детей, у которых

- имеется подозрение на лекарственно-устойчивый туберкулез;
- диагностирована ВИЧ-инфекция;
- заболевание протекает в тяжелой форме;
- имеются трудности с постановкой окончательного диагноза.

При заборе проб мокроты для микроскопии применяются следующие методы:

а) Отхаркивание

Пробы мокроты при подозрении на туберкулез собираются в обязательном порядке у взрослых пациентов и у детей старшего возраста (старше 10 лет). У детей младшего возраста, в особенности, до 5 лет, получить пробы мокроты достаточно трудно, при этом у большинства детей результаты микроскопии мокроты отрицательны. Однако, если у ребенка удалось получить пробы мокроты, желательно направить их на микроскопию (а при возможности, и для культурального анализа). Количество выделяемых с мокротой микобактерий несколько выше у детей старше пяти лет и у подростков, а также у пациентов всех возрастов с тяжелой формой заболевания. Как и у взрослых пациентов, у детей при подозрении на туберкулез необходимо исследовать три пробы мокроты: первую–собранную во время посещения медицинского учреждения, вторую–собранную дома утром, и третью–собранную при повторном посещении медицинского учреждения.

б) Смывы из желудка

Смывы из желудка получают с помощью назогастрального зонда у детей младшего возраста, у которых, как правило, не удается собрать пробы мокроты. Смывы из желудка получают в течение трех дней подряд в утренние часы и направляются на микроскопию и культуральные исследования.

в) Индукция отделения мокроты

Результаты недавно проведенных исследований показывают, что индукция отделения мокроты–безопасный и

эффективный способ получения патологического материала у детей всех возрастных групп, а количество микобактерий в индуцированной мокроте такое же или даже больше, чем в смывах из желудка. Однако для проведения этой процедуры необходимо специальное оборудование и подготовленный персонал.

В данном руководстве содержатся конкретные рекомендации, которым необходимо следовать для правильного проведения диагностики туберкулеза у детей. Для вновь созданных и еще недостаточно развитых лабораторных служб по диагностике туберкулеза основной задачей является качественное проведение микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии патологического материала, чаще всего, это пробы мокроты.

5. Исследования, проводимые при подозрении на легочный и внелегочный туберкулез

а) При подозрении на легочный туберкулез

В диагностике туберкулеза легких у детей большое значение имеет рентгенография грудной клетки, которая в большинстве случаев выявляет изменения, указывающие за заболевание туберкулезом. Чаще всего наблюдается интенсивное затемнение легочной ткани и увеличение прикорневых лимфатических узлов. Наличие диссеминированного процесса в легких у детей с отрицательным ВИЧ-статусом с большой долей вероятности свидетель-

ствует о заболевании туберкулезом. Пациенты с ограниченным процессом в легких, который не исчезает после лечения антибиотиками, должны в обязательном порядке обследоваться на туберкулез.

У подростков, больных туберкулезом, рентгенологическая картина поражения легких схожа с таковой у взрослых. Чаще всего наблюдается массивный плевральный выпот и инфильтрация легочной ткани с образованием каверн. У подростков может также развиваться первичный туберкулез с прикорневым лимфаденитом, что можно видеть на рентгенограмме.

Хорошее качество рентгенограмм – необходимое условие для успешной диагностики туберкулеза. Оценка результатов рентгенографии должна проводиться специалистом-рентгенологом или медицинским работником, прошедшим специальную подготовку. Разработано практическое руководство по оценке результатов рентгенографического обследования.

б) При подозрении на внелегочный туберкулез

В таблице 1 представлены исследования, которые обычно проводятся при диагностике наиболее распространенных форм внелегочного туберкулеза. В большинстве случаев подозрение на внелегочный туберкулез основывается на результатах клинического обследования, а диагноз подтверждается гистологическими и другими специальными методами.

Таблица 1.

Распространенные формы внелегочного туберкулеза у детей

Локализация	Методы диагностики
Периферические лимфатические узлы (в особенности, шейные)	Биопсия лимфатических узлов или тонко-игольная аспирация
Милиарный туберкулез (например, диссеминированный)	Рентгенография грудной клетки и спинномозговая пункция (тест на менингит)
Туберкулезный менингит	Спинномозговая пункция (и, при возможности, томография головного мозга)
Плевральный выпот (у детей старшего возраста и подростков)	Рентгенография грудной клетки, плевральная пункция для проведения биохимического анализа (концентрация протеинов и глюкозы), подсчет числа микроорганизмов, культуральное исследование
Абдоминальный туберкулез	УЗИ и биопсия синовиальных оболочек
Туберкулез костей и суставов	Рентгенография, пункция полости суставов или биопсия синовиальных оболочек
Туберкулезный перикардит	УЗИ и биопсия перикарда

с) Другие методы исследования

Серологические тесты и метод амплификации нуклеиновых кислот (например, полимеразная цепная реакция) в настоящее время не рекомендуются в качестве рутинных методов диагностики туберкулеза у детей, поскольку они еще не достаточно изучены и по результатам нескольких исследований зарекомендовали себя не с лучшей стороны. В этом направлении предстоит провести дальнейшие исследования и, возможно, эти методы подтвердят свою эффективность.

Другие специальные методы исследования, такие, как компьютерная томография грудной клетки и бронхоскопия также не рекомендованы в качестве рутинных методов диагностики туберкулеза у детей

6. Исследование на ВИЧ

В регионах, которые характеризуются высокой распространенностью ВИЧ-инфекции среди населения в целом, и где возможно сочетание этого заболевания с туберкулезом (ТБ/ВИЧ), необходимо проводить тесты на ВИЧ и консультирование всех больных туберкулезом. Эти мероприятия должны стать неотъемлемой частью ведения больных туберкулезом. В регионах с незначительной распространенностью ВИЧ-инфекции тесты на ВИЧ и консультирование достаточно проводить только у больных туберкулезом, имеющих симптомы и/или признаки, характерные для ВИЧ-инфекции, и анамнез которых указывает на высокий риск заражения ВИЧ.

Стандартные определения случаев детского туберкулеза

Установление диагноза туберкулеза подразумевает определение заболевания в активной фазе, т.е. выявление пациента с симптомами заболевания, вызванными туберкулезной инфекцией. Кроме диагностики туберкулеза, определение случая должно включать выявление формы заболевания туберкулезом, что определяет выбор надлежащего лечения и оценку исходов лечения. Определение случая заболевания туберкулезом включает: (I) локализацию патологического процесса; (II) результаты всех видов бактериологических исследований; (III) тяжесть протекания заболевания и (IV) сведения о ранее проведенном лечении туберкулеза. Все дети, больные туберкулезом, должны быть зарегистрированы национальной программой борьбы с туберкулезом по следующим категориям: случаи туберкулеза легких с положительной микроскопией мокроты; случаи туберкулеза легких с отрицательной микроскопией мокроты; случаи внелегочного туберкулеза; впервые выявленные/ранее леченные случаи заболевания туберкулезом.

Стандартные определения случаев приведены ниже.

Случаи туберкулеза легких с положительной микроскопией мокроты

Данная категория определяется по следующим критериям:

- положительные результаты двух или более проб мокроты при микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии; **или**
- один положительный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии плюс рентгенологическое заключение врача, указывающее на заболевание туберкулезом в активной фазе; **или**
- один положительный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии плюс положительный результат культурального исследования на *M. tuberculosis*.

У детей любого возраста и подростков, если легочный туберкулез протекает в тяжелой форме, то вероятность положительного результата микроскопии мокроты резко повышается.

Случаи туберкулеза легких с отрицательной микроскопией мокроты

К данной категории относятся все случаи заболевания легочным туберкулезом, не отвечающие вышеприведенным критериям. К этой категории относятся также случаи, когда тесты не дают определенных результатов, что довольно редко встречается у взрослых больных, но относительно часто имеет место у детей.

В соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и практики здравоохранения, диагностические критерии случаев легочного туберкулеза с отрицательным результатом микроскопии мокроты включают:

- не менее трех проб мокроты с отрицательным результатом микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии; **и**
- результаты рентгенографического исследования, указывающие на наличие легочного туберкулеза в активной фазе; **и**
- отсутствие эффекта от лечения антибиотиками широкого спектра действия; **и**
- решение врача приступить к проведению полного курса противотуберкулезной химиотерапии.

Случаи внелегочного туберкулеза

К данной категории относятся дети, у которых диагностирован только внелегочный туберкулез. Дети, у которых диагностированы и легочная, и внелегочная формы туберкулеза, подлежат учету как случаи легочного туберкулеза.

Случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза

У детей может быть как лекарственно-чувствительный, так и лекарственно-устойчивый туберкулез. Лекарственно-устойчивый туберкулез устанавливается в результате лабораторного исследования. Тем не менее, имеются все основания подозревать наличие лекарственно-устойчивого туберкулеза при наличии следующих обстоятельств:

1. Наличие источника лекарственно-устойчивой туберкулезной инфекции:

- контакт с больным, у которого имеется лекарственно-устойчивый туберкулез;
- результаты микроскопии мокроты неизменно остаются положительными после 3- месячного курса противотуберкулезного лечения;
- в анамнезе имеются сведения о ранее проведенном лечении туберкулеза;
- в анамнезе имеются сведения о прерывании курса противотуберкулезного лечения .

2. Подозрение на заболевание лекарственно-устойчивым туберкулезом у ребенка:

- контакт с больным, у которого установлено заболевание лекарственно-устойчивым туберкулезом;
- отсутствие положительной динамики при проведении предписанного режима противотуберкулезной химиотерапии;
- рецидив заболевания после завершения курса противотуберкулезного лечения.

Диагностика и лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей – сложная задача, осуществлять ее необходимо в условиях специализированных противотуберкулезных учреждений.

21/501 Определение гамма-интерферона в реакции ELISpot хорошо предсказывает развитие активного туберкулеза у контактных детей.

Prognostic value of a T-cell-based, interferon- γ biomarker in children with tuberculosis contact.

M. Bakir , K.A. Millington , A. Soysal , J.J. Deeks ,

S. Efee, Y. Aslan , D.P. Dosanjh , A. Lalvani

Ann Intern Med., 2008; 149(11):777-787

PMID: 18936496

PMCID: PMC2730556

Основой диагностики латентного туберкулеза остается кожная туберкулиновая проба (КТП). Однако специфичность этой выдержавшей испытание временем методики недостаточна. На ее результаты влияет вакцинация БЦЖ (BCG), а у лиц с ВИЧ/СПИДом КТП может дать ложноотрицательные результаты. Хорошей альтернативой КТП выглядят современные тесты на основе определения гамма-интерферона (γ -ИФН) в плазме на основе реакции ИФА или определение Т-клеток, вырабатывающих γ -ИФН, по методике ELISpot. Однако может ли определение γ -ИФН предсказать развитие активного туберкулеза? Ответить на этот вопрос попыталась международная группа ученых из Турции и Великобритании во главе с доктором Mustafa Bakir (медицинский факультет университета Marmara, г. Стамбул, Турция).

Методы и ход исследования. Исследование проводило в семи государственных клиниках Стамбула с октября 2002 по апрель 2004 гг. У всех больных с подтвержденным при микроскопии мокроты легочным туберкулезом выявляли наличие контактных лиц—детей до 16 лет включительно. Эти дети и приглашались для участия в исследовании. При включении в исследование всем детям проводили клинко-рентгенологическое обследование. В дальнейшем они осматривались раз в полгода на протяжении двух лет или до развития туберкулеза. В случае появления подозрительных симптомов рекомендовали обращаться за помощью немедленно. Реакцию ELISpot делали вначале исследования и повторно на протяжении первых шести месяцев. Повторно проводили и кожную туберкулиновую пробу. Детей вакцинировали согласно текущим клиническим рекомендациям и проводили профилактический курс изониазида в зависимости от результатов КТП и возраста. Для проведения ELISpot использовали пептиды, покрывающие раннюю секреторную антигенную цель-6 (early secretory antigenic target-6), ESAT-6 и фильтрованный культуральный протеин 10 (culture filtrate protein-10) CFP-10 (окончательная концентрация 10 мг/мл; университет Луизианы, США) и рекомбинатный ESAT-6 (10 мг/мл; агентство ветеринарных лабораторий, Вейбридж, Великобритания), рекомбинатный CFP-10 (10 мг/мл; Lionex Diagnostics and Therapeutics, Брауншвейг, Германия). В последующем эти пептидные наборы под названием T-SPOT TB были лицензированы для коммерческого исследования (Oxford Immunotec, Оксфорд, Великобритания). Педиатры, которые наблюдали детей, не знали о результатах исследования ELISpot.

Результаты. В исследовании приняли участие 908 детей. Суммарное время наблюдения составило 1201 человеко-лет, в среднем—1,3 года на ребенка. Участников мужского пола было 50%, средний возраст—7,5 лет (от 1 мес. до 16 лет). 728 (80%) детей были вакцинированы BCG. Положительный результат ELISpot оказался у 381 (42%) ребенка, положительная КТП—у 550 (61%). Среди вакцинированных БЦЖ процент лиц с положительной туберкулиновой пробой был достоверно выше.

Все двадцать четыре месяца наблюдения прошли 270 детей. 560 человек после первых 12 месяцев лично не явились, однако их по специальному вопросу опрашивала по телефону медсестра.

Активный туберкулез развился у 15 контактных лиц. Частота развития туберкулеза оказалась несвязанной с полом: заболевших мальчиков было 9/452 (2,0%), а девочек—6/456 (1,3%), $p=0,43$. Заболевшие были младше: медиана их возраста составила 4 года (межквартильный интервал [МКИ] 1-8 лет) против 8 лет у незаболевших (МКИ 4-11 лет), $p=0,074$. Все 15 заболевших детей ранее туберкулезом не болели; при включении в исследование клинической и рентгенологической симптоматики у них выявлено не было. Восемь заболевших выявлены при осмотре в плановом порядке, семь обратились в клинику самостоятельно. У троих детей диагноз туберкулеза был подтвержден микробиологически, у остальных диагноз выставлен по клинко-рентгенологическим данным. Все заболевшие выздоровели.

При включении в исследование положительная реакция ELISpot была отмечена у 11 заболевших, положительная КТП—у 12. У 10 больных положительными были обе реакции, у 1 больного отмечались положительная ELISpot и отрицательная КТП, у 2—отрицательная ELISpot и положительная

КТП, и, наконец, у 2 обе реакции оказались отрицательными. У 2 из 4 заболевших туберкулезом с отрицательной ELISpot последняя оказалась положительной при повторном исследовании. КТП стала положительной (папула 15 мм) у одного из троих заболевших с отрицательной КТП при включении. Активный туберкулез развился у 11/381 контактных лиц с положительной ELISpot в течение 536 человеко-лет наблюдения (заболеваемость—20,5/1000 человеко-лет, 95% доверительный интервал [ДИ] 10,2–36,7). Из 550 контактов с положительной КТП активным туберкулезом заболели 12 за 722 человеко-года (заболеваемость—16,6/1000 человеко-лет, 95% ДИ 8,6–29,0). Таким образом, по ELISpot было выявлено то же количество новых больных туберкулезом, но из меньшей группы положительных результатов. Более того, значительно большая доля контактов имели положительную КТП, чем ELISpot (550/908 против 381/908, $p<0,001$), что показывает более высокую специфичность ELISpot.

В целом у детей с положительным результатом ELISpot риск развития активного туберкулеза был в 3,4 раза выше, чем у детей с отрицательным результатом ($p=0,036$), а у детей с положительной КТП—в 2,7 раза выше (разница статистически не значима, $p=0,131$). Дети получали профилактический курс изониазида. Последний назначали по результатам КТП. Среди нелеченных контактов у 54 результатов ELISpot оказался положительным, а у 4 из них развился в итоге активный туберкулез в течение 93 человеко-лет прослеживания (заболеваемость—43,0/1000 человеко-лет, 95% ДИ 11,7–110,2). У контактных лиц с положительным результатом ELISpot статистически значимо чаще развивался активный туберкулез, чем у лиц с отрицательными результатами (заболеваемость—10,6, 95%ДИ 1,19-95,2, $p=0,034$). Из 83 контактов с положительной КТП туберкулез развился у троих за 114 человеко-лет наблюдения (заболеваемость—26,2/1000 человеко-лет, 95%ДИ 5,4–76,6).

Выводы. У детей, контактировавших с больными туберкулезом, обнаружение γ -ИФН в ELISpot предсказывает трех-четыре кратное повышение риска заболевания активным туберкулезом по сравнению с теми, у кого ELISpot дала отрицательный результат. Определение γ -ИФН по методике ELISpot может быть ценным клиническим инструментом, позволяющим точнее применять профилактическое лечение. Основной недостаток исследования, подчеркивают авторы, невысокое микробиологическое подтверждение туберкулеза у заболевших (три человека из пятнадцати)

22/502 Количественный анализ индукции интерферона γ -клетками цельной крови *in vitro* в присутствии антигенов микобактерий туберкулеза.

Л.И. Мордовская, В.А. Аксенова, М.А. Владимирский, Е.И. Аксенова, Е.Е. Ефремов, Т.Н. Власик
НИИ фтизиопульмонологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; Российский кардиологический научный центр; НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея, Москва
Педиатрия, 2009, 88 (5): 43-46

Число детей, впервые инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), ежегодно составляет около 1,3 % всего детского населения страны (Шилова М.В., 2008). Туберкулинодиагностика по-прежнему остается основным методом раннего выявления туберкулеза и формирования

групп риска по заболеванию туберкулезом у детей (Овсянкина Е.С. и соавт., 2004). Инфицированность МБТ определяется при конверсии («вираже») кожной туберкулиновой пробы Манту (ПМ) (переход результата туберкулинового кожного теста от отрицательного к положительному), которая должна проводиться детям ежегодно. К 14 годам около 30% детского населения (всего 1 млн. 300 тыс чел.) становятся инфицированными МБТ по результатам туберкулиновых проб. Однако эффективность этого метода диагностики первичной туберкулезной инфекции у детей недостаточна в связи с относительно низкой специфичностью ПМ. На каждые 1000 впервые инфицированных детей и подростков заболевает туберкулезом 12 детей и 100 подростков, что свидетельствует о поздней диагностике туберкулеза у части детей (особенно у подростков), о запоздалом выявлении виража туберкулиновой пробы (Шилова М.В., 2008). В условиях массовой вакцинации БЦЖ (92–95% всех новорожденных) и ревакцинации в дошкольном и препубертатном возрастах довольно сложно достоверно установить уровень инфицированности детей МБТ, отличить поствакцидную аллергию, которая часто сохраняется в течение ряда лет, от инфекционной.

В связи с этим диагностика туберкулезной инфекции у детей, в том числе дифференцирование туберкулезного инфицирования детей от поствакцидной туберкулиновой аллергии, является одной из наиболее актуальных проблем детской фтизиатрии. Для специфической диагностики туберкулезной инфекции у детей, в отсутствие выраженных рентгенологических изменений, необходимо использовать новые методы, которые должны быть неинвазивными и не алергизирующими. В последние годы в странах Европы и США тест-системы QuantiFERON-TB-Gold и QuantiFERON-TB-Gold In Tube, основанные на измерении иммунного ответа Т-лимфоцитов на микобактериальные антигены, выраженного продукцией интерферона γ (ИФН- γ) в 24-часовой культуре цельной крови (Mazurek GH, 2003; Mazurek, GH, 2005; Mori T, 2004), рассматриваются в качестве тестов для определения туберкулезной инфекции.

В этих тест-системах в качестве индукторов ИФН- γ используются полученные генно-инженерным путем специфические для МБТ антигены: ESAT-6 (ранний секретиремый антиген), CFP-10 (белок клеточного филтратата) и неспецифический стимулятор фитогемагглютинин. Эти антигены отсутствуют у микобактерий вакцинного штамма *M. bovis* (BCG) и большинства нетуберкулезных микобактерий. В связи со строгой специфичностью рекомбинантных антигенов предварительная вакцинация БЦЖ не оказывает значительного влияния на результаты индукции ИФН- γ *in vitro*. Ряд исследователей отмечает преимущества этого метода по сравнению с кожной туберкулиновой пробой.

При использовании рекомбинантных антигенов ESAT-6 и CFP-10 этот тест был положительным при активной туберкулезной инфекции в 89% случаев, но отрицательным у БЦЖ-вакцинированных с минимальным риском туберкулезного контакта; специфичность–98% (Mori T, 2004).

Основной целью нашей работы явилось изучение уровня индукции ИФН- γ клетками цельной крови *in vitro* в присутствии специфического антигена туберкулезного возбудителя у детей и подростков при первичной

туберкулезной инфекции в сравнении с поствакцинной БЦЖ-аллергией.

Материалы и методы исследования

Обследованы 148 детей и подростков в возрасте от 1 до 14 лет, проходивших обследование и лечение в детском противотуберкулезном диспансере г. Якутска и НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова с установленными диагнозами: конверсия («вираж») туберкулиновой пробы–52 пациента; поствакцинная аллергия–40 пациентов; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов–25 пациентов. Обследовали также 31 здорового ребенка с отрицательной или сомнительной ПМ.

Поствакцидную аллергию, как и «вираж» туберкулиновой пробы устанавливали на основании данных о вакцинации, ревакцинации БЦЖ, динамики ПМ и эпидемиологического анализа. Для исследования были с согласия родителей или при проведении биохимических исследований взяты образцы по 3,0 мл крови с гепарином (10 ед/мл).

Образцы крови были разлиты по 1 мл в 3 различные маркированные пробирки: контрольная проба без антигена и две опытные пробы, в которые вносили по 10 мкл туберкулина PPD (сухой очищенный туберкулин производства Санкт-Петербургского НИИ вакцин и сывороток) и специфический рекомбинантный антиген ESAT-6, полученный одним из авторов в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея РАМН. Ампулу сухого очищенного туберкулина разводили 0,6 мл дистиллированной воды, что соответствовало концентрации по белку 1 мг/мл. Антиген ESAT-6, массой 32 кДа, полученный методом генной инженерии, содержал помимо специфического пептида 6 кДа целлюлозу связывающий домен. Конечная концентрация обоих антигенов по белку составляла 10 мкг в мл крови. Образцы крови в стерильных пробирках объемом 5 мл с герметично закрывающимися крышками инкубировали при 37°С в течение 20–24 ч. На следующий день отбирали по 200 мкл образцов плазмы, в которых определяли концентрацию ИФН- γ с помощью разработанной нами иммуноферментной тест-системы.

Для иммуноферментного анализа использовали два моноклональных антитела к различным детерминантам ИФН- γ : иммобилизованные в лунках планшета и детектирующие антитела, меченые биотином. ИФН- γ , связанный с помощью первых антител, в лунках планшета выявляли с помощью вторых–биотин-меченных антител и ферментного конъюгата–стрептадивин-пероксидазы. Для определения концентрации ИФН- γ в образцах плазмы строили калибровочную кривую на основании измерения оптической плотности при 450 нм в лунках стандартного ИФН- γ с двукратным разведением от 280 до 8,75 пг/мл. Чувствительность анализа–10 пкг/мл.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу SAS с помощью параметрических и непараметрических методов анализа. Определяли среднюю величину, стандартное отклонение (дисперсию), медиану и межквартильный (25–75%) уровень результатов. Достоверность различий в изучаемых группах анализировали по критерию Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Результаты анализа индукции ИФН- γ антигенами МБТ–неспецифическим туберкулином PPD и специфическим рекомбинантным антигеном ESAT-6 при обследовании детей с отрицательной ПМ, поствакцинной аллергией и

впервые инфицированных («вираж» ПМ) и туберкулез внутригрудных лимфоузлов представлены в таблице. Индукция ИФН- γ туберкулином PPD у детей с конверсией («вираж») туберкулиновой пробы значительно выше ($p < 0,001$), чем у детей с поствакциной БЦЖ-аллергией. Однако в связи с большой вариабельностью получаемых результатов при использовании туберкулина PPD дифференцировать конверсию туберкулиновой пробы, т.е. первичное тубинфицирование, от поствакциной БЦЖ аллергии невозможно.

При использовании специфического рекомбинантного антигена ESAT-6 различия в индукции ИФН- γ у пациентов с конверсией ПМ и у детей с поствакциной аллергией не только резко отличаются, но и пригодны для индивидуального дифференцирования. Для индивидуальной оценки наличия туберкулезного инфицирования был принят пороговый критерий уровня индукции ИФН- γ более 70 пг/мл. Из 40 детей с клинически установленной поствакциной аллергией все результаты индукции ИФН- γ были ниже 70 пг/мл. При «вираже» туберкулиновой пробы из 52 обследованных детей лишь в 3 случаях уровень индукции ИФН- γ был ниже порогового критерия. У детей с туберкулезом внутригрудных лимфоузлов, который рассматривается как первичная туберкулезная инфекция, индукция ИФН- γ как с туберкулином PPD, так и с использованием специфического антигена ESAT-6 не отличалась от результатов индукции ИФН- γ у детей с конверсией ПМ.

При статистическом анализе зависимости между величиной индукции ИФН- γ и размером ПМ у 50 впервые инфицированных детей коэффициент корреляции был низким – 0,3. Однако при сравнении двух групп детей с размером папулы 5–9 мм ($n=15$) и 10–16 мм ($n=35$), различия в уровнях индукции ИФН- γ (средние величины \pm стандартное отклонение) для этих групп при использовании специфического рекомбинантного антигена ESAT-6 были значимыми, составляя 254 ± 228 и 446 ± 314 пг/мл соответственно; $p=0,02$. В то же время различия в этих группах

при использовании для индукции ИФН- γ туберкулина PPD не были значимыми.

Методы анализа индукции ИФН- γ антигенами МБТ, обозначаемые в англоязычной литературе аббревиатурой IGRA (interferon gamma release assay) и наборы реагентов QuantiFERON-TB-Gold [3, 5–8] и T-SPOT.TB (Pai M, 2008), в которых используются рекомбинантные антигены ESAT-6 и CFP-10, являются предметом значительного числа исследований, посвященных в основном определению латентной туберкулезной инфекции. В этих исследованиях и при сравнении кожного туберкулинового теста даже при использовании в качестве положительного результата пробы с 10 мм были получены результаты, демонстрирующие намного более высокую специфичность метода индукции ИФН- γ с использованием специфичных для МБТ антигенов по сравнению с кожным тестом.

При проведении исследования индукции ИФН- γ рекомбинантными специфическими антигенами у школьников с положительным кожным тестом лишь 9% из них имели положительный результат в тесте с индукцией ИФН- γ , но именно в этой группе была отмечена вероятность контактов с больными туберкулезом. Основная часть положительных реакций на туберкулин у школьников, по данным авторов из Норвегии, где заболеваемость туберкулезом низкая, связана с вакцинацией БЦЖ (Winje BA, 2008).

Большой интерес представляет эта технология для диагностики туберкулеза у детей, в частности, для более точного анализа вспышки туберкулезной инфекции в школьном коллективе (Molicotti P., 2008; NeiraMunoz E, 2008), а также для диагностики перинатального туберкулеза (Connel T, 2006). Альтернативная тест-система T-SPOT.TB, основанная на измерении количества Т-лимфоцитов, продуцирующих ИФН- γ после индукции специфическими антигенами, по данным ряда авторов, является несколько более чувствительной, но менее специфичной (Pai M, 2008).

Таблица

Индукция ИФН- γ антигенами МБТ в образцах крови детей с поствакциной аллергией и детей с первичной туберкулезной инфекцией

Группы обследованных	Диагноз	Количество лиц	Концентрация ИФН γ , пг/мл			
			PPD	ρ (критерий Вилкоксона)	ESAT-6	ρ (критерий Вилкоксона)
1-ая	Туберкулин-отрицательные здоровые	31	85 (48-181)	$\rho_{1-2} < 0,001$	0 (0-0)	ρ_{1-2} – н.д.
2-ая	Поствакциная БЦЖ-аллергия	40	282 (208-440)	$\rho_{2-3} < 0,001$	0 (0-0)	$\rho_{2-3} < 0,001$
3-я	Конверсия ПМ-«вираж»	52	552 (338-862)	$\rho_{3-6} < 0,001$	351 (152-537)	$\rho_{3-6} < 0,001$
4-ая	Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	25	624 (323-1033)	$\rho_{3-6} < 0,001$	377 (156-791)	$\rho_{3-6} < 0,001$

Большинство исследователей отмечает следующие преимущества метода индукции ИФН- γ в образцах цельной крови с использованием специфических антигенов по сравнению с традиционным кожным туберкулиновым тестом: 1) метод не связан с введением биологического материала в организм ребенка и не приводит к дополнительной сенсбилизации; 2) новый тест может повторно проводиться в короткие промежутки времени; 3) не требует повторного посещения пациентом медицинского учреждения; 4) является существенно более объективным в методическом отношении.

В разработанной нами тест-системе, в отличие от тест-системы QuantiFERON-TB-Gold, в которой для положительного контроля индукции ИФН- γ используют неспецифический стимулятор фитогемагглютинин, в соответствующих тестовых инкубационных пробирках используется туберкулин PPD и специфический рекомбинантный антиген. Такое решение обусловлено тем, что в связи с всеобщим вакцинированием БЦЖ в нашей стране применение туберкулина может служить в качестве положительного контроля, а также быть дополнительным критерием определения поствакцициной БЦЖ-аллергии.

Выводы

1. Метод количественного определения индукции ИФН- γ в образцах цельной крови *in vitro* при использовании специфического рекомбинантного антигена ESAT-6 позволяет определить первичное туберкулезное инфицирование у детей и подростков с чувствительностью 94,2% и дифференцировать его от поствакцициной БЦЖ-аллергии с высокой специфичностью. Отрицательный уровень индукции ИФН- γ с антигеном ESAT-6 при положительной индукции с туберкулином PPD подтверждает поствакцициную БЦЖ-аллергию.

2. Величина индукции ИФН- γ в образцах цельной крови с антигеном ESAT-6 у впервые инфицированных детей с размером папулы туберкулиновой пробы 10-16 мм значимо выше, чем у детей с величиной кожной пробы 6-9 мм.

23/503 Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов—дополнительные возможности дифференцирования активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков.

Л.И. Мордовская, Т.А.Арефьева, М.А.Владимирский, В.А.Аксенова

ГУ Научно-практический центр «Фтизиатрия» МЗ Республики Саха (Якутия), г. Якутск; НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва; Российский кардиологический научно-производственный центр РАМН, г. Москва

Сборник материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков», Москва, 2009; 198-200

Гамма-дельта Т-клетки (CD3+ $\gamma\delta$)—важная субпопуляция клеток, ответственная за угнетение роста микобактерий туберкулеза (МБТ) в макрофагах (врожденный и адаптивный иммунитет). Клоны сенсбилизированных к МТБ $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов вырабатывают гамма-интерферон, ФНО-альфа, интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, т.е. группу цитокинов, аналогичных секретируемым $\alpha\beta$ -Т-клетками, кроме того, они способны лизировать клетки, инфицированные МБТ (Munk et al., 1990; Barnes et al., 1993).

Целью работы явилось сравнение содержания Т-лим-

фоцитов (CD3+), гамма-дельта Т-лимфоцитов (CD3+ $\gamma\delta$), интерферон-гамма продуцирующих (CD3+ ИФН- γ) и гамма-дельта интерферон-гамма продуцирующих (CD3+ CD $\gamma\delta$ ИФН- γ) Т-лимфоцитов у инфицированных микобактериями туберкулеза и у больных туберкулезом легких детей и подростков.

Материалы и методы. В исследование включили 12 пациентов, инфицированных МБТ в течение не более 2-х лет и 21 больного с впервые выявленным туберкулезом легких. Обследовано 18 мальчиков и 15 девочек от 12 до 17 лет.

Иммунологическое исследование включало в себя определение популяционного состава лимфоцитов периферической крови, продукции мононуклеарами периферической крови интерферона- γ (ИФН- γ) до антибактериальной терапии. Определение популяционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3⁺, CD3⁺ИФН- γ ⁺, CD3⁺ $\gamma\delta$ ⁺, CD3⁺ CD $\gamma\delta$ ⁺ИФН- $\gamma\delta$ ⁺) проводили с использованием моноклональных антител фирмы "Becton Dickinson" методом прямой иммунофлюоресценции. Анализ образцов осуществляли на проточном цитофлуориметре "FACSCalibur" той же фирмы.

Образцы периферической венозной крови получали из локтевой вены утром натощак, в качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 ед. на 1 мл крови). Кровь разводили 1:1 в среде RPMI-1640 (Sigma). К 1 мл разведенной крови добавляли по 10 мкл раствора антигена (туберкулин PPD, ESAT-6 и CFP-IO) или стерильного физиологического раствора. В отдельных пробах лейкоциты активировали в присутствии 10 нг/мл форболмиристатацетата (ФМА, Sigma) и 1 мкг иономицина (Sigma). Для предупреждения секреции цитокинов использовали ингибитор аппарата Гольджи брэфельдин А (BD GolgiPlug) 10 мкг/мл. Пробы инкубировали 5 ч при 37°С. Эритроциты лизировали в растворе BD PharmLyse (Becton Dickinson). Лимфоциты окрашивали антителами производства Becton Dickinson к поверхностным маркерам CD3 (PerCP-конъюгат) и TCR $\gamma\delta$ (FITC-конъюгат) и внутриклеточному IFN- γ (PE-конъюгат) согласно инструкции производителя. Для фиксации и пермеабиллизации клеток использовали набор BD Cytotfix/Cytoperm Fixation/Permeabilization Solution Kit (Becton Dickinson). Анализ связывания антител с клетками проводили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson Immunocytometry Systems), используя программное обеспечение CELL QUEST.

Результаты исследования. Общее количество Т-лимфоцитов у инфицированных МБТ и больных туберкулезом детей и подростков достоверно не отличалось (71,2 \pm 1,5 и 68,6 \pm 1,9, соответственно). Число интерферон-продуцирующих CD3+ИФН- γ ⁺ лимфоцитов у больных по всем критериям: в контроле, с антигенами PPD и ESAT-6 (0,33 \pm 0,1; 0,64 \pm 0,1; 0,66 \pm 0,1, соответственно) было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у инфицированных МБТ детей и подростков (0,12 \pm 0,02, 0,26 \pm 0,03 и 0,35 \pm 0,1, соответственно). Количество CD3+ $\gamma\delta$ клеток у больных туберкулезом легких было достоверно ниже, чем у инфицированных МБТ пациентов (2,53 \pm 0,3 и 4,93 \pm 0,8, соответственно). Однако при анализе индукции ИФН- γ антигенами PPD и ESAT-6 субпопуляция гамма-дельта интерферонпродуцирующих Т-клеток (CD3⁺CD $\gamma\delta$ ⁺ИФН- γ ⁺): контроль - 4,2 \pm 0,8, PPD - 9,5 \pm 1,0 и ESAT -6 -8,8 \pm 0,7 у больных туберкулезом легких была выше, чем у инфицированных МБТ детей и подро-

стков - $1,55 \pm 0,3$, $3,8 \pm 1,2$, $4,5 \pm 1,5$, соответственно. Учитывая, что количественный анализ индукции ИФН- γ в образцах плазмы после 20-24 часовой инкубации цельной крови с антигенами МБТ не позволяет дифференцировать активный туберкулезный процесс от туберкулезного инфицирования (Л.И. Мордовская и соавт., 2008), приведенные результаты позволяют получить дополнительные возможности для решения этой задачи.

Заключение. Применение метода иммунофенотипирования Т-лимфоцитов, в том числе субпопуляции гамма-дельта Т-клеток открывает дополнительные возможности оценки специфического иммунного ответа и дифференцирования активной и латентной туберкулезной инфекции.

24/504 Информативность специфических иммуноглобулинов класса IgG, подклассов IgG1, IgG4 в диагностике туберкулеза у детей и подростков с гиперергической чувствительностью к туберкулину и оценке эффективности лечения больных туберкулезом.

И.К. Кузьмина, М.Ф. Губкина, М.М. Авербах
Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва
Сборник материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков», Москва, 2009 ;187-190

Целью исследования явилось изучение информативности специфических иммуноглобулинов класса IgG, подклассов IgG1 и IgG4 в диагностике и оценке эффективности лечения туберкулеза у детей и подростков с гиперергической чувствительностью к туберкулину.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 66 человек с гиперергической чувствительностью к туберкулину в возрасте от 4 до 17 лет: дети составили 52 человека (78,8%), подростки - 14 человек (21,2%). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа - дети и подростки с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания (39 человек), 2 группа - здоровые инфицированные МБТ с гиперергической чувствительностью к туберкулину (27 человек). У всех пациентов 2 группы локальная форма туберкулеза была исключена методом компьютерной томографии.

Иммунологическое исследование венозной крови по определению уровня специфических иммуноглобулинов класса IgG, подклассов IgG1 и IgG4 проводилось методом

иммуноферментного анализа (ИФА) с моноклональными антителами против иммуноглобулинов G, G1, G4.

При статистической обработке материала учитывались средние величины, их ошибки. Достоверность разницы средних величин и показателей оценивались с помощью t-критерия, учитывая различия с достоверностью 95% и выше ($p < 0,05$).

Структура клинических форм туберкулеза у больных была следующей: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТБГЛУ) - 19 человек ($48,7 \pm 8,0\%$), инфильтративный туберкулез (ИТ) - 11 человек ($28,2 \pm 7,2\%$) очаговый туберкулез (ОТ) - 6 человек ($15,4 \pm 5,8\%$), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) - 3 чел. ($7,7 \pm 4,3\%$). В фазе инфильтрации выявлено 19 человек ($48,7 \pm 8,0\%$), в фазе уплотнения и/или кальцинации 20 человек ($51,3 \pm 8,0\%$). В первом случае это были преимущественно больные ИТ, а во втором - больные ТБГЛУ. У больных, выявленных в фазе уплотнения и/или неполной кальцинации, отмечались рентгенологические признаки сохраняющейся активности туберкулезного процесса в виде неполной кальцинации во внутригрудных лимфатических узлах, неоднородности их структуры. Более выраженная клинико-лабораторная симптоматика отмечалась у больных ИТ, по сравнению с другими клиническими формами, особенно с ТБГЛУ.

Противотуберкулезная химиотерапия проводилась в соответствии с нормативными документами. Большинство пациентов - 25 человек ($64,2 \pm 7,7\%$) получали лечение по III режиму химиотерапии (2HRZ+4HR); 8 человек ($25,6 \pm 7,0\%$) - по I режиму (2HRZE(S)+6HR(6-9HZE)); 6 человек ($10,2 \pm 4,8\%$) - по II-Б режиму (3HRZEptPas/Fq/K/A/фаза продолжения в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ). Все туберкулезные процессы имели гладкое течение. К окончанию лечения у больных отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика.

Результаты. Уровень содержания в крови специфических иммуноглобулинов исследуемых классов у больных туберкулезом детей и подростков с гиперергической чувствительностью к туберкулину в целом был достоверно выше, чем у пациентов инфицированных МБТ с гиперергической чувствительностью к туберкулину (таблица). Относительно IgG эти различия получились исключительно за счет больных ИТ, при котором среднее значение IgG, было достоверно выше, чем при других клинических формах туберкулеза. У больных ТБГЛУ, ОТ и ПТК начальный уровень IgG соответствовал уровню здоровых инфицированных МБТ.

Таблица

Средний уровень содержания иммуноглобулинов класса G, подклассов G1, G4 у инфицированных МБТ и больных туберкулезом с различными клиническими формами

№ п/п	Группы пациентов	Уровень содержания иммуноглобулинов (мкг/мл)		
		IgG	IgG1	IgG4
1	Инфицированные МБТ (n=27)	293,2±50,0	84,4±21,3	69,4±11,6
2	Больные туберкулезом (n=39) в целом	431,5±53,8*	601,9±195*	250,3±53,0*
3	Больные ИТ (n=11)	840,4±95,6	1326,3±95*	412,4±42,3*
4	Больные ТБГЛУ (n=19)	367,5±53,5	174,0±38,6*	145,2±32,5*
5	Больные ОТ (n=6)	288,8±56,1	386,0±123*	323,4±135,3*
	Достоверность, p	P3-4<0,001 P3-5<0,001 P3-6<0,001	P3-4<0,001 P3-5<0,001 P3-6<0,001	P3-4<0,001 P4-6<0,05

Примечание. * - различия достоверны по сравнению со здоровыми инфицированными МБТ

Уровень IgG1, характеризующий активность воспалительного ответа, был выше у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми инфицированными МБТ, независимо от клинической формы. Уровень IgG4, отражающий хроническое течение заболевания, при всех клинических формах был достоверно выше, чем у здоровых инфицированных МБТ. Наиболее высокий уровень как IgG1, так и IgG4 отмечался у больных ИТ по сравнению с другими клиническими формами (данные представлены в таблице).

Оценивая уровень иммуноглобулинов в процессе лечения, было установлено, что отчетливая динамика (IgG: до лечения—840,4±95,6мкг/мл, после лечения—524,3±44,1мкг/мл, $p<0,02$; IgG1: до лечения—1326,3±95,1мкг/мл, после лечения—780,2±98,2мкг/мл, $p<0,05$) прослеживалась только у больных ИТ. У больных ТВГЛУ, ОТ и ПТК средний уровень иммуноглобулинов в процессе лечения не менялся.

У больных туберкулезом при всех клинических формах к окончанию основного курса лечения уровень IgG, IgG1 и IgG4 оставался достоверно более выраженным, чем у здоровых инфицированных МБТ, несмотря на эффективный результат химиотерапии. Это связано с особенностью туберкулезного воспаления: медленный регресс морфологических изменений с постепенно снижающейся, но длительной сохраняющейся активностью туберкулезного процесса.

Заключение. Определение уровня специфических IgG1 и IgG4 может быть использовано в качестве дополнительного критерия при диагностике «малых форм» туберкулеза у детей с гиперергической чувствительностью к туберкулину.

Снижение специфических иммуноглобулинов IgG и IgG1 в процессе лечения у больных инфильтративным туберкулезом может служить дополнительным критерием оценки эффективности химиотерапии.

25/505 Использование микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования при выборе режима химиотерапии у больных туберкулезом подростков из очагов туберкулезной инфекции.

Е.С.Овсянкина, В.А.Фирсова, М.Г. Кобулашвили, Л.Н.Черноусова, Л.В. Панова
Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва
Сборник материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков», Москва, 2009; 206-209

Цель исследования. Обосновать возможность применения сведений о лекарственной устойчивости у источника заболевания при выборе режима химиотерапии у больных туберкулезом подростков из очагов туберкулезной инфекции по результатам микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Материалы и методы. Исследование проводили в направлении доказательства заражения детей и подростков и источников инфекции единым штаммом МБТ с идентичными биологическими свойствами (чувствительности к противотуберкулезным препаратам).

Проводилось исследование мокроты заболевших подростков и источников инфекции на МБТ методом люминесцентной микроскопии с последующим посевом на плотные питательные среды с определением лекарственной устойчивости методом абсолютных концентраций на

среде Левенштейна-Йенсена, а также использовали сведения, полученные из представленной медицинской документации. Сопоставление результатов микробиологического исследования проведено у 32 подростков с впервые выявленным туберкулезом и источников заболевания.

Для изучения генетической характеристики возбудителя использовали обнаружение ДНК МБТ в мокроте пациентов методом ПЦР, исследование мокроты и выросшей культуры на биологических микрочипах ТБ-биочип по методике производителя «ООО Биочип ИМБ» с целью определения точечных мутаций в *groV* гене, связанном с устойчивостью к рифампицину и в *KatG* гене, связанном с устойчивостью к изониазиду, а также исследование мокроты и выросшей культуры на экспериментальных биочипах «ТБ-Биочип сполито» с целью определения сполитотипа штамма по наличию 43 спейсеров локуса прямых повторов ДНК МБТ. Изучен материал, полученный от 13 пациентов (что составило 5 очагов инфекции), из которых двое подростков были с впервые выявленным туберкулезом, трое - ранее лечившиеся.

Результаты исследования. Анализ сопоставления данных лекарственной чувствительности у обследуемых пациентов и источников инфекции показал, что у 6 (18,8%) пациентов из 32 отмечено совпадение чувствительности ко всем препаратам, 18 (56,2%) - полное или частичное совпадение устойчивости к противотуберкулезным препаратам. У 8 (25,0%) пациентов данные определения устойчивости к МБТ полностью различаются с таковыми у источников. В 11 очагах туберкулеза с МЛУ у источника заболевания в 7 (63,6%) случаях у заболевших подростков выявлен туберкулез с МЛУ к противотуберкулезным препаратам.

В целом, полное или частичное совпадение данных теста на лекарственную чувствительность наблюдалось у 75,0% пациентов; степень совпадения по спектру противотуберкулезных препаратов составила от 20 до 100%.

При определении устойчивости к рифампицину и изониазиду на микрочипах у всех 13 пациентов выявлены мутации в генах, ответственных за чувствительность возбудителя к изониазиду и рифампицину, что подтверждалось и культуральным методом.

Результат сполитотипирования показал, что во всех изученных образцах (5 очагов инфекции) выявлен наиболее распространенный в России, так называемый «Пекинский» сполитотип Beijing, несущий мутации в одних и тех же кодонах генов *groV* и *KatG*. Однако объективно доказать передачу штамма внутри семьи удалось только в одном случае. У всех членов этой семьи был выделен сполитотип Beijing с дополнительными однотипными мутациями. Это еще раз подтверждает эпидемическое неблагополучие по туберкулезу в России, т.к. наблюдается клональное распространение штаммов с одинаковыми генетическими характеристиками. Для однозначной идентификации источника распространения туберкулезной инфекции необходимо использовать более точный метод, «золотой стандарт» штаммового генотипирования по полиморфизму длин рестрикционных фрагментов, содержащих вставочную последовательность б110.

Заключение. Высокая частота (75%) совпадения результатов теста на лекарственную чувствительность у впервые выявленных больных туберкулезом подростков и источников инфекции свидетельствует о необходимости

использовать анамнестические данные при выборе режима химиотерапии; предпочтение следует отдавать 2Б стандартному режиму химиотерапии в начале лечения пациентов из очагов туберкулеза с лекарственной устойчивостью.

26/506 Особенности течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией

Н.И. Клевно, В.А. Аксенова

НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Сборник материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков», Москва, 2009; 179 - 181

Общепризнанна вероятность того, что ВИЧ-инфекция повышает восприимчивость человека к туберкулезной инфекции, при этом увеличивает не только риск, но также и степень прогрессирования недавней или скрытой туберкулезной инфекции в заболевание. У детей проблема ВИЧ-ассоциированного туберкулеза остается малоизученной.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей проявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования. Проанализированы данные 40 больных туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией (по амбулаторным картам, историям болезней, выпискам из историй болезней, анкетам).

Все дети были рождены ВИЧ-инфицированными матерями, из которых почти 30% вели асоциальный образ жизни, злоупотребляли алкоголем, употребляли наркотики. Более половины семей были неполными, 27% детей воспитывались опекунами, 17% детей находились в специализированном детском доме для детей с ВИЧ-инфекцией («отказные»).

Результаты исследования. Все дети были с локальным туберкулезом и установленной ВИЧ-инфекцией. Большинство из заболевших детей были в возрасте до 3-х лет (67,5%), лишь 2 детей были в возрасте 7 и 8 лет. Практически все дети (31 из 40) не были привиты против туберкулеза. 75% заболевших туберкулезом детей находились в очагах туберкулезной инфекции (преобладал семейный контакт - в 83% случаев). У детей, заболевших туберкулезом в возрасте до 1 года (5), семейный контакт отмечен в 100% случаев.

Более чем у половины (53%) детей туберкулез был выявлен по клинической симптоматике, как правило, это были распространенные и осложненные формы туберкулеза. По контакту обследовано и выявлено лишь 40% больных, хотя практически все дети были из очагов инфекции. Остальные дети были выявлены профилактически по туберкулиновым пробам, средний размер инфильтрата по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л составил 7,8 мм. Выраженные и гиперергические реакции на туберкулин (что характерно для первичного туберкулеза) отмечены только у 19% детей, у 15% больных реакция на пробу Манту с 2ТЕ была отрицательной.

У 69% детей с положительными туберкулиновыми пробами туберкулез выявлен на фоне «виража» туберкулиновых проб, к которому авторы посчитали нужным отнести и сомнительные реакции на туберкулин.

Анализ клинических форм туберкулеза показал, что в

большинстве случаев преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) - у 31(77%), у 5 (13%) диагностирован первичный туберкулезный комплекс, доля детей с диссеминированными процессами составила 10% (4 ребенка). В 95% случаев поражение ВГЛУ было двусторонним, с вовлечением в процесс многих групп. Почти у половины пациентов туберкулез ВГЛУ протекал с осложнениями - инфильтрацией и ателектазами легочной ткани, поражением бронхов, выпотом в плевральную полость. У 5 детей отмечалось хроническое течение туберкулеза ВГЛУ. Важно отметить, что в 85% случаев осложненное течение и генерализация туберкулезного процесса наблюдались у детей в возрасте до 3 лет. Наличие бактериовыделения отмечалось у 3 больных этой же возрастной группы.

Клинические проявления и течение туберкулеза, как и ВИЧ-инфекции, зависят от степени угнетения иммунитета. У детей следует учитывать возрастные особенности иммунологических показателей, в частности уровня клеток CD4+, которые различаются у детей разных возрастов. Поскольку количество CD4+ в единице объема крови у детей до 6 лет значительно колеблется, следует обращать большее внимание на процентное содержание CD4+. Признаком умеренного снижения показателя CD4+ во всех возрастных группах детей считается его падение до 24% и менее, выраженного - до 15% и ниже. Иммуный статус был отмечен у 29 детей из 40. У подавляющего большинства этих больных (86,3%) туберкулез протекал на фоне нормального содержания CD4+ лимфоцитов. Лишь у 4 (13,7) детей отмечалась умеренная иммуносупрессия: содержание CD4+ Т-лимфоцитов было менее 24%. Это были дети с распространенными и осложненными процессами.

Заключение. Таким образом, чаще туберкулезом болели дети с ВИЧ-инфекцией раннего и младшего дошкольного возраста, находящиеся в условиях контакта с больными туберкулезом (семейного или родственного). Туберкулез у них выявлялся, как правило, распространенный, с осложнениями, чему способствовали возраст, отсутствие вакцинации, позднее выявление.

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей, как правило, протекал на фоне нормального иммунного статуса и являлся по нашему мнению первичным заболеванием, развившимся вследствие контакта с больными туберкулезом.

27/507 Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией у детей раннего возраста: сложности диагностики, наблюдения и лечения.

Ф.А. Батыров, Л.Ф. Шамуратова, О.К. Киселевич, О.П. Фролова, Г.В. Климов

Туберкулезная клиническая больница №7 Департамента здравоохранения г. Москва; ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва; Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией МЗ СР РФ, г. Москва

Сборник материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков», Москва, 2009; 144 - 147

В РФ число детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, неуклонно растет. Подавляющее большинство случаев ВИЧ-инфекции (более 90%) в педиатрической практике связано с перинатальным заражением.

С целью определения особенностей диагностики, течения, тактики лечения туберкулеза, нами проанализированы случаи туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, рожденных от матерей, больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования. За 2003-2009гг. на базе ТКБ № 7 ДЗ г. Москва наблюдалось 15 детей, больных ВИЧ-инфекцией. Возраст детей: до года - 4, 1-2 г.-3, 2-3 г.-4, 3-5 лет-4.

Результаты исследования. Все наблюдаемые дети были рождены матерями, больными ВИЧ-инфекцией. Контакт с больным туберкулезом был установлен у 10 детей. Вакцинированы БЦЖ 6 детей, у которых ВИЧ-инфекция была выявлена поздно, в возрасте от 2,5 до 5 лет. Остальным детям вакцина БЦЖ не вводилась в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Химиопрофилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери получили только 2 ребенка. У 9 детей ВИЧ-инфекция впервые была подтверждена на первом году жизни методом генодиагностики (перинатальная ВИЧ-инфекция, стадия III - у 6, стадия IV - у трех). У 6 детей ВИЧ-инфекция на стадии 4Б-4В впервые установлена случайно, в возрасте старше 2,5 лет. Они не состояли на учете ни у инфекциониста, ни у фтизиатра. Чувствительность к туберкулину была отрицательной в 12 случаях (80 %), в том числе у 2-х детей с генерализованным туберкулезом. Положительно реагировали на туберкулин только двое детей (13%), заболевших туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Сомнительная реакция – у 1 ребенка, находящегося в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (РППТИ). Установлены следующие диагнозы: контакт с больным туберкулезом - у 5, РППТИ - у 1, ТВГЛУ - у 1, диссеминированный туберкулез легких - у 1. Генерализованный туберкулез с поражением головного мозга, легких, внутригрудных лимфатических узлов, костей и массивным бактериовыделением - у 2. МБТ обнаружены люминесцентной микроскопией в 1 случае из абсцесса правой теменной области, в 1 - в промывных водах желудка и ликворе. У каждого второго ребенка с ВИЧ-инфекцией выявлялись тяжелая гипотрофия, анемия, энцефалопатия, обусловленная ВИЧ, гепатолиенальный синдром, задержка психомоторного развития, рецидивирующие ОРЗ, дисбиозы кишечника; у трех детей установлена цитомегаловирусная инфекция и у 2 гепатит С.

Все больные ВИЧ-инфекцией с впервые выявленным туберкулезом одновременно получали противотуберкулезную и антиретровирусную терапию. В стационарных условиях пролечено 7 детей. В ходе лечения регулярно осуществлялся контроль показателей иммунитета и вирусной нагрузки. Дети, у которых ВИЧ-инфекция и туберкулез были выявлены поздно, имели высокую вирусную нагрузку (РНК ВИЧ до 1,0-1,3 млн. копий в мл) и значительное снижение уровня CD4+ лимфоцитов (до 16-48 в мкл). Туберкулез в этих случаях протекал тяжелее, с развитием осложненных и генерализованных форм.

АРТ проводилась по назначению врача-инфекциониста, и сопровождалась регламентированным лабораторным контролем. Использовались схемы с включением нуклеотидных и нунуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы (ретровир + эпивир + видекс, пивир + никавир + калетра, ретровир + эпивир + калетра и др.). Неудовлетворительная переносимость лечения в виде токсического гепатита, требующая измене-

ния схемы лечения, отмечалась в одном случае. Кроме того, наблюдались аллергический дерматит и транзиторное повышение печеночных ферментов в 2 случаях.

У половины детей снижение показателей вирусной нагрузки и рост числа CD4+ лимфоцитов опережали динамику разрешения туберкулезного процесса. При ограниченных процессах и нормальных показателях иммунного статуса туберкулез протекал более благоприятно. Менее эффективной была терапия туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при тяжелом иммунодефиците и казеозных изменениях во многих органах. Два случая генерализованного туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции в стадии 4В у детей 1г. 4 мес. и 3 лет закончились летальным исходом, соответственно, через 2,5 мес. и 11 дней лечения.

Трое детей после окончания противотуберкулезной терапии выписаны домой с хорошей клинико-рентгенологической динамикой и значительным снижением вирусной нагрузки и улучшением показателей иммунного статуса, еще двое - переведены в инфекционный стационар для продолжения лечения ВИЧ-инфекции.

Заключение. Туберкулез у детей раннего возраста при распространенных процессах и выраженной иммуносупрессии становится причиной быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции и неблагоприятного исхода. Туберкулинодиагностика у детей, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, не является информативной вследствие низкой чувствительности к туберкулину из-за иммунодефицита. На фоне снижения иммунитета часто развиваются вторичные заболевания ВИЧ-инфекции, отягощающие течение туберкулеза, и приводящие к затруднениям в диагностике.

Лечение туберкулеза, проводимое на фоне антиретровирусной терапии, представляет значительные трудности. При совместном применении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии побочные эффекты потенцируются, что делает невозможным определение непереносимости какого-либо конкретного препарата. Необходимо дальнейшее совершенствование схем лечения сочетанной патологии у детей.

28/508 Результаты применения нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков.

М.Ф.Губкина, Е.С.Овсянкина, Н.Г.Ершова, М.Г.Кобулашвили, И.Ю.Петракова
Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва
Сборник материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков», Москва, 2009; 162 - 164

Одним из распространенных тестов, используемых в скрининговом обследовании детского и подросткового населения на туберкулез, является кожный туберкулиновый тест (КТТ) - проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Данный тест характеризует не только наличие заболевания туберкулезом, но также состояние поствакцинного иммунитета и инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ), что затрудняет диагностику локальных форм туберкулеза. Таким образом, назрела необходимость поиска нового более специфичного теста для диагностики туберкулеза и его дифференциальной диагностики с нетуберкулезными заболеваниями.

В лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М.Сеченова совместно с ЗАО «Мастерклон» был разработан новый реагент для скрининговой диагностики туберкулезной инфекции, получивший название ДИАСКИНТЕСТ® (ДСТ). Препарат ДИАСКИНТЕСТ® - аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Особенностью белков CFP10 и ESAT6 является их отсутствие у *Mycobacterium bovis* BCG, что и обосновывает отсутствие положительного результата теста у лиц, вакцинированных BCG и неинфицированных МБТ.

Цель исследования. Оценка информативности нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза органов дыхания и нетуберкулезных заболеваний у детей и подростков, а также в определении активности туберкулезного процесса.

Материалы и методы исследования. В условиях стационара обследованы 71 пациент в возрасте от 4 до 17 лет с впервые выявленными рентгенологическими изменениями в легких или внутригрудных лимфатических узлах и не получавшие до этого противотуберкулезных препаратов. Обследование проводилось с использованием клинических, лабораторных, микробиологических, рентгенологических методов. Постановка проб с препаратом ДСТ и туберкулином (2 ТЕ ППД-Л) проводилась одновременно на обеих руках (внутренняя поверхность средней трети предплечий) внутрикожно одноразовыми туберкулиновыми шприцами. Препарат ДСТ вводили в кожу правого предплечья в дозе 0,1 мл (0,2 мкг), очищенный туберкулин в стандартном разведении (2 ТЕ) в дозе 0,1 мл - в кожу левого предплечья. Оценку результатов туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л осуществляли в соответствии с приложением № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003г., кожной реакции на препарат ДСТ - в соответствии с инструкцией по применению препарата ДИАСКИНТЕСТ®. По результатам обследования и лечения пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа (51 чел.) - больные активным туберкулезом органов дыхания, 2 группа (7 чел.) - пациенты с остаточными изменениями после спонтанно излеченного туберкулеза (очаг Гона), 3 группа

(13 чел.) - больные с нетуберкулезными заболеваниями.

Отдельно в каждой группе, сравнивая результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и ДСТ, определяли средний размер инфильтрата, процент гиперергических, отрицательных и сомнительных реакций, что позволило оценить чувствительность и специфичность нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® относительно традиционно используемого КТТ.

Результаты исследования. В группе больных активным туберкулезом (1 группа) реакция на КТТ была положительной у всех пациентов, на ДСТ - в 96,1% случаев. Гиперергическая чувствительность отмечена в 54,9±7,0% и 74,5±6,1% случаев соответственно, различия достоверны ($p < 0,05$). Ложноотрицательный ответ на ДСТ с учетом также сомнительной реакции отмечен у 2 пациентов (3,9%) - больные с ограниченным туберкулезным поражением легочной ткани. В группе больных с остаточными изменениями после спонтанно излеченного туберкулеза (2 группа) реакция на КТТ была положительной в 85,7% случаев, в 14,3% - сомнительной. На ДСТ у 85,7% пациентов получен отрицательный результат, у 14,3% - сомнительный. В 3 группе (нетуберкулезные заболевания) реакция на КТТ была положительной у всех больных; на ДСТ отрицательной в 92,3%, положительной у 7,7% пациентов.

Таким образом, чувствительность ДСТ (1 группа) составила 96,1%, Специфичность ДСТ (3 группа) составила 92,3%, ложноположительный результат наблюдался у 1 больного (7,7%). При определении активности впервые выявленных посттуберкулезных изменений - очаг Гона - (2 группа) ДСТ оказался более информативным, чем проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, т.к. его специфичность в данном случае составила 100,0%, а туберкулиновой пробы Манту - 14,3%.

Заключение. Высокая чувствительность (96,1%) и специфичность (92,3%) нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® позволяет использовать его при проведении комплексного обследования в условиях специализированного стационара у пациентов с клинко-рентгенологическими признаками туберкулеза органов дыхания, способствуя сокращению сроков дифференциальной диагностики в сложных диагностических случаях. У пациентов с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями ДСТ с высокой степенью достоверности позволяет исключить активность процесса.

Сочетанные инфекции

Туберкулез и гепатиты

29/509 Вирусный гепатит В во фтизиатрической практике

Л.А. Галицкий, Б.В. Зарецкий, А.И. Лебединец
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург
Большой целевой журнал о туберкулезе 1999; 4

В настоящее время очень важно в полном объеме информировать врачей-фтизиатров о сочетанном поражении больных туберкулезом вирусным гепатитом В (ГВ). Слишком часто им приходится сталкиваться с разнообразными формами этого вирусного заболевания и слишком тяжелыми могут быть последствия данного сочетания. Следует подчеркнуть, что эти последствия имеют отношение не только к пациентам, но и к медицинским работникам. Малоизвестными остаются данные о различном характере течения туберкулеза в зависимости от формы вирусного поражения, о соответствии различных сывороточных маркеров вируса этим формам. Вследствие этого нет четкой клинико-эпидемиологической тактики фтизиатра при обнаружении у больных тех или иных маркеров вируса ГВ (HBV).

Актуальность проблемы в целом связана с неуклонным повышением во всем мире изолированной и сочетанной заболеваемости туберкулезом и вирусным ГВ. Эти инфекционные заболевания приобрели в последнее время всепланетарное значение. Еще в 1993 г., в связи с развивающейся пандемией туберкулеза, Всемирной Организацией Здравоохранения туберкулез объявлен проблемой "всемирной опасности". ГВ признан аналогом туберкулеза по глобальности распространения, а также обилию трудно решаемых проблем. По решению ВОЗ прошедший 1997 год был объявлен годом борьбы с инфекционными заболеваниями, среди которых особо выделялись туберкулез и ГВ. Уникальной эпидемиологической особенностью ГВ является, с одной стороны, наличие разнообразных источников заражения, с другой - множественных естественных и искусственных путей передачи возбудителя, которые определяют распространенность вирусной инфекции. По мнению специалистов, наиболее частым вариантом заболевания является острая бессимптомная ГВ-инфекция, или "вирусоносительство". Число носителей вируса (поверхностного антигена HBV - HBsAg) в 100-200 раз превосходит число больных с диагностированной манифестной формой инфекции, а всего в мире насчитывается более 350 млн. носителей HBV. Термин "носители" в отношении HBV понимается весьма условно. Доказано, что носительство вируса ГВ, в подавляющем большинстве случаев, есть персистенция возбудителя, соответствующая бессимптомной или манифестной форме того или иного варианта хронического гепатита В (ХГВ). Специфические маркеры HBV в сыворотке крови больных туберкулезом определяются в среднем в 10-25 раз чаще, чем у населения в целом. Отмечается повсеместный рост сочетанного течения туберкулезной и ГВ-инфекции как в туберкулезных стационарах, так и вне их. Не является се-

кретом и то, что именно в стационарах существует наибольшая эффективность реализации множественных путей передачи вируса: парентерального (гемоконтактного) и контактно-бытового (гемоперкутанного) при наличии многочисленных источников инфекции (зараженные пациенты и медицинские работники).

Кстати, значительный уровень зараженности медицинских работников ГВ-инфекцией подтверждают, например, следующие данные. В Москве среди этой категории лиц маркеры HBV определяются методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови у 62,7% обследованных. Распределяются они так: врачи - 63,0%, средний медицинский состав - 75%, младший медицинский состав - 32% и вспомогательный состав - 26%. Высокий риск заражения HBV медицинских работников подчеркивает их большую потенциальную роль в качестве источника инфекции.

Реализации путей передачи ГВ-инфекции в медицинских учреждениях способствуют продолжительная и интенсивная вирусемия у источников инфекции, чаще не имеющих внешних признаков заболевания, а также длительность нахождения больных в стационаре. С другой стороны, применение в стационарах лекарственных иммуносупрессоров может индуцировать латентный ГВ, а пациенты с иммунодефицитным состоянием склонны к длительному носительству HBV. Сотрудниками кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии в течение нескольких лет проводятся исследования по проблемам сочетанного поражения туберкулезом и гепатитами с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя. Исследования показали, что при первичной серодиагностике методом ИФА пораженность вирусами больных по всем маркерам с учетом микстовых случаев составляет: гепатит В - 49,7%, гепатит С - 7,4% и гепатит D - 1,3%. Маркеры только HBV определяются у 43,0% больных. При этом пораженность вирусом ГВ по изолированному определению HBsAg составляет 12,1%, что в 5,0-6,7 раза выше, чем среди населения в целом. Длительный срок лечения больных туберкулезом в стационаре с множественными парентеральными вмешательствами, все более частая передача HBV при реализации естественных механизмов заражения (гемоперкутаные контакты) приводит к тому, что до 18% ранее не пораженных вирусом больных заражаются в лечебном учреждении. Это происходит, как правило, на 3-6 месяцах стационарного лечения без типичных клинических признаков заболевания ГВ. Среди больных туберкулезом с серологическими маркерами вирусов гемоконтактных гепатитов доминируют лица с признаками вируса ГВ (96,1%). Среди этих больных состояние после перенесенного ГВ определяется в 82,8%, а текущая ГВ-инфекция - 17,2% случаев. Установлено, что в эпидемиологическом и клиническом плане важно выделение именно этих двух групп среди всех пораженных HBV. В первой группе выявляются только маркеры инфицирования вирусом (антиге-

ла к антигенам поверхностному - anti-HBs, пресердцевинному - anti-HBe и сердцевинному класса иммуноглобулинов G - anti-HBc-IgG), что свидетельствует о наличии HBV-постинфекции, то есть состояния после перенесенного ГВ. Эти лица не являются источниками ГВ-инфекции и не требуют специальной изоляции, а при сочетании туберкулеза с HBV-постинфекцией эффективность клинического излечения специфического заболевания не ухудшается. Во второй группе дополнительно определяются маркеры активной репликации вируса (антигены поверхностный - HBsAg, пресердцевинный - HBeAg и антитела к сердцевинному антигену класса иммуноглобулинов M - anti-HBc-IgM). Эти лица страдают острым ГВ (ОГВ) или ХГВ, то есть являются источниками ГВ-инфекции и нуждаются в срочной изоляции. Сочетание туберкулеза с любой формой текущей ГВ-инфекции ведет к ухудшению эффективности лечения больных туберкулезом.

Общей особенностью противотуберкулезной терапии лиц данных групп является в 4 раза более частое развитие и значительно более тяжелое течение медикаментозных ге-

патотоксических реакций (ГТР) с закономерно более существенным повреждением органов гепатобилиарной системы, чем у не инфицированных HBV. Это обусловлено суммационным эффектом неблагоприятного влияния ГВ-инфекции или HBV-постинфекции и противотуберкулезных препаратов. Кроме этого, для больных туберкулезом с признаками активной репликации вируса ГВ характерен более тяжелый специфический процесс (выраженный экссудативно-некротический характер воспаления) и замедленный регресс специфических изменений в легких, что определяет неблагоприятный прогноз и требует внесения существенных корректив в противотуберкулезную терапию.

Взаимное влияние туберкулеза и ГВ чрезвычайно разнообразно и, видимо, зависит от особенностей иммунного ответа, состояния неспецифической защиты при более или менее одновременном течении заболеваний в своих разнообразных формах и фазах. В определенной степени судить о форме (острой, хронической) и фазе вирусного процесса позволяет анализ различных сочетаний специфических маркеров HBV.

Таблица

Интерпретация клинических ситуаций при наличии в сыворотке крови специфических маркеров вируса ГВ

Клинические формы, периоды инфекции	Серологические маркеры					
	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc-IgG	anti-HBc-IgM	HBeAg	anti-HBe
ОГВ, ранняя фаза	+	-	-	+	+	-
ОГВ, поздняя фаза	+/-	-/+	-/+	+	-	+
ОГВ, реконвалесценция	-	+	+	+/-	-	+
ХПГ-В	+/-	-/+	+	+/-	+/-	+
ХАГ-В	+/-	-	+	+	+	-
HBV-постинфекция	-	+	+	-	-	+/-
"Здоровые носители"	+/-	-/+	+	-	-	-

ХПГ-В - хронический персистирующий ГВ

ХАГ-В - хронический активный ГВ

Однако перед фтизиатром в связи с проблемами ГВ при госпитализации больного в туберкулезный стационар первоначально стоит, прежде всего, только один, но очень важный вопрос: болен ли пациент ГВ - и тогда необходим его срочный перевод в отделение микст-инфекции - или текущей ГВ-инфекции нет, и он может находиться в обычной туберкулезной больнице?

Для решения этого и других вопросов предлагается следующая последовательность действий (алгоритм) фтизиатра. При госпитализации всех больных обязательно проведение серологической диагностики маркеров вируса ГВ методом ИФА в максимально возможном объеме. Минимальным объемом серодиагностики является поиск HBsAg (желательно с диагностикой anti-HBc-IgM) и anti-HBc-IgG.

По результатам определения маркеров HBV (см. таблицу)

обследованные разделяются на три группы:

1. С маркерами (одним или несколькими) активной репликации вируса (HBsAg, HBeAg, anti-HBc-IgM) - источники инфекции (ОГВ или ХГВ). Необходимо обследование инфекционистом, перевод в отделение микстинфекции инфекционного стационара, где должны решаться вопросы этиотропной терапии гепатита. До перевода - изоляция в палатах для больных с текущей ГВ-инфекцией.

2. С маркерами (одним или несколькими) инфицирования вирусом (anti-HBs, anti-HBc-IgG, anti-HBe) - перенесшие ГВ (HBV-постинфекция). Госпитализация возможна в палаты для больных без текущей ГВ-инфекции, допускается совместное размещение с вакцинированными против ГВ. Эту категорию лиц в первую очередь следует считать группой повышенного риска возникновения и тяжелого течения медикаментозных ГТР. Показано проведение пре-

вентивной гепатопротективной терапии (в том числе - фитотерапии по оригинальной методике кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии и группы фитотерапии Института мозга человека РАН) в течение всего курса стационарного лечения, а также усиленного антиоксидантного лечения. При планировании этиотропной терапии следует, по возможности, воздерживаться от применения наиболее гепатотоксичных препаратов и их комбинаций.

3. Отсутствие маркеров - неинфицированные вирусом. Госпитализация в палаты для больных туберкулезом без текущей ГВ-инфекции. Показана немедленная вакцинопрофилактика гепатита по оригинальной методике кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии для предупреждения внутрибольничного заражения вирусом гепатита В. Терапия туберкулеза по обычным схемам. При развитии медикаментозных ГТР через 3-6 месяцев после госпитализации необходима повторная серодиагностика ГВ для исключения внутрибольничного заражения вирусом.

Отдельно следует подчеркнуть назревшую необходимость и возможность проведения вакцинации против ГВ больным туберкулезом, а также всем лицам медицинского и вспомогательного персонала туберкулезных стационаров неинфицированным вирусом. Вакцинацию целесообразно проводить современными рекомбинантными дрожжевыми вакцинами. Однако современное состояние этой проблемы, а также вопросы гепатопротективной терапии (фитотерапии) больных с сочетанным поражением возбудителями туберкулеза и ГВ требуют специального освещения.

30/510 Туберкулез и гемоконтактные инфекции.

А. К. Иванов, Т. В. Сологуб, А. А. Муромцева, Н. В. Фоменкова, А. М. Пантелеев, Н. Ф. Волкова
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова
Вестн. СПб. гос. мед. академии.-2002, (3): 114-116

В настоящее время микобактериями туберкулеза заражена 1/3 населения земного шара. По данным ВОЗ, в мире ежесекундно 1 человек инфицируется микобактериями туберкулеза.

Новые вспышки туберкулеза регистрируются в странах Восточной Европы, где после сорокалетнего периода стабильности данных показателей, возрастает смертность от заболевания. В России рост заболеваемости туберкулезом начался с 1991 года. Значительному ухудшению ситуации по туберкулезу способствовали недостаточное финансирование, резко возросшие миграционные процессы, военные конфликты, рост числа лиц без определенного места жительства и общее снижение жизненного уровня населения. Если в 1991 году показатель заболеваемости туберкулезом составил 30,5 на 100 000 населения, то в 2000 году он вырос до 90,0 на 100 000 населения. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу осложняется еще и тем, что рост заболеваемости идет, в основном, за счет определенных групп риска (мигрантов, наркоманов, алкоголиков, лиц без определенного места жительства, а так же лиц в пенитенциарных учреждениях), у которых туберкулез сочетается с такими инфекциями, как ВИЧ и вирусные гемоконтактные гепатиты. ВОЗ опре-

делены группы риска возникновения СПИДа, среди которых главное место принадлежит гомосексуалистам и наркоманам (до 95%), лицам, находившимся в заключении, а также больным с быстро прогрессирующим туберкулезом на фоне лечения (Покровский В. В., 1993; Рахманова А. Г., 1997). Обострение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в мире большинство авторов связывают со стремительным нарастанием масштабов пандемии ВИЧ-инфекции (Наркевич М. И., 1998; Фролова О. П., 1998; Cote T. R., 1990; Dixie E. Snider, 1998; Malkin G. A., 1997; Schwoebel V., 1995 Styblo K., 1990). Отсутствие надежных средств профилактики и лечения последней позволяют отнести эту проблему к одной из самых актуальных на современном этапе, так как высокая инфицированность микобактериями туберкулеза и быстрое распространение в той же среде вируса, вызывающего иммунодефицит, делают прогноз этой сочетанной патологии крайне неблагоприятным. Считается, что почти 10% из 7-9 млн. случаев туберкулеза и 2-3 млн. смертей от туберкулеза, возможно, произошли по причине ВИЧ-инфекции (Raviglione M. C., 1996). Отмечено, что в странах с высоким распространением ВИЧ-инфекции заболеваемость туберкулезом растет вдвое быстрее, чем в странах с низкими показателями инфицированности ВИЧ. Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и туберкулезом, подвержены особенно высокому риску. У них ежегодная вероятность развития туберкулеза равна 5-10%, в то время как у остальных контингентов населения подобная вероятность не превышает 10% на протяжении всей жизни (Attonucci G., 1992; Nelson A. M., 1993; Selwyn P. A., 1989). В России общее число больных ВИЧ-инфекцией с начала регистрации составило 203 тысячи человек. Предполагается, что число больных ВИЧ/СПИДом в Российской Федерации в 4-5 раз превосходит отчетные данные. В Санкт-Петербурге за 6 месяцев 2002 года зарегистрировано 3679 человек с ВИЧ-инфекцией или 78,4 на 100 тысяч населения. В Волгограде заболеваемость ВИЧ-инфекцией за 2001 г. составила 46,7 на 100 тысяч человек (486 случаев), что в 3,4 раза выше показателя заболеваемости 2000г.

Ухудшается эпидемиологическая ситуация по вирусным гемоконтактным гепатитам в нашей стране. За последние 6 лет заболеваемость выросла в 2,5 раза и характеризуется преимущественным вовлечением в эпидемический процесс молодых лиц в возрасте 15-19 лет и 20-29 лет, заразившихся при внутривенном введении наркотических препаратов или половым путем.

Целью нашей работы является изучение структуры гемоконтактных инфекций у больных туберкулезом. Нами был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ 3215 историй болезни больных туберкулезом легких, находящихся на лечении в городском противотуберкулезном диспансере Волгограда с 1996 года по 2001 год.

Результаты эпидемиологического анализа историй болезни больных туберкулезом показали, что 546 пациентов (16,9%) имели сопутствующие поражения печени. В течение 2001 г. под нашим наблюдением находились 127 больных туберкулезом с гепатопатиями. Доля больных туберкулезом легких и вирусными поражениями печени составляла 83,5%, в т.ч. вирусный гепатит В - 24,4%, вирусный гепатит С - 32,3%, сочетанного поражения вирусами гепатита В и С - 26,8%. У 11% больных диагностировался токсический гепатит, и у 5,5% больных этиология гепатита

не была расшифрована. Кроме того, можно отметить, что 44,1% имели в анамнезе злоупотребление алкоголем, а 36,2% - внутривенное употребление наркотиков (78,6% больных, инфицированных микст-гепатитами, являлись потребителями внутривенных наркотиков.) По полу больные распределялись следующим образом: 88,2% составляли мужчины, 11,8% женщины. Лица до 30 лет составили - 39,4%, от 30 до 50 лет - 41,7%, больше 50 лет - 18,9%. Распределение больных по возрасту представлено в таблице.

Таблица
Возрастная структура больных туберкулезом легких и гепатопатиями.

Возраст	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 60	Итого
Количество пациентов	9	41	24	29	17	7	127

Среди больных 48% нигде не работают, в том числе 52% из них, только что вышедшие из мест лишения свободы. На долю работающих приходится 32,3%, вынужденных переселенцев - 5,5%, лиц без определенного места жительства - 3,9%, инвалидов и учащихся ПТУ и колледжей по 2,4%.

В течение 2001 г. нами наблюдалось 47 больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, находящихся на стационарном лечении в туберкулезной больнице № 2 г. Санкт-Петербурга. В основном это молодые люди до 20 лет - 16% и от 21 до 30 - 55,8%. Вирусное поражение печени зарегистрировано у 68,3% больных. В 7,3% случаев определен хронический вирусный гепатит В, в четыре раза чаще выявлен хронический вирусный гепатит С (29,3%). Хронический вирусный микст-гепатит В и С зарегистрирован у 31,7%. Повышение уровня трансаминаз выявлено в 86% случаев. При этом среднее содержание аланинаминотрансферазы (АлАТ) при поступлении составило $1,09 \pm 0,21$ ммоль/л. Уровень АсАТ составил $0,64 \pm 0,14$ ммоль/л. Содержание билирубина в крови оказалось повышенным только у 2 больных. На фоне проводимого лечения туберкулостатическими препаратами средний уровень АлАТ к концу второго месяца химиотерапии несколько повысился до $1,47 \pm 0,25$ ммоль/л. В дальнейшем отмечено снижение среднего уровня АлАТ, хотя оно было менее значимым, чем в первые два месяца. Исследование белков крови выявило значительное увеличение глобулинов. При этом А/Г коэффициент снижен у 90% больных и средний показатель равен $0,91 \pm 0,06$. В иммунологическом исследовании выявлено снижение относительного и абсолютного количества Т-хелперов (CD4) до $24,45 \pm 2,5\%$ (норма 31-46%) и $508,4 \pm 52,8$ в 1 мкл (норма 700-1100 в 1 мкл).

В связи с тем, что больные туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами, принадлежат к одним группам риска, отмечается частое сочетание этих заболеваний. Что в свою очередь, вызывает дополнительные трудности в лечении данных инфекций и значительно ухудшает прогноз заболеваний.

31/511 Проблема сочетанных инфекций туберкулеза и вирусных гепатитов.

А.Е.Сафронов

Приморская детская краевая клиническая туберкулезная больница Владивосток, Россия
Совр. наукоемкие технологии, 2006; (3): 85-86
Работа представлена на IV научную конференцию с международным участием «Гомеостаз и эндоэкология», 21-28 февраля 2006г. Хургада (Египет).

Актуальность проблемы в целом связана с неуклонным повышением во всем мире

изолированной и сочетанной заболеваемости туберкулезом и вирусными гепатитами. Эти инфекционные заболевания приобрели в последнее время всепланетарное значение. Нами была поставлена цель изучить характер течения и отягощающих факторов у больных с туберкулезом в сочетании с вирусными гепатитами на основе анализа литературы.

При изучении литературы, касающейся данной патологии, выявлены следующие факты: при сочетанном поражении больных туберкулезом и вирусными гепатитами (HВV, HСV) врачам фтизиатрам слишком часто приходится сталкиваться с разнообразными формами этого вирусного заболевания и слишком тяжелыми могут быть последствия данного сочетания. Также остаются малоизвестными данные о различном характере течения туберкулеза в зависимости от формы вирусного поражения, о соответствии различных сывороточных маркеров вируса этим формам.

Специфические маркеры гепатитов в сыворотке крови больных туберкулезом определяются в 10-25 раз чаще, чем у населения в целом. Отмечается повсеместный рост сочетанного течения туберкулезной и вирусной инфекции как в туберкулезных стационарах, так и вне их. Также сохраняется высокий риск заражения вирусными гепатитами медицинских работников, что подчеркивает их большую потенциальную роль в качестве источника инфекции. Длительный срок лечения больных туберкулезом в стационаре с множественными парентеральными вмешательствами, все более частая передача вирусных гепатитов при реализации естественных механизмов заражения (гемоперкутантные контакты) приводит к тому, что до 18% ранее не пораженных вирусом больных заражаются в лечебном стационаре. Это происходит, как правило, на 3-6 месяцев стационарного лечения без типичных клинических признаков заболевания гепатитом.

Общей особенностью противотуберкулезной терапии при данных заболеваниях являются в 4 раза более частое развитие и значительно более тяжелое течение медикаментозных гепато-токсических реакций с закономерно более существенным повреждением органов гепато-биллиарной системы, чем у неинфицированных вирусными гепатитами больных. Это обусловлено суммационным эффектом неблагоприятного влияния вирусной инфекции или постинфекции и противотуберкулезных препаратов. Кроме этого, для больных туберкулезом с признаками активной репликации вируса характерен более тяжелый специфический процесс (выраженный экссудативно-некротический характер воспаления) и замедленный регресс специфических изменений в легких, что определяет неблагоприятный прогноз и требует внесения существенных корректив в противотуберкулезную терапию.

Появилось предположение об иницирующей роли вируса в возникновении и развитии туберкулезного процесса. Это, вероятно, обусловлено тем, что инфицирование вирусом оказывает выраженную иммуносупрессию.

Выводы: 1). Больные туберкулезом являются группой повышенного риска распространения вирусных гепатитов. Маркеры гепатитов у них определяются в 10 – 25 раз чаще, чем у взрослого здорового населения. Частота носительства и степень риска инфицирования вирусными гепатитами определяются продолжительностью лечения по поводу основного заболевания, характером терапии, клинической формой туберкулеза.

2). Внутригоспитальное распространение вирусных гепатитов во фтизиатрических стационарах происходит интенсивно и преимущественно скрытно, затрудняя его профилактику и контроль.

3). Необходимо проведение вакцинации против HBV больным туберкулезом, а также всем лицам медицинского и вспомогательного персонала туберкулезных стационаров неинфицированных вирусом.

4). Своевременное проведение качественной гепатопротективной терапии больным с сочетанным поражением возбудителями туберкулеза и вирусных гепатитов.

5). Не изучена проблема сочетанных инфекций туберкулеза и вирусных гепатитов в детских стационарах.

32/512 Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких: особенности распространения и значение.

Н.Р. Рзаева¹, М.К. Мамедов¹, Э.Н. Мамедбеков¹, А.Э. Дадашева²

¹ Азербайджанский институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку;

² Республиканский центр по борьбе со СПИД, г. Баку Мир Вирусных гепатитов–2008,(5): 22-25

Как известно, в эпидемический процесс, обусловленный вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), вовлечено около 10% населения мира [Михайлов М.И., 2004]. С другой стороны, туберкулезом легких (ТЛ) и других органов сегодня поражено более 100 млн человек, а его возбудителем инфицировано не менее трети населения планеты [Hayward A., 2003]. Поэтому не удивительно, что ВГВ- и ВГС-инфекции широко распространены среди больных ТЛ. Более неуклонное повышение частоты случаев сочетанного инфицирования детей и взрослых возбудителем ТЛ и ВГВ и ВГС, регистрируемых как в туберкулезных стационарах, так и вне [Михайлов М.И., Дадашева А.Э., 2005]. Вместе с тем, данные об особенностях распространения и течения ВГВ- и ВГС-инфекций во фтизиатрических стационарах представляются не полными, а проблема взаимосвязи ТЛ с этими инфекциями, в целом, и ряд ее эпидемиологических и клинических аспектов, в частности, все еще нуждаются в дальнейшем изучении [Дадашева А.Э., Михайлов М.И., 2005].

Это и побудило нас исследовать некоторые аспекты этих инфекций у больных ТЛ и, в частности, определить широту и особенности их распространения и течения среди больных ТЛ, находящихся в профильном стационаре, а также оценить их клинико-эпидемиологическое значение. Данное сообщение суммирует основные результаты наших клинико-лабораторных наблюдений.

Материалы и методы. С помощью иммуноферментного метода с использованием коммерческих наборов реагентов, предназначенных для выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и ВГС (anti-HCV), было осуществлено серологическое исследование сывороток крови 600 больных ТЛ, находившихся в клинике Городского туберкулезного диспансера №1 г. Баку за период 2005-2007 гг. Из них: у 300 пациентов были острые формы ТЛ (ОТЛ), а у остальных 300 больных – хронические формы ТЛ (ХТЛ). Кроме того, все сыворотки были подвергнуты биохимическому исследованию для определения в них концентрации билирубина и активности аминотрансфераз - аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы (АСТ). Образцы крови части больных ТЛ, включенных в данное наблюдение, были исследованы с помощью иммунологических методов (определение фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, определение процентного содержания в крови естественных киллерных клеток (ЕКК) и определение концентрации в сыворотке альфа-интерферона - а-ИФН).

Результаты и обсуждение. Было установлено, что HBsAg и anti-HCV в общей группе больных ТЛ выявлены с частотой 9,0% и 12,2%, соответственно, т.е. не менее чем в 3 раза выше частоты обнаружения аналогичных показателей у взрослых здоровых жителей г. Баку. При этом оказалось, что HBsAg и anti-HCV у больных ОТЛ выявились с частотой 4,0% и 7,0%, а при ХТЛ - 14,0% и 17,3%, соответственно. Частота одновременного выявления обоих маркеров у больных ОТЛ составила 1,0%, ХТЛ - 3,7%, т.е. показатели инфицированности обоими гепатотропными вирусами у больных ХТЛ оказались выше, чем у больных ОТЛ [Мамедбеков Э.А., Мамедъярова Ф.А., Рзаева Н.Р. и соавт., 2007]. Сопоставив результаты серологического и биохимического исследования крови, мы установили, что соотношение инаппарантных (протекавших без повышения активности печеночных ферментов), безжелтушных (сопровождавшихся повышением только активности печеночных ферментов) и желтушных форм обеих инфекций составило 24,8%, 70,8% и 4,4%, соответственно. У больных с моноинфекцией, вызванной ВГВ, это же соотношение оказалось равным 32,5%, 65,0% и 2,5%, а у больных с моноинфекцией, вызванной ВГС - 23,7%, 74,5% и 1,7%, соответственно. У больных ТЛ с наличием маркеров двух гепатотропных вирусов указанное соотношение составило 7,1%, 71,4% и 14,3%, соответственно [Рзаева Н.Р., Мамедбеков Э.А., Мамедъярова Ф.А., 2008].

Оценив частоту распространения и особенности течения этих инфекций среди находящихся в профильном стационаре больных ТЛ, мы попытались оценить возможное клиническое значение этих инфекций для данного контингента больных, исходя из результатов осуществленных нами наблюдений. Это позволило нам определить: а) характер изменений некоторых иммунологических показателей у инфицированных ВГВ и ВГС больных ТЛ; б) частоту и выраженность гепатотоксических проявлений противотуберкулезных лекарственных препаратов у больных ТЛ с наличием ВГВ и ВГС.

При проведении иммунологического исследования сыворотки крови 50 больных ХТЛ, у 12 из которых был выявлен HBsAg, у 15 - anti-HCV, у 23 – маркеры инфицирования отсутствовали, нами установлено угнетение факторов иммунологической резистентности, проявившееся в сниже-

нии процентного содержания ЕКК и концентрации а-ИФН [Мамедбеков Э.Н., Рзаева Н.Р., Мамедов М.К., 2006].

У 55 больных ТЛ, не имевших до начала лечения признаков дисфункции печени (повышения активности АЛТ и АСТ, уровня билирубина), ретроспективно оценили влияние токсических проявлений лекарственной терапии. В анализируемую группу вошли 12 HBsAg-положительных больных, 13 - ВГС-серопозитивных и 30 пациентов без серологических маркеров инфекции. После завершения лечения больных ТЛ по стандартной программе у инфицированных ВГВ или ВГС повышение активности АЛТ отмечено в 32,0% случаев, уровня билирубина - в 6,7%. В то же время у неинфицированных пациентов, получивших противотуберкулезные препараты, повышение активности АЛТ выявлено лишь в 6,7% случаев ($p < 0,05$), а увеличения уровня билирубина не было обнаружено ни в одном наблюдении. Эти данные позволяют считать, что инфицированность больных ТЛ гепатотропными вирусами является фактором риска, повышающим частоту побочных проявлений антимикобактериальной лекарственной терапии.

Таким образом, основываясь на полученных нами результатах и учитывая имеющиеся в литературе данные, можно прийти к заключению о том, что в основе эпидемиологического значения этих инфекций у больных ТЛ лежат два обстоятельства:

1. При определенных условиях и, главное, при низкой

эффективности санитарно-профилактических мероприятий, проводимых во фтизиатрических стационарах, ВГВ- и ВГС-инфекции могут приобретать характер "внутрибольничных" и создавать реальную угрозу не только для других пациентов, но и медицинского и технического персонала;

2. Инфицируясь ВГВ и/или ВГС в стационаре, больные ТЛ, оставаясь потенциальными источниками этих инфекций после выписки, могут стать причиной появления внутрисемейных случаев заболевания ГВ и ГС.

Заключение. Распространение ВГВ- и ВГС-инфекций среди больных ТЛ, находящихся на стационарном лечении, имеет не только эпидемиологическое, но и важное клиническое значение [Краснов В.А., Роньжина Е.Г., Петренко Т.и соавт.]. Во-первых, в значительной части случаев ВГВ- и ВГС-инфекции у больных ТЛ сопровождаются дисфункциями печени, проявляющимися комплексом биохимических сдвигов, влекущих за собой иммунологические нарушения. Последние же способны неблагоприятно воздействовать на функционирование системы иммунитета и, тем самым, негативно влиять на течение ТЛ. Во-вторых, патология печени нередко сопровождается изменениями ее детоксицирующей функции, что приводит к увеличению частоты развития и усилению токсических проявлений побочного действия противотуберкулезных препаратов (гепатотоксичность), что ограничивает возможности этиотропного лечения ТЛ, снижает его эффективность и ухудшает прогноз заболевания.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция

33/513 Туберкулез и ВИЧ/СПИД: аспекты эпидемиологии и клиники (перспективы в мире).

Tuberculosis and HIV/AIDS: epidemiological and clinical aspects (world perspective).

N. Bock, L.B Reichman

Semin Respir Crit Care Med. 2004; 25(3):337-344

PMID: 16088474

Эпидемиологическое значение сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции обозначено в опубликованных данных, согласно которым треть населения земли (более 2 млрд.) инфицированы туберкулезом и около 12 млн.—ВИЧ. При этом обе названные инфекции поразили около 12 млн. человек в возрасте от 15 до 49 лет. Как туберкулез, так и ВИЧ-инфекция наиболее распространены в странах Юго-Восточной Азии и в регионе Сахеля. За период 1997-2000 гг. заболеваемость туберкулезом в среднем по этим странам ежегодно возрастала на 1,8%, при этом 9% всех новых случаев туберкулеза были непосредственно связаны с ВИЧ-инфекцией. Кроме того, более 11% всех больных СПИДом умирали именно от туберкулеза. Двойная эпидемия особенно бурно нарастала в странах, расположенных южнее Сахары. В Зимбабве, Танзании, Кении, Малави заболеваемость туберкулезом ежегодно возрастала на 6,4%, при этом в 31% случаев взрослые больные туберкулезом были инфицированы ВИЧ. Нарастание эпидемии туберкулеза происходит и в республиках бывшего Советского Союза (на 6% ежегодно), но в них на первом месте пока стоит не сопутствующая ВИЧ-инфекция, а множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза. В США насчитывают 12 млн. человек, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), и 1 млн. человек, инфицированных ВИЧ, но число лиц с сочетанной инфекцией остается неизвестным. Можно предполагать нарастание частоты сочетанной инфекции. Так, не менее 26% всех взрослых больных туберкулезом, впервые выявленных в 2000 г., были носителями ВИЧ.

Лабораторные исследования доказали целенаправленное разрушающее воздействие ВИЧ на субпопуляцию Т-лимфоцитов (CD4+), играющих ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете. Именно эти клетки продуцируют интерлейкины, прежде всего γ -интерферон, который активирует макрофаги, обеспечивая их способность фагоцитировать и разрушать микобактерии. Клинические и эпидемиологические исследования подтвердили эти наблюдения. Так, интенсивная антиретровирусная терапия предотвращает снижение числа Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных, заметно сокращает их заболеваемость туберкулезом или облегчает его течение. Влияние туберкулезного процесса на течение ВИЧ-инфекции менее изучено. Отдельные лабораторные исследования показали, что происходящее при активном туберкулезе ускорение синтеза провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли ускоряет репликацию вируса иммунодефицита в 5 - 160 раз. Клинические наблю-

дения дали противоречивые результаты. Согласно некоторым из них, латентная туберкулезная инфекция ускоряет развитие других оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных, но другие исследования не подтвердили эти результаты.

Трудности диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных обусловлены, во-первых, существенными изменениями клинических проявлений туберкулеза и, во-вторых, снижением чувствительности и специфичности обычно применяемых методов его диагностики. Поэтому нередко диагноз туберкулеза устанавливают только при аутопсии. Так, активный и преимущественно генерализованный туберкулез был обнаружен лишь при вскрытии у 50,6% пациентов, умерших в Центральном госпитале Кении в 1997 г. Установлена четкая корреляция клинических проявлений туберкулеза и количества CD4+ в крови ВИЧ-инфицированных. Если на ранних этапах ВИЧ-инфекции при нормальном количестве этих клеток развивается преимущественно туберкулез легких с классическими его проявлениями, то по мере резкого снижения их количества учащаются внелегочные и генерализованные поражения с нехарактерной для туберкулеза клинической картиной. Существенные изменения претерпевает также и рентгенологическая картина легочного процесса. Реже выявляются полости распада, нередко изменения в легких не удается обнаружить даже у больных, выделяющих МБТ с мокротой. По данным отдельных исследований даже бактериовыделение у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом может быть более редким, чем у обычных пациентов.

Общие принципы химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных остаются такими же, как и у обычных больных. Тем не менее, приходится учитывать следующие три обстоятельства: 1) необходимость более продолжительной химиотерапии, особенно поддерживающего ее этапа; 2) частоту парадоксальных реакций на лечение; 3) межлекарственные взаимодействия и суммирующуюся токсичность противотуберкулезной химиотерапии и высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Рецидивы туберкулеза после 6 месяцев стандартной химиотерапии у таких пациентов развиваются чаще, даже при прекращении бактериовыделения у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Поэтому многие авторы рекомендуют проводить противотуберкулезную химиотерапию у всех ВИЧ-инфицированных не менее 9 месяцев. Это положение утверждено методическими рекомендациями, принятыми в США.

Быстрое развитие приобретенной лекарственной устойчивости к рифампицину отмечено при проведении интермиттирующего лечения на втором этапе химиотерапии. Особенно часто подобная устойчивость возникала у больных со значительным снижением количества CD4+ (менее 100 в 1 мкм) в крови. Вспышки и обострения туберкулеза на фоне продолжающегося лечения могут возникать не только в связи с развитием лекарственной устойчивости, но и как парадоксальная реакция в связи с восстановлением иммунного статуса пациентов в результате ВААРТ. Эти реакции выражаются лихорадкой, увеличением размеров лимфатических узлов и нарастанием воспалительных изменений на рентгенограммах. Оптимальные сроки присоединения ВААРТ остаются спорными. Если одни авторы предлагают назначать ее после 2 месяцев проведения противотуберкулезной химиотера-

пии, то другие настаивают на немедленном ее присоединении, особенно у пациентов с числом CD4+ менее 100 кл/мкл.

В проблеме межлекарственных взаимодействий основное место занимает рифампицин, активирующий систему цитохрома в стенках кишечника и в печени и тем самым снижающий активность антиретровирусных препаратов. Замена рифампицина на рифабутин существенно снижает этот межлекарственный антагонизм. Препятствием для развивающихся стран является лишь более высокая стоимость рифабутина. Побочные реакции как на противотуберкулезные препараты, так и на средства ВААП выражаются кожными высыпаниями, зудом, нейропатией и токсическими изменениями со стороны печени. Между тем попытки заменить рифампицин на другие препараты даже на поддерживающем этапе лечения приводили к значительному учащению случаев рецидивов туберкулеза и к более высокой смертности пациентов. Примечательно, что смертность от туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты была такой же или даже выше, чем у больных с наличием МБТ в мазках мокроты.

Решение проблемы профилактической химиотерапии при латентной туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных затруднено в связи с неточностями в ее выявлении у данного контингента больных. Эти трудности заключаются в ложноотрицательных кожных реакциях на введение туберкулина, частота которых нарастает по мере снижения количества клеток CD4+. Между тем ложноположительные реакции весьма часто могут быть отражением предшествующей противотуберкулезной вакцинации БЦЖ, широко проводимой в странах со значительным распространением туберкулеза. Тем не менее, исследования у ВИЧ-инфицированных подтвердили необходимость определения кожных реакций на туберкулин, поскольку развитие туберкулеза у лиц с положительными реакциями происходит чаще, чем у пациентов с отрицательными реакциями Манту.

Профилактическое назначение изониазида существенно снижает частоту развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Поэтому в странах с высоким распространением туберкулеза проведение профилактической противотуберкулезной терапии рекомендовано всем ВИЧ-инфицированным вне зависимости от результатов пробы Манту. Аналогичные рекомендации ВОЗ распространяет на внутрисемейные контакты, сотрудников медицинских учреждений, шахтеров и на заключенных. Многие аспекты лечения латентной туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных остаются неясными. Несмотря на явную ее пользу, не уточнены вопросы ее организации, оптимальной продолжительности и эффективности.

Решение проблем сочетания двух мировых инфекций (туберкулеза и ВИЧ/СПИД) стало основанием для создания при ВОЗ специальной рабочей группы. Задачами ее деятельности являются прежде всего согласование программ борьбы с каждой из этих инфекций и разработка наиболее эффективных методов их контроля в различных по уровню развития регионах.

34/514 Полезные диагностические подсказки при подозрении на туберкулез легких у пациентов (жителей Западной Африки) с отрицательным результатом микроскопии мазков мокроты.

Useful clues to the presence of smear-negative pulmonary tuberculosis in a West African city.

B. Bah , V. Massari , O. Sow , M. Siriwardana , L.M. Camara , B. Larouze , J.F. Murray

Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6(7):592-598

PMID: 12102298

Ранее опубликованные результаты исследований показывают, что некоторые клинические симптомы позволяют заподозрить туберкулез легких у пациентов с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты.

Положительный результат бактериоскопии мокроты отмечается примерно у половины пациентов с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких. В то же время культуральное исследование мокроты, экспресс-тесты для выявления микобактерий туберкулеза, а иногда и рентгенологические исследования недоступны во многих развивающихся странах, поэтому крайне важно определить клинические критерии диагностики туберкулеза легких у пациентов с отрицательными результатами бактериоскопии.

Данное исследование было выполнено в Гвинее (Африка) в рамках Национальной программы борьбы с туберкулезом. Было обследовано 396 пациентов, обратившихся с жалобами на кашель в течение более 3 недель и с отрицательными результатами бактериоскопии мокроты. При поступлении пациентам проводились клиническое и рентгенологическое исследования, туберкулиновая проба и анализ на наличие антител к ВИЧ, затем назначали амоксициллин в дозе 1,5 г в сутки перорально в течение 10 дней. Контрольные исследования выполняли на 14 день.

Среди обследованных пациентов было обнаружено 26 (13,8%) ВИЧ-инфицированных. Из 272 больных, у которых отмечалась неэффективность терапии амоксициллином, у 155 человек получен положительный результат бактериоскопии мокроты—они были исключены из исследования, а оставшимся 117 пациентам была назначена специфическая противотуберкулезная терапия, результаты которой оценивались на 75 день лечения.

Из этих 117 пациентов положительный результат культурального исследования (рост *M. tuberculosis*) был отмечен у 73 человек, отрицательный - у 43, и у 1 пациента был выявлен рак легкого. При этом у всех больных с положительным результатом культурального исследования и у 37/43 пациентов с отрицательным результатом отмечена эффективность и завершен полный курс специфической противотуберкулезной терапии.

Таким образом, наличие кашля без выделения мокроты у лиц молодого возраста (моложе 37 лет), неэффективность курса лечения антибиотиками, положительный результат туберкулиновой пробы, ВИЧ-инфекция, изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (полости, неоднородная инфильтрация) позволяют заподозрить туберкулез легких при отрицательном результате бактериоскопии. При отсутствии данных рентгенологического исследования основным диагностическим критерием туберкулеза легких является неэффективность лечения антибиотиками.

35/515 Взаимодействие эпидемий ВИЧ-инфекции и мультирезистентного туберкулеза: возможные неблагоприятные последствия требуют экстренных мер.

HIV Infection and multidrug-resistant tuberculosis—the perfect storm .

C.D. Wells, J.P. Cegielski, L.J. Nelson, K.F. Laserson, T.H. Holtz, A. Finlay, K.G. Castro, K. Weyer
J. Infect Dis., 2007, 15; 196 Suppl 1:S 86-107
PMID: 17624830

Мультилекарственная резистентность (МЛР) возбудителя туберкулеза (ТБ), его резистентность к нескольким противотуберкулезным препаратам первой линии, как минимум к изониазиду и рифампицину, является большой проблемой современной фтизиатрии. Как известно, вследствие поражения иммунной системы, ВИЧ-инфицированные лица являются группой риска заражения *M. tuberculosis* и, в частности, МЛР штаммами. Американские ученые из Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control, CDC) провели беспрецедентный анализ опубликованных исследований и данных медицинской статистики для того, чтобы оценить взаимодействие эпидемий ТБ и ВИЧ-инфекции.

Методы и ход исследования. Авторы исследования провели поиск данных в PubMed, в ходе которого были найдены отчеты об исследованиях, посвященных взаимосвязи ВИЧ-инфекции и МЛР-ТБ, факторам риска МЛР-ТБ и медико-эпидемиологические отчеты о вспышках МЛР-ТБ. Они использовали также опубликованные и неопубликованные данные международных и национальных программ по борьбе с ВИЧ-инфекцией и ТБ. Для того чтобы определить взаимодействие двух инфекций исследователи сконцентрировали свое внимание на когортах, характеризующихся высокой распространенностью МЛР-ТБ среди больных ТБ (>2%) и когортах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (>1% среди взрослых в возрасте от 15 до 49 лет).

Результаты. В первую очередь авторы исследования искали доказательства взаимодействия ВИЧ-инфекции и МЛР-ТБ. Они изучили данные нескольких вспышек, имевших место в 1990-х годах в закрытых учреждениях развитых стран: в инфекционных госпиталях Флориды, Нью-Йорка (3 госпиталя), Италии (2 госпиталя), Мадрида, Буэнос-Айреса и в тюрьме Нью-Йорка. Всего в ходе этих вспышек МЛР-ТБ был диагностирован у 492 человек. Доля ВИЧ-инфицированных среди больных МЛР-ТБ составила от 91 до 100%, смертность была исключительно высокой (> 70%), а среднее время от появления симптомов ТБ до смерти—всего 4-6 недель. Все эти вспышки имели место до появления высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и быстрых тестов на лекарственную резистентность. Больные ВИЧ-инфекцией и ТБ содержались вместе, и диагноз МЛР-ТБ был поставлен в большинстве случаев поздно.

Кроме данных, полученных в ходе указанных вспышек, исследователи не нашли достаточно прямых доказательств того, что ВИЧ-инфекция является фактором риска развития лекарственной резистентности возбудителя ТБ. Результаты 9 исследований, проведенных в странах Африки и Европы в последние 10 лет, не показали такой связи. С другой стороны, 3 исследования, проведенные в США и Африке, показали некоторую ассоциацию ВИЧ и МЛР-ТБ.

Два из этих исследований (Эфиопия и Мозамбик) зарегистрировали повышение вероятности МЛР-ТБ у ВИЧ-инфицированных больных, нелеченных ранее от ТБ. Исследование, проведенное в США продемонстрировало, что больные со СПИДом имеют повышенный риск экзогенной реинфекции МЛР штаммами *M. tuberculosis*. Ограничением достоверности этих данных можно считать то, что эти 3 исследования были проведены в когортах с либо высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и очень низкой распространенностью МЛР-ТБ, либо с высокой распространенностью МЛР-ТБ и низкой распространенностью ВИЧ-инфекции.

Изучение резистентности к рифампицину (5 исследований) показало, что ВИЧ-инфекция является одним из факторов риска ее развития. ВИЧ-инфекция была также одной из причин мальабсорбции противотуберкулезных препаратов в ЖКТ (4 небольших исследования.)

Следующей задачей исследователей было определение взаимосвязи эпидемий ВИЧ-инфекции и МЛР-ТБ в зависимости от географического региона мира. Были выделены такие регионы как Африка, Восточно-Средиземноморский регион, Западно-Тихоокеанский регион и Юго-Восточная Азия, Европейский регион (включая бывшие Советские республики) и Америки (Северная и Южная). Исследователи использовали данные Глобального Проекта (<http://www.medmir.com/content/view/1398/0/>), ВОЗ, американского гуманитарного агентства USAID и центров медицинской статистики стран.

В республиках бывшего Советского Союза и в Восточной Европе в 1990-х годах отмечался рост заболеваемости ТБ в целом и резкий рост числа случаев МЛР-ТБ. В отличие от стран Африки этот рост был не за счет ВИЧ-инфицированных, а по таким причинам как проблемы системы здравоохранения, плохое снабжение противотуберкулезными препаратами, снижение государственных профилактических мер. Несмотря на то, что данные статистики по данному региону не являются полными, ВОЗ считает, что на его долю приходится 15% мировых случаев МЛР-ТБ при только 5% ТБ в целом. Россия стоит на третьем месте в мире по распространенности МЛР-ТБ. По данным ВОЗ, в России имеют место около 35000 случаев МЛР-ТБ в год, а на Украине—около 8000 случаев.

ВИЧ-инфекция первоначально была распространена в России и других бывших Советских республиках исключительно среди групп высокого риска, однако в настоящее время регион является ареной одной из наиболее быстро растущих ВИЧ-эпидемий. На Украине отмечается наиболее высокая распространенность ВИЧ-инфекции среди больных ТБ—8,3%, а в Киеве—10,1%. В России также отмечается рост ВИЧ-инфекции среди больных ТБ—с 0% в 1997 г. до 3,9% в 2005 г., а среди больных МЛР-ТБ—с 0% в 1998 г. до 5,6% в 2005 г.

Высокой является в странах бывшего Советского Союза и распространенность штаммов ТБ, резистентных к препаратам как первой, так и второй линии (extensively drug resistance, XDR). Так в Латвии, по данным национального бюро статистики (2006 г.), XDR-ТБ составляет 4% среди больных с МЛР-ТБ, а в Самаре и Архангельской области - 4,3% и 1,3%, соответственно.

Следующей задачей исследователей было определить, как взаимодействие двух инфекций влияет на течение и прогноз болезни. Известно, что прогноз ВИЧ-инфициро-

ванного больного с МЛР-ТБ неблагоприятный. Дополнительно к данным о высокой летальности больных во время вспышек в закрытых учреждениях были получены данные о высокой летальности больных, участвующих в национальных программах по лечению ТБ или ВИЧ-инфекции. Исследования, проведенные в Латвии и Нью-Йорке показали, что ВИЧ-инфицированные больные значительно чаще умирают от МЛР-ТБ, даже если им проводится адекватное лечение. В Нью-Йорке за время лечения умерли 62% ВИЧ-инфицированных больных с МЛР-ТБ против 26% неинфицированных ВИЧ. В исследовании, проведенном в Латвии, в целом успех терапии МЛР-ТБ отмечался у 70%-80% больных, в то время как плохой исход имел место у 44% ВИЧ-инфицированных больных с МЛР-ТБ и у 27% ВИЧ-инфицированных больных с обычным ТБ. Данные нескольких больших когортных исследований говорят о том, что чувствительность к фторхинолонам и их использование были условиями успешного лечения МЛР-ТБ.

Лечение ВИЧ-инфицированных больных с МЛР-ТБ, особенно тех, кто получает также ВААРТ, является исключительно сложной клинической задачей. Согласно рекомендациям ВОЗ от 2006 г., больной МЛР-ТБ должен получать минимум 4 эффективных препарата, к которым прибавляются 3–5 антиретровирусных средства. Подход к лечению при этом может быть индивидуальным (на основе тестирования возбудителя ТБ на чувствительность) или стандартным. Так как больные нуждаются в парентеральном введении препаратов, лечение в первые 6 месяцев зачастую требует госпитализации.

Основной терапевтической проблемой является перекрестная токсичность противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов. Она чаще всего проявляется в виде периферической нейропатии (stavudine, didanosine и ethambutol), гепатотоксичности (nevirapine, efavirenz и pyrazinamide), сыпи (abacavir, amprenavir, nevirapine, efavirenz, fosamprenavir, и pyrazinamide) и глазных эффектов (didanosine и ethambutol).

Кроме известного взаимодействия между рифамицинами и антиретровирусными препаратами, таблетированные антиретровирусные препараты могут нарушать абсорбцию в ЖКТ противотуберкулезных лекарств, включая фторхинолоны.

При выборе хирургического лечения МЛР-ТБ у ВИЧ-инфицированных больных проблемой становятся послеоперационное ведение и общие меры профилактики передачи ВИЧ.

Исследователи отмечают, трансмиссия МЛР-ТБ среди ВИЧ-инфицированных больных происходит чрезвычайно быстрыми темпами, что было доказано многочисленными наблюдениями и исследованиями. Особенно быстро заражение происходит в закрытых учреждениях (госпитали, тюрьмы) по причинам скученности и низкого уровня санитарно-эпидемиологического контроля.

Взаимодействие двух инфекций делает исключительно сложной работу национальных программ по борьбе как с ВИЧ-инфекцией, так и с ТБ и МЛР-ТБ.

«Во многих странах бывшего Советского Союза и некоторых странах Азии МЛР-ТБ и методы борьбы с ним хо-

рошо известны, в то время как эпидемия ВИЧ-инфекции является относительной новой проблемой. В этих регионах быстро растущая эпидемия ВИЧ-инфекции может оказывать катастрофическое влияние на реализацию программ по контролю за ТБ из-за резкого роста заболеваемости ТБ и МЛР-ТБ, который явится ее неизбежным результатом» – пишут ученые.

Выводы. Исследователи подчеркивают, что взаимодействие МЛР-ТБ и ВИЧ-инфекции находит выражение в плохо контролируемых вспышках заболевания в закрытых учреждениях, значительных трудностях в работе национальных программ и сложностях клинического ведения больных. Эти проблемы могут быть решены при помощи повышения эффективности санитарно-эпидемиологического контроля, быстрой постановки диагноза, эффективного лечения и усиления программ по борьбе с МЛР-ТБ и ВИЧ-инфекцией. Ученые говорят о необходимости таких мер как мониторинг резистентности ТБ, создание достаточных лабораторных мощностей для проведения тестирования возбудителя ТБ на чувствительность к противотуберкулезным препаратам, предоставление органам здравоохранения всего необходимого для индивидуального и эффективного лечения больных с сочетанной инфекцией, проведение клинических исследований на темы ВИЧ-инфекции и МЛР-ТБ, и расширение сотрудничества программ по ВИЧ и ТБ.

36/516 Эпидемиологические аспекты коинфекции туберкулеза и ВИЧ.

The epidemiological dimension of TB/HIV co-infection. Mde L. Santos, M.A. Ponce, S.H. Vendramini, T.C. Villa, N.S. Santos, A.D. Wysocki, F.G. Kuyumijian, C.E. Gazetta
Rev Lat Am Enfermagem., 2009; 17(5):683-688
PMID: 19967218

Цель данного исследования заключалась в анализе эпидемиологических показателей коинфекции *M. tuberculosis* и ВИЧ (ТБ-ВИЧ) в Сан-Жозе-ду-Риу-Прету, Сан-Паулу, Бразилия, полученных за период 1998 - 2006 гг. Сведения о новых случаях заболевания туберкулезом в период с января 1998 года по декабрь 2006 года были получены на основании экстренных извещений (предусмотренных системой эпидемиологического надзора за туберкулезом); за рассматриваемый период времени было зарегистрировано 306 случаев. Заболеваемость в 2006 году составила 5,1 на 100 000 жителей. Среди заболевших, большинство составляли мужчины (72,5%) в возрасте от 20 до 59 лет (96,4%). Большинство пациентов (51%) имели незаконченное начальное образование. Наиболее часто встречаемой формой туберкулеза был туберкулез легких (52,9%); полный курс лечения под наблюдением получили 46,1% пациентов. В 2006 году показатель излеченности составил 33,3%, показатель смертности 14,3%; ни один пациент не отказался от лечения. В 60% случаев заболевание было диагностировано в стационаре. Результаты исследования показывают необходимость улучшения координирования программ по контролю за туберкулезом, инфекциями передаваемыми половым путем и ВИЧ-инфекцией.

37/517 Высокий уровень клинических и субклинических форм туберкулеза в Танзании среди ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на амбулаторном лечении.

High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania.

Mtei, M. Matee, O. Herfort, M. Bakari, C.R. Horsburgh, R. Waddell, B.F. Cole, J.M. Vuola, S. Tvaroha, B. Kreiswirth, K. Pallangyo, C.F. von Reyn
Clin Infect Dis. 2005; 15; 40(10):1500-1507
PMID: 15844073

Цель исследования. Определить распространенность активного туберкулеза в Танзании среди ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, с уровнем CD4+ > или = 200 кл/мкл и наличием характерного рубца после иммунизации БЦЖ.

Методы. Лица, которые добровольно вызвались апробировать вакцину против туберкулеза, были обследованы на наличие активного туберкулеза: собран анамнез болезни, получены данные физикального обследования, данные рентгенографии грудной клетки, результаты культурального исследования мокроты на кислотоустойчивые бактерии, посева крови. Всем участникам исследования ставили кожную пробу с туберкулином (КТП) и оценивали пролиферативную активность лимфоцитов в ответ на антигены микобактерий.

Результаты. Активный туберкулез был выявлен у 14 (15%) из 93 пациентов: у 10 (71%) человек обнаружены клинические проявления туберкулеза (симптомы или изменения на рентгенограммах) и у 4 (29%) - субклинический туберкулез (наличие МБТ в мокроте, выявленное методом микроскопии или посева на питательные среды, но при отсутствии симптомов или изменений на рентгенограмме). Кроме того, у 6 человек субклинический туберкулез был диагностирован позднее. Среди 10 пациентов с субклиническим туберкулезом в 3 случаях диагноз был поставлен на основании положительных результатов микроскопии мокроты, а в 7 случаях - только на основании положительных результатов культурального исследования мокроты. По сравнению с лицами, не инфицированными микобактериями туберкулеза, у 10 пациентов с субклиническим туберкулезом более часто отмечалась периферическая лимфаденопатия, позитивная КТП и усиленная пролиферация лимфоцитов в ответ на антигенное раздражение. Восемь из 10 пациентов с положительной КТП получали курс превентивной терапии изониазидом для предотвращения развития активных форм туберкулеза.

Заключение. Среди ВИЧ-инфицированных часто встречаются клинически выраженные и субклинические формы туберкулеза, которые в некоторых случаях могут быть выявлены по результатам культурального исследования мокроты. Руководство ВОЗ не содержит четких рекомендаций по организации и проведению терапии латентного туберкулеза до получения результатов культурального исследования мокроты, в связи с чем может увеличиться риск развития активного туберкулеза у лиц с субклинической стадией ВИЧ-инфекции.

38/518 Туберкулез и ВИЧ-инфекция: клинические проявления и проведение диагностики в зависимости от различной локализации туберкулеза.

Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and performance of diagnostic procedures according to distinct forms of the localization of disease.

F.L. Lado Lado, E. Barrio Gomez, E. Carballo Arceo, A. Cabarcos Ortiz de Barron
An Med Interna, 2000; 17(1):13-18
PMID: 10730399

Цель исследования. Проанализировать клинические проявления и эффективность методов диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в зависимости от локализации форм туберкулеза.

Материалы и методы. Авторы исследования изучили 80 случаев заболевания туберкулезом, диагностированного у ВИЧ-инфицированных пациентов. В ходе исследования анализировали следующие показатели: локализация туберкулеза, клинические проявления, результаты микробиологических и гистологических исследований. Уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты. Выявили следующие клинические формы туберкулеза в зависимости от локализации процесса: 1) органов дыхания - 32(40%) случая, из которых 12 случаев были с типичными проявлениями, 20 - с атипичными; 2) смешанные формы в 21 (26%) случае; 3) внелегочные формы - 19 (24%) случаев, из которых в 17 случаях выявлен лимфаденит; 4) милиарный (диссеминированный) туберкулез - 8 случаев (10%). Наиболее частыми симптомами были: лихорадка (71%), чаще при милиарном туберкулезе и смешанных формах, кашель (69%), реже встречавшийся при атипичной легочной форме, внелегочных формах и милиарном туберкулезе ($p < 0,05$) и лимфаденопатия, особенно при внелегочных и смешанных формах. Диагноз основывался на результатах бактериологического исследования мокроты и биоптатов лимфоузлов. Результаты бактериоскопии мазков мокроты были положительными в 53% (в меньшей степени при атипичных формах, $p < 0,05$), при бактериоскопии ткани лимфоузлов КУБ выявлены в 78% случаев, при гистологическом исследовании ткани биоптатов гранулемы с казеозным некрозом выявлены в 87% случаев.

Заключение. В настоящем исследовании установлено, что наиболее частой локализацией туберкулеза являются органы дыхания и внутригрудные лимфатические узлы. Наиболее важными симптомами для диагностики туберкулеза - лихорадка, кашель и лимфаденопатия. В большинстве случаев диагноз выставлялся после получения результатов бактериологического исследования мокроты/бронхиального секрета и гистологического исследования биоптатов лимфоузлов.

39/519 ВИЧ-ассоциированный туберкулез: варианты и тенденции, выявленные в Университетском госпитале г. Илорин.

Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis: pattern and trend in the university of Ilorin teaching hospital.

A.K. Salami, I.A. Katibi
Afr J Med Med Sci., 2006; 35(4):457-460
PMID: 17722813

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы определить частоту и спектр внелегочного туберкулеза и тенденции туберкулеза легких среди ВИЧ-инфицированных

ных пациентов, находящихся на лечении в университетском госпитале высокоспециализированной медицинской помощи г. Илорин (Нигерия). Проведена оценка всех случаев туберкулеза за период с января 2000г. по декабрь 2004г. – легочного туберкулеза, установленного на основании результатов микроскопии микобактерий туберкулеза (МБТ), окрашенных по Цилю-Нильсену и внелегочного туберкулеза, установленного по результатам гистологического или цитологического исследования образцов тканей. Коинфекция ВИЧ/ТБ выявлена в 40% (297) среди 744 новых случаев туберкулеза, зарегистрированных в течение последних 5 лет; ВИЧ/легочный туберкулез зарегистрирован в 79%, а ВИЧ/внелегочный туберкулез - в 21% случаев. Около 47 новых случаев ВИЧ/легочного туберкулеза и 12 случаев ВИЧ/внелегочного туберкулеза диагностированы за год. Туберкулезный плеврит с выпотом (23%), туберкулезный менингит (16%), и генитальный туберкулез (10%-орхит, эндометрит, локальный перитонит) были наиболее частыми формами внелегочного туберкулеза. Вероятность смешанного туберкулеза (легочные и внелегочные поражения) регистрировалась в 3 раза чаще среди ВИЧ-инфицированных, чем среди ВИЧ-негативных пациентов (27 против 11, ОР 3,25; 95% ДИ=1,32-8,14; $p=0,008$). Вероятность милиарного туберкулеза была в 4,5 раза выше среди ВИЧ-инфицированных (9 против 2, ОР 4,67; 95% ДИ=0,90-45,93, $p=0,03$). Оба состояния регистрировались при наиболее низком уровне CD4+ (88 кл/мкл и 93,66 кл/мкл), являющемся основным критерием для ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных при легочном туберкулезе встречаются и внелегочные формы туберкулеза, милиарный (диссеминированный) и смешанный туберкулез являются признаками тяжелой иммуносупрессии.

40/520 Заболеваемость туберкулезом и выживаемость после его диагностирования у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Incidence of tuberculosis and survival after its diagnosis in patients infected with HIV-1 and HIV-2.
M.A. van der Sande, M.F. Schim van der Loeff, R.C. Bennett, M. Dowling, A.A. Aveika, T.O. Togun, S. Sabally, R.A. Jeff Adegbola, R. Sarge-Njie, A. Jaye, T. Corrah, S. McConkey, H.C. Whittle
AIDS. 2004; 18(14):1933-1941
PMID: 15353979

В странах Африки южнее Сахары туберкулез является наиболее частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов. Инфицирование ВИЧ-2 ассоциируется с менее выраженной иммуносупрессией, более медленным прогрессированием заболевания и более длительным периодом выживаемости.

Цель исследования. Изучить вопросы связаны ли частота заболеваемости туберкулезом и продолжительность жизни после его диагностики у ВИЧ-инфицированных с уровнем CD4+ , а не с типом ВИЧ.

Методы. В ходе клинического наблюдения когорт пациентов инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 ретроспективно были оценены клинические и иммунологические данные для того, чтобы определить частоту заболеваемости туберкулезом (впервые диагностированного через 28 дней (и более) после установления диагноза ВИЧ-инфекции) и прогноз летальности. Пациенты были разделены на груп-

пы в зависимости от уровня CD4+: менее 200, 200-500, и более 500 кл/мкл.

Результаты. Туберкулез диагностирован у 159 из 2012 больных. У 105/159 (66,0%) диагноз был подтвержден результатами прямой микроскопии или культурального исследования. Заболеваемость туберкулезом была самой высокой в группе больных с уровнем CD4+ менее 200 кл/мкл (9,1/100 и 8,8/100 человеко-лет у инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2, соответственно). После поправки на CD4+ существенных различий в показателях заболеваемости и летальности (установленном при последующем наблюдении) у инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 обнаружено не было. Уровень летальности был выше у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ, особенно в группе больных с более высоким уровнем CD4+.

Заключение. После поправки на CD4+ показатели заболеваемости туберкулезом были аналогичными как среди пациентов инфицированных ВИЧ-1, так и среди инфицированных ВИЧ-2. Показатели летальности были примерно одинаковыми в обеих группах, но более высокими в группе пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, чем в группе ВИЧ-инфицированных без туберкулеза.

41/521 Клинические аспекты ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Обзор.

Clinical aspects of HIV- associated tuberculosis.
S.A.Sotnichenko
Fund. studies; 2006; 5:25-28
PMID: нет

Считают, что ВИЧ, приводящий к дестабилизации иммунитета, является наиболее значимым из всех известных факторов, способствующих переходу носительства возбудителя туберкулеза в активный туберкулез (Bloom B., 1994; Lawn S.D., 2004). Там, где сосуществуют туберкулез и ВИЧ-инфекция, риск развития активного туберкулеза измеряется в диапазоне от 5 до 15% в год, в то время как среди лиц, не инфицированных ВИЧ, вероятность прогрессирования заболевания составляет около 10% на протяжении жизни (Selwyn P.A., 1989). По-видимому, наибольшей опасности развития активного туберкулеза подвергаются те пациенты, которые ранее были инфицированы ВИЧ, а затем *M. tuberculosis* (МБТ).

Показано, что туберкулез может увеличивать скорость репликации ВИЧ, ускоряя таким образом наступление СПИДа (Mellors J.W., 1997). У ВИЧ-инфицированных пациентов туберкулез возникает в числе первых оппортунистических инфекций, хотя может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции (Карачунский М.А., 2000). Туберкулез, в определенной степени, можно рассматривать как своеобразный маркер, который на относительно ранней стадии позволяет заподозрить ВИЧ-инфекцию. Изучение особенностей течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией показало, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции его проявления не имеют особенностей, а на поздних - структура форм туберкулеза и клинико-морфологические проявления существенно изменяются (Фролова О.П., 2002; Murray J.F., 2005). У больных СПИДом туберкулез прогрессирует мультифокально и часто экстрапульмонально (Фролова О.П., 2002). Проявления СПИД, которые чаще развиваются через 7-8 лет после инфицирования, приводят к бурному прогрессированию туберкулезного процесса и летальному исходу (Хауадамова Г.Т., 2001). Тяжесть и

продолжительность обострений туберкулеза определяют степень нарушений клеточного иммунитета (Перельман М.И., 2004; Bock N., 2004). Клинические проявления туберкулеза также зависят от степени иммуносупрессии: при относительно высоком уровне CD4+ обычно отмечается легочный туберкулез (Nadri F., 2004). В исследовании A. Saini (2004) показано, что у 66% ВИЧ-инфицированных пациентов доминировала атипичная клиническая картина туберкулеза легких. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции возрастает вероятность развития лимфатической и серозной форм заболевания, менингита и диссеминированного туберкулеза, что в свою очередь нередко приводит к генерализации туберкулеза и смертельному исходу (Якубовяк В., 2005). На фоне ВИЧ-инфекции могут возникать редкие локализации туберкулеза. Сообщается о трех случаях церебрального туберкулеза у пациентов со СПИДом (Vidal J. E., 2004). В Мексике зарегистрирован случай реактивации туберкулеза у больного СПИДом, единственным проявлением которой была язва языка (Ramirez- Amador V., 2005). Активный туберкулез, в сочетании с ВИЧ-инфекцией, имеет множество клинических проявлений и может скрываться под видом других заболеваний. Легочный туберкулез протекает с образованием каверн, инфильтратов в верхних долях, сопровождается пневмониями и фиброзными изменениями в легких (Волкова К.И., 2001). Анализ форм туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции показал, что в их структуре преобладали диссеминированные процессы и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, составляя суммарно 61,4%. У 36% больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции имела место генерализация туберкулезного процесса. Изолированный внелегочный туберкулез зафиксирован в незначительном числе случаев 2,2% (Фролова О.П., 2002). При анализе рентгенологической картины в легких установлено преимущественное поражение всего легкого или верхних долей. Однако в работе зарубежных авторов отмечается поражение нижних долей (Nadri F., 2004). При значительном снижении количества CD4+лимфоцитов на рентгенограммах часто наблюдаются нетипичные изменения. Так, A. Saini (2004) наблюдали доминирование диффузных очаговых теней, внутригрудных аденопатий, плевритов (Saini A., 2004). Причем нередко изменения в легких не удается обнаружить даже у больных, выделяющих МБТ с мокротой (Bock N., 2004). Полости распада на поздних стадиях ВИЧ-инфекции отмечаются нечасто (Cogg Peter, 2003), что связано с резким снижением экссудативно-пролиферативных процессов на фоне тяжелого иммунодефицита. Возможно, поэтому количество бактериовыделителей среди больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции составляет всего 18%. Диагноз туберкулеза может быть затруднен у больных со СПИД, в связи с тем, что вместо верхнедолевых полостных инфильтратов, типичных для реактивации болезни, у них могут выявляться признаки, более свойственные первичному туберкулезу с внутригрудной лимфаденопатией, нижнедолевыми инфильтратами, плевральным выпотом или даже нормальной рентгенографической картиной (Волкова К.И., 2001; Nadri F., 2004; Saini A., 2004). Обычно у таких больных есть симптомы: кашель, утомляемость, потеря веса, ночные поты. Установлено также, что туберкулез является наиболее частой причиной длительной лихорадки у ВИЧ-инфицированных (Rupali P., 2003). При легочном туберкулезе

с множественной лекарственной устойчивостью также зафиксировано утяжеление клинической картины, характеризующееся двусторонним поражением с образованием каверн, плевральными повреждениями, распространенностью и быстрой прогрессией туберкулезного процесса (Majid V. Amiri, 2004). Вдвое чаще у ВИЧ-позитивных пациентов встречаются внелегочные формы туберкулеза (Aerts D., 2004). Внелегочный туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции наиболее часто проявляется в виде лимфаденопатии, серозных выпотов (в полости плевры, брюшины и в полость перикарда), а также диссеминированного или милиарного туберкулеза (Карачунский М.А., 2000; Nadri F., 2004). Внелегочный туберкулез может поражать ЦНС, желудочно-кишечный тракт, позвоночник, а также кости и суставы (Фролова О.П., 2002). Но в то же время симптоматика у больных ВИЧ-сочетанным туберкулезом может быть столь неспецифической, что во многих госпиталях США изолируют любого больного со СПИД, если у него есть изменения на рентгенограмме грудной клетки (Альбина Х., 2000).

Анализ причин смерти у лиц, имевших активный туберкулез на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, показал, что он являлся ведущей причиной смерти в 86,7% случаев, причем в 93,4% наблюдений имела место диссеминация туберкулеза с легочными и внелегочными локализациями (Якубовяк В., 2005). МАС (*Mycobacterium avium complex*) обычно поражает больных СПИД с показателями CD4+ менее 50 в мкл, в то время как ТБ может возникнуть у больного с любыми показателями CD4+ (Хаитов Р.М., 2000). Примерно в 90% случаев МАС у больных ВИЧ легкие остаются интактными, а поражаются кишечник, костный мозг, печень и селезенка (Альбина Х., 2000). Типичная картина для МАС - это, как правило, кахектический больной СПИД с хроническими симптомами истощения, лихорадкой, болью в животе, диареей, но без особых изменений на рентгенограмме грудной клетки с тяжелой анемией и повышенными значениями печеночных функциональных проб (Альбина Х., 2000; Хаитов Р.М., 2000). Следует отметить, что за последние несколько лет клиническая картина туберкулеза несколько изменилась в связи с началом применения ингибиторов протеаз, которые, как представляется, глобально снижают ретровирусный пул микроорганизмов у пациентов с ВИЧ, при этом существенно увеличивая содержание CD4+ (Lawn S.D., 2005). Это привело к иммунной болезни восстановления (IRD) или воспалительному синдрому иммунного восстановления (IRIS) у ВИЧ-инфицированных пациентов в течение начальных месяцев высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (Michailidis C., 2005). При этом возникают "парадоксальные реакции" или так называемые "клинические сигналы (clinical flares)", которые были определены как переходное ухудшение или появление новых признаков, симптомов или рентгенографических и гистопатологических проявлений (Vento S., 1998), скорее из-за раннего восстановления "дисрегулированной" иммунной реакции хозяина, чем в результате неудачи антиретровирусного лечения или рецидива оппортунистических инфекций (Cooney E.L., 2002; De Simone J.A., 2000). Это положение подтверждается недавними клиническими исследованиями, показывающими, что у ВИЧ-позитивных пациентов с IRIS преобладают распространенные формы ТБ на фоне снижения уровня CD4+ до 100 кл/мкл и быстрого его повышения в первые 3 месяца ВААРТ (Jevtovic D.J., 2005; Michailidis C., 2005). Возможно, чтобы

избежать синдрома иммунного восстановления, следует назначать ВААПТ до падения уровня CD4+ ниже 100 кл/мкл. Однако этиология воспалительного синдрома иммунного восстановления до конца не ясна. Есть предположение, что он возникает, по крайней мере, частично, как следствие формирования резистентности к ВААПТ (Goebel FD, 2005; Michailidis C., 2005). Об эффекте восстановления иммунологической функции, индуцированной ВААПТ, стало известно в 1998 г., когда были описаны первые пять случаев фокального гранулематозного лимфаденита из-за инфекции *Mycobacterium avium complex* и парадоксальные реакции при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе (Race E.M., 1998).

В настоящее время в литературе описано 166 случаев IRD, связанной с микобактериальными инфекциями (Lawn S.D., 2005). Отмечено, что болезнь иммунного восстановления ведет к изменению клинической картины туберкулеза. К примеру, МТБ может дать картину, в большей степени похожую на реактивацию, а не на "первичный ТБ". Влияние на MAC еще более выражено (Lawn S.D., 2005; Race E.M., 1998; Vento S., 1998). Испанскими исследователями проведено сравнительное изучение клинических особенностей между заболеваниями, вызванными *M. tuberculosis* и *M. kansasii* у ВИЧ-инфицированных пациентов, в результате которого не выявлено каких-либо клинических и рентгенологических особенностей, но установлено, что при инфицировании *M. kansasii* более выражена иммуносупрессия и прогрессирование ВИЧ-инфекции (Canuetoquintero J., 2003).

Туберкулиновые пробы на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в большинстве случаев являются неинформативными, в то время как на ранних стадиях частота их выявления не отличается от таковой у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Таким образом, по мере развития иммунодефицита и перехода ВИЧ-инфекции в поздние стадии клинико-морфологические симптомы туберкулеза значительно усугубляются. Учитывая вышеизложенное, в целях своевременного выявления туберкулеза целесообразно после установления диагноза ВИЧ-инфекции и до развития стадий выраженного иммунодефицита определять больных, входящих в группу высокого риска заболевания туберкулезом, для последующего динамического наблюдения за ними фтизиатра и своевременного назначения химиопрофилактики или лечения туберкулеза.

42/522 Ассоциация между реактивностью кожной туберкулиновой пробы, количеством CD4+ клеток и циркулирующими FoxP3-экспрессирующими клетками у ВИЧ-инфицированных лиц.

Association between tuberculin skin test reactivity, the memory CD4 cell subset, and circulating FoxP3-expressing cells in HIV-infected persons.

H. Sarrazin, K.A. Wilkinson, J. Andersson, M.X. Ranga-ka, L. Radler, K. van Veen, C. Lange, R.J. Wilkinson
J. Infect Dis. 2009, 1;199 (5):702-710

PMID: 19199536

Пониженная реактивность организма в ответ на введение туберкулина при постановке кожной туберкулиновой пробы (КТП, проба Манту) широко распространена среди пациентов, инфицированных ВИЧ-1.

Методы. У 15 ВИЧ-инфицированных и 23 пациентов,

не инфицированных ВИЧ, не страдающих активным туберкулезом, но проживающих в районах с высокой распространенностью туберкулеза, была проведена биопсия инфильтратов (папул), образующихся в ответ на введение туберкулина ППД и участков кожи без инфильтрата. Было проведено иммуногистохимическое исследование гистологических образцов с целью определения CD4, CD8 CD28 CD45RA CD45RO CD62L CD1A человеческого лейкоцитарного антигена, гамма-интерферона, FOXP3. Были исследованы уровни мононуклеаров периферической крови.

Результаты. В образцах тканей, реагировавших на туберкулин, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов, определялся меньший уровень CD4+ ($p=0,36$), но больший уровень человеческого лейкоцитарного антигена ($p=0,37$), чем у лиц не инфицированных ВИЧ. Среди ВИЧ-инфицированных общее число клеток ($p=0,08$) и число CD45RO T-клеток памяти ($p=0,003$) были значительно выше у туберкулиноположительных лиц, чем у туберкулиноотрицательных. У ВИЧ-инфицированных размер инфильтрата (папулы) на пробу Манту обратно коррелировал с числом FoxP3-E-клеток в крови ($p=0,26$), но был связан с числом циркулирующих CD4+.

Заключение. У ВИЧ-инфицированных реактивность на введение туберкулина зависит от T-клеток памяти и более четко ассоциируется с числом циркулирующих FoxP3(+) CD4+, чем с общим уровнем CD4+.

43/523 Абдоминальные изменения при СПИД-ассоциированном легочном туберкулезе коррелируют с уровнем CD4+.

Abdominal findings in AIDS-related pulmonary tuberculosis correlated with associated CD4 levels.

A Solomon, C Feldman, SA Kobilski
Abdom Imaging., 1998; 23(6):573-577
PMID: 9922187

Цель. Подтвердить ассоциацию абдоминального туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и провести корреляцию с уровнем CD4+.

Методы. В исследование были включены 29 ВИЧ-инфицированных больных с культурально подтвержденным туберкулезом. В зависимости от рентгенологических данных больные были разделены на 2 группы: с признаками ранее перенесенного туберкулеза и без них. Всем пациентам проводили стандартное рентгенологическое обследование, обычную компьютерную томографию (КТ) и КТ с высоким разрешением и УЗИ брюшной полости. 24 пациентам проводили КТ органов брюшной полости.

Результаты. У больных с отсутствием рентгенологических признаков ранее перенесенного туберкулеза выявлена выраженная тенденция к манифестации туберкулеза легких с картиной милиарной диссеминации и развитием абдоминального туберкулеза. У больных с проявлениями милиарной диссеминации определялся уровень CD4+ менее 300 кл/мкл.

Заключение. Милиарная диссеминация с поражением органов грудной клетки и брюшной полости у ВИЧ-инфицированных больных чаще ассоциируется с рентгенологическими проявлениями первичного туберкулеза. Эти изменения появляются преимущественно при уровне CD4+ менее 300 кл/мкл.

44/524 Клинические и ультразвуковые особенности течения абдоминального туберкулеза у взрослых ВИЧ-инфицированных в Замбии.

Clinical and ultrasonographic features of abdominal tuberculosis in HIV positive adults in Zambia.

E. Sinkala, S. Gray, I. Zulu, V. Mudenda, L. Zimba, S.H. Vermund, F. Drobniowski, P. Kelly
BMC Infectious Diseases 2009, 9:44

PMID: 19374757

PMCID: PMC 2678139

Диагностика абдоминального туберкулеза достаточно трудна, особенно в медицинских учреждениях развивающихся стран, где лапароскопия и колоноскопия применяются редко. В настоящее время еще мало опубликованных работ об абдоминальном туберкулезе у ВИЧ-инфицированных. Авторы данного исследования оценивали распространенность и клинические особенности абдоминального (за исключением мочевого) туберкулеза у ВИЧ-инфицированных взрослых, госпитализированных в университетский госпиталь (Замбия).

Методы. Обследовали 5609 больных стационара; пациентов, у которых наблюдалась лихорадка, снижение веса и клинические признаки, вызывающие подозрение на абдоминальную патологию, обследовали более тщательно (в том числе с помощью лапароскопии, колоноскопии, культурального исследования биоптатов и других образцов).

Результаты. Из 140 серопозитивных пациентов с наличием указанных признаков, 31 больной прошел полное обследование, из них у 22 (71%) человек был установлен точный или предположительный диагноз абдоминального туберкулеза. Наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями абдоминального туберкулеза были асцит и персистентная диарея. По результатам УЗИ наиболее распространенными были асцит, парааортальная лимфаденопатия (более 1 см) и гепатомегалия. Уровень CD4+ при абдоминальном туберкулезе варьировал в широком диапазоне, однако у 76% больных отмечен уровень CD4+ менее 100 кл/мкл.

Заключение. Клинические проявления абдоминального туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов схожи с таковыми у пациентов, не инфицированных ВИЧ. В Замбии у пациентов с лихорадкой, потерей веса, диареей, абдоминальной лимфаденопатией, асцитом и/или гепатомегалией существует высокая вероятность развития абдоминального туберкулеза независимо от уровня CD4+.

45/525 Скрининг на туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов, начинающих антиретровирусную терапию, Дурбан, Южная Африка.

Intensive tuberculosis screening for HIV-Infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa.

I.V. Bassett, B. Wang, S. Chetty, J. Giddy, E. Losina, M. Mazibuko, B. Bearnot, J. Allen, R.P. Walensky, K.A. Freedberg

Clin Infect Dis. 2010 Oct 1; 51(7):823-829

PMID:20735240

Туберкулез (ТБ) является самой распространенной оппортунистической инфекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов, число пациентов с коинфекцией ВИЧ и ТБ не-

клонно растет. Согласно действующим рекомендациям ВОЗ показанием к обследованию на ТБ является длительный кашель, а первичным диагностическим методом - микроскопическое исследование мазка мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий. Международная группа ученых из США и Африки провела исследование с целью анализа чувствительности и специфичности различных симптомов ТБ инфекции и диагностических тестов на ТБ у ВИЧ-инфицированных больных.

Методы и ход исследования. В исследование проспективно включались все взрослые ВИЧ-инфицированные больные, наблюдавшиеся в одной из клиник города Дурбан (Южная Африка) в 2007-2008 гг. Во время исходного обследования больных опрашивали на предмет клинических симптомов ТБ (кашель любой продолжительности, ночной пот, лихорадка, потеря веса, боль в грудной клетке, одышка). У всех больных проводили бактериоскопическое исследование мазка мокроты, а также посев мокроты на питательные среды (культуральное исследование) и анализ мокроты методом ПЦР. Рентгенография грудной клетки также входила в обследование. Задачей исследователей было оценить диагностическую ценность всех перечисленных симптомов и тестов в сравнении с "золотым стандартом" - посевом мокроты на питательные среды для выделения микобактерий ТБ.

Результаты. Первоначально в исследование были включены 1035 больных. Среднее число CD4+ клеток составило в когорте 100 кл/мкл (от 48 до 159). Из исследования были исключены 210 больных, получавших противотуберкулезную терапию. Средний возраст оставшихся 825 больных составил 36 лет, среди них 59% составили лица женского пола, 96% - представители черной расы. У 158 (19%) больных зарегистрированы положительные результаты культурального исследования на ТБ. При этом у 48% из них отсутствовал кашель на момент осмотра и у 22% - отсутствовали другие клинические симптомы ТБ. Исследователи попытались определить чувствительность, специфичность, положительное прогнозируемое значение (ППЗ) и отрицательное прогнозируемое значение (ОПЗ) для каждого симптома и теста в отдельности (см. таблицу ниже) и для их комбинации.

	Кашель	Другие клинические симптомы	Микроскопия мазка мокроты	Рентгенография грудной клетки	ПЦР
Чувствительность	52%	72%	9%	83%	50%
Специфичность	63%	44%	99,7%	35%	70%
Положительное прогнозируемое значение	25%	23%	88%	22%	29%
Отрицательное прогнозируемое значение	85%	87%	82%	90%	86%

Для комбинация таких двух критериев, как наличие кашля и положительного результата микроскопии мазка (скрининговые критерии ВОЗ), показатель чувствительности составил 56%, специфичности - 62%, ППЗ - 25% и ОПЗ - 86%. Для комбинации наличия кашля и патологических изменений на рентгенограмме грудной клетки данные показатели составили, соответственно 89%, 25%, 21% и 91%, соответственно. Для комбинации таких критериев, как наличие кашля, положительный результат ми-

кроскопии мазка и наличие патологии на рентгенограмме - также 89%, 25%, 21% и 91%, соответственно, а для комбинации критериев - положительный результат микроскопии мазка, патология на рентгенограмме и положительный результат ПЦР – 90%, 26%, 21%, и 92%, соответственно.

Выводы. Авторы исследования обращают внимание на то, что часто активный ТБ легких протекает бессимптомно. Они полагают, что в регионах с высокой распространенностью ВИЧ и ТБ всем больным, начинающим АРТ, следует проводить полное рутинное обследование на ТБ, в том числе бактериоскопию мазка и культуральное исследование мокроты.

46/526 Туберкулез является фактором риска передачи ВИЧ от матери ребенку.

Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus.

A. Gupta, R. Bhosale, A. Kinikar, N. Gupte, R. Bhardwaj, A. Kagal, S. Joshi, M. Khandekar, A. Karmarkar, V. Kulkarni, J. Sastry, V. Mave, N. Suryavanshi, M. Thakar, S. Kulkarni, S. Tripathy, P. Sambarey, S. Patil, R. Paranjape, R.C. Bollinger, A. Jamkar

J. Infect Dis. 2011 Feb 1;203(3):358-363

PMID:21208928

По данным ВОЗ в мире насчитывается около 3,6 миллионов больных туберкулезом (ТБ) женщин. Часть из них имеет ВИЧ-ТБ коинфекцию. Передача ВИЧ от матери ребенку (ПВМР) является серьезной медицинской и социальной проблемой, над которой работают ученые всего мира. Хорошо известны такие факторы риска ПВМР как высокая вирусная нагрузка (ВН) у матери, низкое число клеток CD4+, отсутствие антиретровирусной профилактики, а также малярия. Влияние сочетанной инфекции ТБ на риск ПВМР не было изучено до настоящего времени. Международная группа ученых из США и Индии провели большое когортное исследование для того, чтобы определить, является ли ТБ независимым фактором риска ПВМР. Результаты их работы опубликованы в одном из последних номеров журнала The Journal of Infectious Diseases.

Методы и ход исследования. Были использованы данные исследования Six Week Extended-Dose Nevirapine

(SWEN), в котором первично изучался 6-недельный режим невирапина как метод профилактики ПВМР. В исследование SWEN включались ВИЧ-инфицированные беременные женщины и их рожденные в процессе наблюдения дети. Первичной конечной точкой SWEN была ВИЧ-инфекция у детей, диагностированная на первом году жизни. В процессе исследования изучались многочисленные факторы, влияющие на вероятность вертикальной передачи ВИЧ, включая ТБ. Методом многофакторной логистической регрессии было рассчитано влияние ТБ матери на риск ПВМР в течение первых 12 месяцев жизни.

Результаты. Из 783 матерей у 3 на момент включения в исследование был установлен диагноз ТБ и у 30 ТБ был диагностирован в ходе исследования. Таким образом, исследователи сравнивали риск ПВМР у 730 ВИЧ-инфицированных матерей без ТБ и у 33 матерей с ВИЧ-инфекцией и ТБ. Средний возраст матерей составил 23 года. Во время проведения исследования были рождены 783 ребенка (11% - преждевременно, 38% - с низким весом при рождении, 42% получали естественное вскармливание >4 месяцев, 47% получали невирапин в течение 6 недель). Исследователи определили, что наличие ТБ у матери более чем в 3 раза повышает вероятность ПВМР: 10 из 33 (30%) матерей с ТБ против 87 из 750 (18%) матерей без ТБ передали ВИЧ детям. Абсолютная разница в риске ПВМР составила 12%, отношение шансов (ОШ) в однофакторном анализе составило 3,31, 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,53-7,29, p=0,02. В многофакторном анализе были проведены поправки на материнские и неонатальные факторы и скорректированное ОШ составило в данном анализе 2,51 (95% ДИ 1,05-6,02, p=0,04).

Выводы. Исследователям удалось показать, что материнский ТБ является серьезным независимым фактором риска ПВМР. Дети от матерей с ТБ/ВИЧ имели в 2,5 раза выше риск перинатального заражения ВИЧ, чем дети от матерей без ТБ. Полученные данные должны учитываться при оказании помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам, особенно в регионах с высокой распространенностью ТБ. Исследователи полагают, что все ВИЧ-инфицированные беременные женщины должны проходить скрининг на ТБ.