

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

12

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В. В. ЕРОХИН**

В. А. АКСЕНОВА (зам. главного редактора), И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА,
Е. М. БОГОРОДСКАЯ (зам. главного редактора), С. Е. БОРИСОВ, И. А. ВАСИЛЬЕВА,
Л. И. ДВОРЕЦКИЙ, О. В. ДЕМИХОВА, З. Х. КОРНИЛОВА, Ю. Н. ЛЕВАШЕВ,
В. И. ЛИТВИНОВ, О. В. ЛОВАЧЕВА (ответственный секретарь), Б. М. МАЛИЕВ,
Е. С. ОВСЯНКИНА, В. Д. ПАРШИН, С. В. СМЕРДИН, В. А. СТАХАНОВ, Е. И. ШМЕЛЕВ,
П. К. ЯБЛОНСКИЙ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. Л. ГУРЕВИЧ (Минск), Р. Ш. ВАЛИЕВ (Казань), Д. Н. ГОЛУБЕВ (Екатеринбург),
В. А. КРАСНОВ (Новосибирск), М. Д. САФАРЯН (Ереван), А. М. УБАЙДУЛЛАЕВ
(Ташкент), Ю. П. ЧУГАЕВ (Екатеринбург)

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

Передовые статьи

Паршин В. Д.

Михаил Израйлевич Перельман – хирург, ученый, педагог, друг (к 90-летию со дня рождения)

Королева Н. С.

Гражданин доктор Михаил Израйлевич Перельман – к 90-летию со дня рождения

Обзор

Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комисарова О. Г.

Бактерицидная активность легочных и циркулирующих фагоцитов при туберкулезе легких

Оригинальные статьи

Нечаева О. Б., Стерликов С. А., Хуриева Н. Б.

Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г.

Стерликов С. А., Смердин С. В., Радица Т. С.

Полнота регистрации случаев повторного лечения больных туберкулезом и его результаты

Цыбикова Э. Б., Долженко Е. Н., Виноградова Л. И., Крошилин А. В., Сабгайда Т. П.

Оценка факторов риска, влияющих на результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких

Гайда А. И., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О.

Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии

Салина Т. Ю., Морозова Т. И.

Состояние иммунитета у лиц, имеющих длительный профессиональный контакт с туберкулезной инфекцией

Стогова Н. А., Алимова О. С.

Заболеемость туберкулезом студентов высших учебных заведений г. Воронежа

Ильницкий Г. И.

Избирательная оценка заболеваемости туберкулезом с использованием цифровых компьютерно-информационных технологий в системе MS Excel

Гордон А. И., Викторова И. Б., Долгих С. А.

Опыт лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Аляпкина Ю. С., Алексеев Я. И., Варламов Д. А., Домотенко Л. В., Шипина Л. К., Владимирский М. А.

Разработка технологии пцр в реальном времени для экспресс-определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам резервного ряда: фторхинолонам, амикацину и капреомицину

Усов К. И., Юшков Г. Г., Машанов А. В.

Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид (экспериментальное исследование)

Клиническое наблюдение

Садовников А. А., Панченко К. И.

Легочный гранулематоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X)

Юбилей

Профессор Николай Андреевич Браженко

Информация

Требования по оформлению статей, направляемых для публикации в журнал «Туберкулез и болезни легких»

CONTENTS

Editorial

Parshin V. D.

Mikhail Izrailevich Perelman is a surgeon, scientist, teacher, and friend (on the occasion of the 90th anniversary of his birth)

Koroleva N. S.

Citizen doctor Mikhail Izrailevich Perelman: on the occasion of the 90th anniversary of his birth

Review

Abdullaev R. Yu., Kaminskaya G. O., Komisarova O. G.

Bactericidal activity of pulmonary and circulating phagocytes in pulmonary tuberculosis

Original Articles

Nechaeva O. B., Sterlikov S. A., Khurieva N. B.

The targets and indicators of Russia's state public health program up to 2020

Sterlikov S. A., Smerdin S. V., Radina T. S.

Completeness of registration of cases of tuberculosis retreatment and its results

Tsybikova E. B., Dolzhenko E. N., Vinogradova L. I., Kroshilin A. V., Sabgaida T. P.

Estimation of risk factors influencing the results of treatment in patients with new-onset pulmonary tuberculosis

Gaida A. I., Nikishova E. I., Maryandyshv A. O.

Long-term results of treatment in multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis patients interrupting a chemotherapy cycle

Salina T. Yu., Morozova T. I.

Immunity in patients long occupationally exposed to tuberculosis infection

Stogova N. A., Alimova O. S.

Incidence of tuberculosis in students from the higher educational institutions of Voronezh

Ilitsky G. I.

Selective tuberculosis incidence estimation by digital computer information technologies in the MS Excel system

Gordon A. I., Viktorova I. B., Dolgikh S. A.

Experience in treating drug-resistant tuberculosis in patients with HIV infection

Alyapkina Yu. S., Alekseev Ya. I., Varlamov D. A., Domotenko L. V., Shipina L. K., Vladimirovsky M. A.

Development of real-time pcr technology for the rapid detection of mycobacterium tuberculosis resistance to capreo antituberculosis drugs: fluoroquinolones, amikacin, and capreo-mycin

Usov K. I., Yushkov G. G., Mashanov A. V.

Acute toxicity of pyridoxine hydrochloride-containing and noncontaining antituberculosis drugs(an experimental study)

Clinical Case

Sadovnikov A. A., Panchenko K. I.

Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X)

Anniversary

Professor Nikolai Andreevich Brazhenko

Information

Requirements for articles submitted to the Journal «Tuberkulyoz i Bolezni Lyogkikh» (Tuberculosis and Lung Diseases)

**МИХАИЛ ИЗРАЙЛЕВИЧ ПЕРЕЛЬМАН – ХИРУРГ, УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ, ДРУГ
(К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

В. Д. ПАРШИН

**MIKHAIL IZRAILEVICH PERELMAN IS A SURGEON, SCIENTIST, TEACHER, AND FRIEND
(ON THE OCCASION OF THE 90TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)**

V. D. PARSHIN



«Человек выживает, когда он умеет трудиться...»

К. Симонов

20 декабря 2014 г. исполнилось бы 90 лет со дня рождения выдающегося советского, российского хирурга академика РАМН Михаила Израйлевича Перельмана. Его имя вошло в историю не только отечественной, но и мировой хирургии. Михаил Израйлевич навсегда останется не только Гражданином своей страны, но и Гражданином мира. Он Хирург с мировым именем.

Судьба распорядилась так, что Михаил Израйлевич работал во многих областях медицины, в разных клиниках и различных стационарах нашей большой страны. Во всех этих учреждениях Михаил Израйлевич Перельман оставил свой след, учеников, которые спустя многие годы самыми теплыми словами вспоминают своего Учителя.

Талантливый человек талантлив во всем. В начале профессиональной деятельности Михаил Израйлевич Перельман работал в различных областях хирургической специальности. Это была абдоминальная хирургия, кардиохирургия, гинекология, нейрохирургия и затем торакальная хирургия и фтизиохирургия. Еще со студенческой скамьи Михаил Израйлевич проявлял интерес к научной работе, видя в этом свое призвание.

Особенно значимы первые работы, посвященные хирургическому лечению врожденных пороков сердца, открытому баталлову протоку. По не зависящим от него причинам защита диссертации, посвященной хирургическому лечению открытого баталлова протока, не состоялась. Однако в 2003 г.,

спустя 54 года, по инициативе академика Л. А. Бокерия выполненные Михаилом Израйлевичем уникальные для того времени операции были оценены по достоинству. «За основополагающие работы в области торакальной хирургии, включая первые в нашей стране операции на сердце» М. И. Перельману была присуждена премия им. акад. А. Н. Бакулева. Михаил Израйлевич очень высоко ценил эту награду и был счастлив таким признанием своих заслуг.

М. И. Перельманом были подготовлены еще несколько диссертационных работ в области хирургического лечения язвенной болезни желудка, рака поджелудочной железы и фатерова соска, клапанных пороков сердца. Однако ученая степень доктора медицинских наук ему была присуждена за работу, посвященную хирургическому лечению туберкулеза легких. Спустя многие годы М. И. Перельман вновь работал во фтизиатрии, возглавив клинику и кафедру фтизиопульмонологии Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Это был новый этап в его жизни. Возглавив фтизиатрическую службу нашей страны в тяжелые 90-е годы, в период распада СССР, Михаилу Израйлевичу удалось сохранить систему оказания помощи больным туберкулезом, что позволило избежать эпидемии данного тяжелого заболевания в России. Ему удавалось долгое время сохранять и фармакологическое производство отечественных противотуберкулезных фармпрепаратов на достаточном уровне, убеждая в необходимости государственной поддержки российских фармакологических компаний.

«Золотым» периодом своей профессиональной деятельности Михаил Израйлевич считал работу в клинике, возглавляемой академиком Б. В. Петровским, – Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной хирургии МЗ РСФСР. Он возглавил отделение хирургии легких и средостения. Спустя короткое время эта клиника стала ведущей в нашей стране в области реконструктивной хирургии органов дыхания. Отделение хирургии легких и средостения стало своеобразной «Меккой» для торакальных хирургов нашей страны. Клинику посещали многие известные зарубежные хирурги. До последних дней своей жизни Михаил Израйлевич проявлял живой интерес к работе созданного им отделения в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, радуясь успехам его преемников и учеников (профессоров Ю. В. Бирюкова, Л. М. Гудовского и В. Д. Паршина) и огорчаясь из-за крайне негативных событий организационного характера последних лет.

Именно в 60-70-е годы командой единомышленников, возглавляемой Михаилом Израйлевичем, был осуществлен прорыв в реконструктивной хирургии органов дыхания. Даже сегодня трудно себе представить, какой смелостью, научным предвидением нужно обладать, чтобы посвятить долгие годы

научных изысканий и практической работы самой трудной проблеме торакальной хирургии – лечению пациентов с заболеваниями трахеи и бронхов, грудного лимфатического протока. Даже сегодня, спустя многие годы, эта хирургия все еще недоступна для многих современных клиник. В 60-70-е годы не было адекватной диагностики, надежного анестезиологического пособия и способов искусственной вентиляции легких во время операции, а также внутрисосудистой фиброволоконной техники. Требовалась разработка новых вариантов операций или усовершенствование уже имевшихся. Путь сопровождался успехами и потерями. Результаты этой революционной работы были признаны ведущими хирургами нашей страны и за рубежом. Многие операции в современной мировой литературе названы именем академика М. И. Перельмана.

Ярким примером научного предвидения Михаила Израйлевича стал выбор главных направлений исследований – хирургия трахеи и трансплантация легких. Несмотря на то что попытки операций на трахее были предприняты еще в начале прошлого века, их неудовлетворительные результаты не позволили в то время применять данные способы лечения в широкой медицинской практике. В 60-70-е годы над этой проблемой стали работать несколько советских хирургических школ. В г. Киеве такую школу возглавляла О. М. Авилова. В Москве, кроме М. И. Перельмана, долгое время этой проблемой занимался В. П. Харченко. Несмотря на профессиональную конкуренцию, между этими командами торакальных хирургов всегда были добрые отношения. Шел активный обмен опытом, результатами исследований. В дискуссии рождалась истина, которая сегодня вновь и вновь подтверждается на практике. Самую активную роль в создании и поддержании этой дружеской атмосферы играл Михаил Израйлевич. Подобный подход позволил в кратчайшие сроки получить хороший результат и внедрить реконструктивно-пластические операции во многих специализированных медицинских центрах нашей страны. Государство высоко оценило эту работу и ее результаты в области хирургии трахеобронхиального дерева. В 1974 г. группе ученых, в том числе М. И. Перельману, была присвоена Государственная премия (рис. 1).

Другим научным направлением, которому всю жизнь М. И. Перельман уделял самое пристальное внимание, была трансплантация органов дыхания. В 70-е годы прошлого века им были проведены экспериментальные исследования, результатами которых спустя многие годы воспользовались современные трансплантологи. В то время после серьезных и многолетних исследований были изданы монографии, в том числе за рубежом, которые обеспечили фундаментальные знания в области пересадки легких. Трансплантация легких в настоящее время прочно вошла в мировую практику. Михаил Израйлевич оказал большую поддержку



Рис. 1. Лауреаты Государственной премии СССР, присужденной в 1974 г. за разработку и внедрение в клиническую практику хирургических операций на трахее и бронхах, вместе с Б. В. Петровским. Слева направо: А. П. Кузьмичев, Л. К. Богуш, Н. С. Королева, Б. В. Петровский, М. И. Перельман, О. М. Авилова, Ю. Л. Семененков

при разработке и использовании в клинике трансплантации трахеи. При его непосредственном участии, совместно с профессором Ю. Н. Левашовым, в г. Санкт-Петербурге была произведена успешная трансплантация невазкуляризированной трахеи, взятой у донора после констатации смерти мозга. Спустя годы была повторена пересадка трахеи в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН. Эта операция была выполнена на более высоком технологическом уровне. В качестве трансплантата использовали жизнеспособный ревазкуляризованный тиреотрахеальный комплекс. К последним исследованиям Михаил Израйлевич проявлял самый живой интерес, а его советы были бесценными (рис. 2). Появление в клинической практике методов клеточной технологии и регенеративной медицины позволило подойти к проблеме трансплантации трахеи с принципиально новых позиций. Эти операции произведены учениками М. И. Перельмана в городах Москве и Краснодаре. Подобное использование возможностей фундаментальной науки в хирургии Михаил Израйлевич определял как крайне важное направление и считал, что за ним будущее медицинской науки и практики.

Пользуясь возможностью лично общаться с руководителями Советского государства, Михаил Израйлевич в годы «железного занавеса» несколько раз посещал зарубежные страны с развитой системой здравоохранения. Этих возможностей были лишены многие отечественные ученые того времени.

Возвращаясь из загранкомандировок, он активно делился информацией об увиденном со всеми коллегами – от студентов до академиков. Все увиденное Михаил Израйлевич старался внедрить в свою работу в самые кратчайшие сроки. При этом нельзя не упомянуть академика Б. В. Петровского, который всегда живо интересовался всем новым и оказывал Михаилу Израйлевичу всестороннюю помощь. В то время Б. В. Петровский был министром здравоохранения СССР.



Рис. 2. Академик М. И. Перельман и руководитель отделения хирургии легких и средостения (2004-2012 гг.) профессор В. Д. Паршин

Вся жизнь Михаила Израйлевича была связана со студентами, молодыми врачами, ординаторами и аспирантами. В годы Великой Отечественной войны, еще только начиная свою профессиональную деятельность, он активно привлекал студентов к участию в операциях, к выхаживанию больных. Данные традиции он сохранил до последних дней своей жизни и учил этому своих учеников.

Несмотря на свой почтенный возраст, Михаил Израйлевич всегда был в центре студенческого общества. Его очень любили студенты, приглашали на свои конференции, заседания научных студенческих кружков. Последнее выступление с докладом за несколько дней до своей скоростной кончины Михаил Израйлевич сделал на студенческой конференции.

Под руководством академика М. И. Перельмана были защищены 32 докторских и 67 кандидатских диссертаций. Многие из его учеников возглавили хирургические отделения и медицинские центры нашего государства. Сегодня можно говорить о большой хирургической школе торакальной хирургии Михаила Израйлевича Перельмана. Она включила лучшие традиции русской медицины, советской хирургии и непосредственно явилась продолжением школы академика Б. В. Петровского.

Михаил Израйлевич всегда высоко ценил своего Учителя – Бориса Васильевича Петровского, считал его выдающимся деятелем отечественной хирургии, министром, в годы работы которого была создана одна из лучших систем здравоохранения в мире (рис. 3). Михаил Израйлевич неоднократно говорил, что роль академика Б. В. Петровского в нашей истории еще только предстоит оценить.



Рис. 3. Учитель с учеником на операции – академики Б. В. Петровский и М. И. Перельман

У Михаила Израйлевича Перельмана было много друзей как в нашей стране, так и за рубежом. Часто их объединяла не только хирургическая профессия, но и личная дружба. Среди них было много известных хирургов – Н. С. Grillo (США), F. G. Pearson (Канада), J. D. Cooper (Канада, США) и многие, многие другие. Уже после смерти Михаила Израйлевича Перельмана по решению Европейского общества торакальных хирургов Ежегодная школа по торакальной хирургии, которая проводится в различных странах Европы и Азии, названа его именем.

Большое видится на расстоянии. Мы уверены, что спустя многие годы достижения Михаила Израйлевича Перельмана не только не забудутся, но будут востребованы и вновь высоко оценены следующими поколениями хирургов.

Поступила 20.10.2014

ГРАЖДАНИН ДОКТОР МИХАИЛ ИЗРАЙЛЕВИЧ ПЕРЕЛЬМАН – К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Н. С. КОРОЛЕВА

CITIZEN DOCTOR MIKHAIL IZRAILEVICH PERELMAN: ON THE OCCASION OF THE 90TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH

N. S. KOROLEVA

Говорят, что незаменимых людей нет, но есть неповторимые. Таким неповторимым человеком был Михаил Израйлевич Перельман.

Ученый с мировым именем, с мнением которого считались хирургические светила разных стран, хирург, как говорится, от бога, предложивший и выполнивший целый ряд новых операций на трахее, бронхах и легких, прекрасный педагог, создавший свою «перельмановскую» школу, наконец, просто очень хороший человек – таким был Михаил Израйлевич Перельман.

В нем одновременно сочетались ум и золотые руки хирурга. Надо было видеть, как он оперировал! Ни одного лишнего движения, чисто, аккуратно, быстро – ювелирная работа! Никогда не повышал голос, даже в случае непредвиденного осложнения по ходу операции – спокойно находил выход. Помогать ему на операциях было счастьем.

А как он говорил! Его лекции, выступления на ученых советах, конференциях, заседаниях хирургического общества всегда отличались железной логикой мышления, бывали чрезвычайно интересными и информативными.

У него было много учеников. Он умел оценить, кто на что способен, каждому находил подходящее занятие. Одному рекомендовал заниматься экспериментальной работой, другому – научной, третьему – совершенствовать оперативную технику. Его обходы и разборы больных всегда были поучительными и полезными (рис.). Он был генератором идей, мог работать с утра до ночи и всегда очень четко и организованно. Это был Учитель в полном смысле этого слова. Он учил нас не только работать, но и жить.



Рис. Н. С. Королева в кабинете у М. И. Перельмана (1974 г.)

Михаил Израйлевич был исключительно эрудированным и интеллигентным человеком. Он общался со многими интересными людьми и очень образно об этом рассказывал. Душа любого общества, он сразу становился центром внимания. Слушать его можно было бесконечно. Он написал прекрасные книги по хирургии и одну книгу о своей жизни и деятельности – «Гражданин доктор». Его жизнь может быть примером бескорыстного служения медицине и особенно торакальной хирургии. Десятки спасенных жизней, ученики, продолжающее его дело – вот достойная память этому замечательному хирургу и человеку.

Поступила 20.10.2014

БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНЫХ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ФАГОЦИТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ, Г. О. КАМИНСКАЯ, О. Г. КОМИСАРОВА

BACTERICIDAL ACTIVITY OF PULMONARY AND CIRCULATING PHAGOCYTES IN PULMONARY TUBERCULOSIS

R. YU. ABDULLAEV, G. O. KAMINSKAYA, O. G. KOMISAROVA

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Хорошо известно, что при широкой инфицированности взрослого населения туберкулезом заболевают немногие. Связано это с тем, что развитие туберкулезного воспаления, его эволюция и исходы в значительной мере определяются особенностями неспецифической реактивности организма, которая по сути представляет собой способность организма в условиях воздействия повреждающего фактора реализовать комплекс взаимосвязанных между собой защитных метаболических реакций. Состояние этих метаболических реакций во многом определяет устойчивость организма к туберкулезной инфекции [1, 11, 42, 44].

В литературе имеется множество публикаций, свидетельствующих о значении иммунологических реакций организма в его восприимчивости к туберкулезной инфекции. Эти данные касаются механизмов реакции гиперчувствительности замедленного типа, роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов, возможности целенаправленного воздействия на отдельные звенья клеточного иммунитета, генетического контроля иммунологических реакций и т. д. [2, 4, 5, 24, 47, 48, 54, 68, 84, 100, 110, 119, 146, 157, 286]. Конечным этапом реализации эффектов всех задействованных в иммунном процессе клеток являются киллинг микобактерий туберкулеза (МБТ) или, в случае разрешения конфликта в пользу микроорганизма, развитие специфического воспаления. Центральным эффекторным звеном всех этих процессов служат мононуклеарные фагоциты, действующие в тесной кооперации с клетками лимфоидного ряда. Вместе с тем обязательными участниками любого воспалительного процесса становятся нейтрофилы, действие которых является неспецифическим, но может оказаться достаточно весомым. Реально взаимодействие и эффекты всего этого клеточного ансамбля осуществляются посредством выработки клетками огромного количества медиаторов, опосредующих развитие, эволюцию и исход инфекционного процесса.

Комплексных исследований, посвященных изучению биохимических механизмов, лежащих в основе формирования устойчивости организма к туберкулезной инфекции, мы в литературе не обнаружили. С учетом того, что метаболические процессы, возникающие в фагоцитирующих клетках при встрече с МБТ, играют определяющую роль в развитии и эволюции туберкулезного воспаления, было проведено настоящее исследование.

1.1. Кислородзависимый метаболизм фагоцитирующих клеток как важный механизм их бактерицидности

Первой линией защиты при встрече организма с инфекционным возбудителем является фагоцитоз с последующим киллингом бактерий. Бактерицидная функция фагоцитов реализуется двумя путями: кислороднезависимым (при участии лизоцима, катионных белков, гидролитических ферментов и др.) и кислородзависимым, который осуществляется посредством кислородного взрыва, в процессе которого образуются активные формы кислорода (АФК) [6, 12, 56, 81, 140, 157, 191, 296, 306]. К последним относятся супероксиданион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный анион (OH^-), гипохлорный анион (ClO^-). В последние 20-25 лет обнаружилось, что параллельно АФК в клетках при контакте с разными агрессивными факторами активируется и вторая мощная окислительная система – нитри-тергическая [21, 62, 148, 189, 236, 239, 255, 297, 299].

АФК образуются в основном в митохондриях клеток [20, 171, 196, 214, 220, 244]. Другими клеточными источниками токсичных оксидантов являются пероксисомы, микросомы, клеточные мембраны, мембраносвязанные и растворенные ферменты [162, 182, 295].

В фагоцитирующих клетках АФК образуются постоянно. При фагоцитозе бактерий, а также воздействии ряда эндогенных медиаторов – ФНО- α , ИНФ- γ , антигенов и токсичных химических соединений – образование АФК (свободнорадикальное окисление) в фагоцитирующих клетках усиливает-

ся и происходит так называемый «респираторный взрыв» (РВ), первым продуктом которого становится несущий на своей поверхности неспаренный электрон O_2 [21, 32, 148, 162, 181, 251, 286, 301].

Образование O_2 происходит под влиянием мембраносвязанного флавинового фермента НАДФ-оксидазы, которая катализирует передачу одного электрона кислороду (редукция) с образованием O_2 . В качестве донатора электронов выступает НАДФН [32, 122, 135, 186, 227, 233, 308].

O_2 обладает тривиальной антибактериальной активностью, однако может стать потенциальным источником для образования других, более токсичных радикалов [32, 172, 180, 198, 207, 248, 297].

Фагоцитирующие клетки, наряду с механизмами образования АФК, обладают собственной антиоксидантной защитой (АОЗ), предохраняющей их от повреждения избытком образующихся свободных радикалов. Один из главных внутриклеточных ферментов АОЗ – супероксиддисмутаза (СОД) – обеспечивает дисмутацию O_2 в менее агрессивную H_2O_2 [131, 174, 176, 251, 271].

H_2O_2 обнаруживает умеренную оксидантную активность, но может легко преодолевать клеточные мембраны и таким образом воздействовать как на внутриклеточные, так и внеклеточные инфекционные агенты [149, 178, 182, 267, 281, 297]. В присутствии всегда имеющихся в избытке ионов железа, галогенов и пероксидаз H_2O_2 быстро трансформируется в наиболее токсичные АФК – ОН и СЮ [117, 120, 177, 184, 207, 263]. Образующиеся ОН и СЮ индуцируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах бактерий с последующим разрушением их структур, а также, атакуя ДНК, служат причиной ряда мутаций [198]. Поскольку непосредственным предшественником наиболее токсичных АФК является H_2O_2 , активность фермента каталазы, разлагающей H_2O_2 на воду и молекулярный кислород, представляется одним из важных звеньев эндогенной системы АОЗ [253].

В физиологических условиях до 90% АФК утилизируется в цитохромной цепи передачи электронов [162, 181]. В утилизации оставшейся части АФК ключевая роль принадлежит ферментам внутриклеточной системы АОЗ – СОД и каталазе. Они, дополняя друг друга, предохраняют собственные структуры клеток от повреждения АФК в условиях окислительного стресса, а также предохраняют друг друга от окислительной инактивации, поскольку H_2O_2 и ОН способны инактивировать СОД, а O_2 – каталазу [7, 126, 128, 279].

Вместе с тем собственную антиоксидантную систему имеют не только фагоциты хозяина, но и различные бактерии, в том числе МБТ, в которых СОД и каталаза являются факторами их жизнестойкости, т. е. вирулентности и патогенности [67, 154]. Однако в процессе фагоцитоза, в результате образования большого количества АФК, емкость АОЗ бактерий преодолевается и в их мембранных структурах ини-

цируется процесс ПОЛ. Итогом конфликта становится повреждение этих структур с последующей гибелью микроба [10, 11, 268, 272, 277].

Высвобождаясь в фагоцитах в больших количествах, АФК способны разрушить не только фагоцитированный микроб, но и поглотившую его клетку, после чего внутриклеточное содержимое попадает в окружающую среду и начинает атаковать структурные ткани хозяина [11, 207]. Очевидно, что исходно защитные реакции фагоцитирующих клеток в виде РВ при несбалансированности с внутриклеточной системой АОЗ (которая включает не только СОД и каталазу, но и систему глутатиона, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и др.), неизбежно должны сопровождаться повреждающим воздействием на окружающие ткани путем интенсификации процессов ПОЛ в мембранах различных клеток хозяина при одновременной стимуляции синтеза медиаторов воспаления [8, 31, 33, 46, 137, 159, 219, 270, 292]. В легких к воздействию АФК особенно чувствительны альвеолоциты I типа [201]. АФК повреждают также клетки эпителия, эндотелия и фибробласты, угнетающе действуют на функциональное состояние клеток крови [152, 160, 244, 283, 289]. Избыточное образование АФК ускоряет старение клеток [229, 242, 252]. В низких дозах АФК индуцируют апоптоз, в высоких концентрациях вызывают некроз [76, 146].

АФК играют важную роль в развитии гиперчувствительности бронхов путем непосредственного влияния на их рецепторы или же посредством стимуляции синтеза других биологически активных веществ (БАВ) [195, 199, 244, 249, 287].

Негативная патогенетическая роль избыточного образования АФК установлена примерно при 50 различных заболеваниях в качестве универсального, фундаментального компонента тканевых повреждений [15, 58, 159, 185, 262, 299, 313].

Соотношениям ПОЛ и АОЗ придается большое значение в патогенезе различных заболеваний бронхолегочной системы [14, 53, 101, 174, 219, 244, 250, 290, 293, 298, 303]. Продукты свободнорадикального окисления, с одной стороны, оказывают повреждающее действие на тканевые структуры легких, а с другой – модифицируют реактивность клеточных и внеклеточных систем, участвующих в выработке медиаторов и, в конечном итоге, в регуляции воспалительного процесса [125, 167, 190, 206, 209, 223].

При разных видах легочной патологии особенности соотношений между активацией свободнорадикального окисления и реакцией системы АОЗ могут оказаться разными. В литературе имеются достаточно однородные данные о состоянии системы ПОЛ – АОЗ при туберкулезе легких в эксперименте и в клинике. Установлено, что развитие туберкулезного воспаления сопровождается интенсификацией ПОЛ при недостаточности АОЗ, что является одним из механизмов прогрессиру-

вания воспаления и возникновения осложнений [13, 23, 29, 36, 45, 73].

Циркулирующие фагоциты (палочкоядерные нейтрофилы – ПЯН и моноциты крови), наряду с легочными макрофагами, составляют ядро фагоцитарной системы.

Нейтрофилы представляют собой высокодифференцированные клетки, содержащие богатейший набор БАВ, и обмениваются в циркуляции каждые 4-8 ч [8, 106].

Зрелый ПЯН может существовать в двух состояниях: покоя и активации. Покоящиеся ПЯН в норме находятся в крови, активированные – в тканях или очаге воспаления [80]. Активированные ПЯН, высвобождая ряд биологически активных соединений, выступают в качестве пускового и регуляторного механизма каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления. Сочетание готового потенциала со способностью к его быстрой реализации делает ПЯН одним из главных участников ранней ответной реакции на любые изменения в тканях организма [57, 62, 149, 211].

Одной из важнейших функций ПЯН является уничтожение проникших в организм инфекционных агентов. Успех борьбы ПЯН с патогенными микроорганизмами обеспечивается наличием в них мощных бактерицидных систем, среди которых важное место занимают синтез и высвобождение АФК [51, 65, 99, 122, 193].

При стимуляции ПЯН наступает деполяризация их мембран, активируется мембраносвязанная НАДФН-оксидаза, в результате чего окислительный метаболизм возрастает в 2-6 раз (РВ) [122, 150, 221]. При этом синтезируется и высвобождается внутрь клетки и в межклеточную среду большое количество АФК [77, 260].

По данным May Michael E., P. J. Spagnuolo (1987), индуцировать РВ в нейтрофилах периферической крови способны МБТ штамма H37Rv [224].

Стимулированные ПЯН образуют вдвое, а по некоторым данным, в 4-5 раз больше АФК, чем моноциты и АМ. Однако в последних этот процесс происходит более длительно [101, 243].

Синтезируемые в ПЯН АФК запускают процессы ПОЛ в мембранах бактерий и тем нарушают их целостность, что приводит к гибели микроорганизмов. Соответственно, от интенсивности генерации АФК во многом зависит микробицидная активность ПЯН [25, 151, 188, 202].

А. Е. Brown et al. (1987) в эксперименте показали, что ПЯН, благодаря высвобождению АФК, могут убивать как вирулентные, так и авирулентные штаммы МБТ [134].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о притоке ПЯН в легкие при разных заболеваниях: хроническом бронхите [28, 226], саркоидозе [138, 264, 280], туберкулезе [10, 55, 57, 109, 274].

Функциональная недостаточность нейтрофилов приводит к прогрессированию воспалительного процесса. Лица с вторичной нейтропенией или с нарушениями функций ПЯН очень чувствительны к аэробной грамотрицательной флоре и грибам [106].

К. Zubaska et al. (1995, 1996) приводят данные, что у лиц, имеющих контакт с больными туберкулезом, отмечается подавление фагоцитарной активности ПЯН, документированное снижением их ответа на специфическую стимуляцию [311, 312].

Функциональные изменения ПЯН являлись предметом ряда исследований при туберкулезе легких.

По данным Е. Ф. Чернушенко и др. (1985), в ПЯН у чувствительных к туберкулезу животных (гвинейские свинки) при развитии экспериментального туберкулеза вначале происходит активация, но в более поздние сроки (при развитии специфических изменений) – угнетение внутриклеточных кислородзависимых механизмов бактерицидности [113]. Авторы считают, что последнее связано с истощением функциональных резервов ПЯН.

В. А. Шатров (1985), исследовав функциональное состояние нейтрофилов крови у 147 больных с различными формами туберкулеза легких, выявил существенное угнетение их миграционной и поглотительной способности при активации кислородзависимого механизма бактерицидности [114]. Степень этих нарушений зависела от клинической формы и характера течения специфического процесса. Наиболее выраженная дисфункция отмечалась при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

А. С. Мамолат (1986) при изучении функционального статуса ПЯН периферической крови у 84 больных деструктивным туберкулезом легких по показателям НСТ-теста обнаружил снижение их функциональной активности [59]. При этом наиболее глубокие нарушения наблюдались у больных с наличием деструкции и бактериовыделения. Положительная динамика процесса при проведении химиотерапии (ХТ) приводила к нормализации окислительного метаболизма клеток.

В исследовании Е. В. Толстой и др. (1989), проведенном у 54 больных с различными формами туберкулеза легких, было обнаружено снижение фагоцитарной и бактерицидной активности ПЯН, степень которого зависела от формы и распространенности процесса [108]. Максимальное угнетение бактерицидной функции ПЯН наблюдалось при диссеминированном туберкулезе легких.

По данным Т. А. Мунинова (1998), для больных с инволютивным течением туберкулезного процесса был характерен низкий уровень генерации АФК при высокой активности ферментов АОЗ в нейтрофилах крови, тогда как у больных с прогрессирующим течением инфильтративного

туберкулеза интенсивное выделение АФК сочеталось с депрессией активности ферментов АОЗ в клетках [70].

Т. О. Омаров (1991) при исследовании функционального статуса нейтрофилов у больных туберкулезом легких обнаружил нарастание базального уровня их кислородзависимого метаболизма при снижении способности реагировать на дополнительную стимуляцию [78]. Аналогичные данные приводят И. В. Конова и др. (1996) и Е. В. Попов (2008) [49, 84].

По материалам О. В. Бердюгиной и др. (2013), в нейтрофилах крови у впервые выявленных больных туберкулезом продукция супероксиданиона в ответ на стимуляцию снижена [12].

Об угнетении функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких свидетельствует и работа Н. А. Земляной (2007) [38].

В то же время имеются и другие наблюдения, согласно которым бактерицидный потенциал нейтрофилов крови при туберкулезе легких находится на высоком уровне. Так, Б. С. Нагоев и др. (1990) в лейкоцитах крови у больных туберкулезом легких выявили повышение как базального уровня кислородзависимого метаболизма, так и способности развивать кислородный взрыв при встрече с объектом фагоцитоза [72]. В наибольшей степени изменения были выражены у больных с диссеминированным, инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом.

А. Б. Хафизов (2006), обследовав 63 больных с разными формами туберкулеза легких, обнаружил значительное повышение базального уровня кислородзависимого метаболизма нейтрофильных лейкоцитов [111]. Степень усиления образования АФК в нейтрофилах в базальных условиях зависела от формы туберкулеза легких, остроты патологического процесса и наличия сопутствующих заболеваний. Эффективное лечение больных сопровождалось снижением уровня показателя спонтанного НСТ-теста.

В исследовании А. К. Стрелис и др. (2007), проведенном у 103 больных туберкулезом легких, было установлено, что течение туберкулезного процесса в легких, вне зависимости от чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам, сопровождается повышением уровня индуцированного НСТ-теста в нейтрофилах крови [104].

О. Т. Титаренко и др. (2012), обследовав 60 больных с разными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, установили, что нейтрофилы крови у больных туберкулезом легких сохраняют на высоком уровне свой биоцидный потенциал [107].

Другим видом циркулирующих фагоцитов крови являются моноциты. При возникновении воспаления моноциты поступают в перифериче-

скую кровь из костного мозга в большом количестве. Далее около 70% моноцитов оставляют кровообращение и мигрируют в очаг воспаления. Переходя в ткани, они трансформируются в макрофаги, широко представленные в различных тканях: в соединительной ткани и костном мозге они представлены гистиоцитами, в легких – легочными и альвеолярными макрофагами (АМ), в печени – купферовскими клетками, в серозных полостях – перитонеальными и плевральными макрофагами, в селезенке – фиксированными и свободными макрофагами, в воспалительных гранулемах – эпителиоидными и гигантскими клетками. Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в развитии гранулематозного, в том числе туберкулезного воспаления [27, 116, 124, 165, 170, 247, 273]. В результате воздействия различных агентов, толерантных к действию фагоцитов, в том числе МБТ, они активируются, трансформируются и скапливаются вокруг чужеродного агента, образуя гранулемы, обеспечивающие отграничение возбудителя [212, 261, 296, 306].

Моноциты синтезируют и выделяют большое количество биологически активных соединений – монокинов, в число которых входят медиаторы, принимающие участие в развитии иммунного воспаления [97, 98, 164, 291]. С другой стороны, сами моноциты и их производные клетки находятся под влиянием лимфокинов, индуцирующих киллерную активность моноцитов [156, 285, 302].

Уничтожение клеток-мишеней может осуществляться моноцитами/макрофагами с помощью свободнорадикального и лизосомного механизмов, а также их комбинации [9, 17, 53, 119, 140, 192, 217, 248]. При клеточно-опосредованном лизисе антитела фиксируются на объекте лизиса, к ним с помощью Fc-рецепторов присоединяются моноциты, а в дальнейшем происходит либо фагоцитоз (при небольшом размере объекта), либо экстрацеллюлярное уничтожение с помощью АФК и лизосомных ферментов (при большом его размере). Предполагают, что при гранулематозном воспалении свободнорадикальный механизм, осуществляемый моноцитами, наиболее активно действует по периферии узелка в начале образования гранулемы и на высоте ее развития. Этот механизм лизиса клеток-мишеней эффективен лишь в аэробных условиях. По мнению Н. Д. Беклемишева (1986), в условиях гипоксии генерация АФК ограничена, а наиболее эффективным становится лизосомный механизм уничтожения клеток-мишеней [9].

За последние годы накоплен определенный объем информации о функциональном статусе мононуклеаров крови у больных туберкулезом легких.

Н. Nielson et al. (1982) при изучении функционального состояния моноцитов крови у 15 больных туберкулезом легких обнаружили депрессию

хемотаксической функции клеток [238]. *In vitro* добавление в среду с моноцитами плазмы крови больных туберкулезом легких ингибировало их хемотаксис.

В. А. Шатров (1985) отмечал угнетение миграционной и поглотительной способности моноцитов крови при активации в них кислородзависимых процессов [114]. В наибольшей степени эти явления были выражены при диссеминированном туберкулезе легких.

По данным А. С. Мамолата (1986), наиболее глубокие нарушения функции моноцитов наблюдались у больных с наличием деструкции и бактериовыделения [59].

В. П. Мельников (1991, 1993) при исследовании функционального статуса мононуклеаров крови у 86 больных туберкулезом легких по показателям НСТ-теста обнаружил, что значения базального кислородзависимого метаболизма в клетках находились в пределах нормальных колебаний, а способность развивать кислородный взрыв при встрече с объектом фагоцитоза снижалась в 1,5 раза по сравнению со здоровым контролем [63, 64].

А. Dubaniewicz (1995) изучал состояние кислородзависимого метаболизма в моноцитах крови у 33 больных туберкулезом легких по динамике показателей НСТ-теста до лечения и после 2 мес. ХТ. Автор обнаружил снижение показателя стимулированного НСТ-теста, который нормализовался после 2 мес. ХТ [158].

Снижение интенсивности свободнорадикальных процессов при исследовании моноцитов крови у 25 больных туберкулезом легких обнаружили И. В. Конова и др. (1996) [49].

Н. А. Земляная (2007), обследовав 148 больных впервые выявленным туберкулезом легких, установила, что течение туберкулеза легких сопровождается угнетением функциональной активности моноцитов периферической крови [38].

По материалам О. В. Бердюжиной и др. (2013), у впервые выявленных больных туберкулезом продукция супероксиданиона моноцитами крови при их стимуляции снижается [12].

С другой стороны, по данным А. В. Поповой (2003), у впервые выявленных больных туберкулезом легких наблюдается стимуляция моноцитарно-макрофагального звена иммунного ответа, которая документируется достоверным повышением уровня спонтанного и стимулированного НСТ-теста в моноцитах крови [84].

По материалам Е. В. Попова (2008), у больных с малыми формами туберкулеза легких имеет место увеличение генерации АФК как в базальных условиях, так и при стимуляции [85].

О. Т. Титаренко и др. (2012), обследовав 60 больных с разными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, установили, что моноциты и нейтрофилы крови у больных туберкулезом легких сохраняют на высоком уровне

свой биоцидный потенциал [107]. Наиболее высокая кислородзависимая активность клеток наблюдалась при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

Таким образом, как видно из приведенных данных, в окислительном метаболизме отдельных популяций фагоцитирующих клеток у больных туберкулезом легких происходят значительные изменения. Однако сведения о характере этих изменений противоречивы и часто диаметрально противоположны.

Как уже указывалось, различные популяции фагоцитов (легочные макрофаги, моноциты и нейтрофилы) представляют собой в организме единую фагоцитарную систему, отдельные компоненты которой тесно взаимосвязаны и обладают взаимным влиянием. Эффективность работы фагоцитарной системы зависит не только от перестройки метаболизма клеток, но и от согласованности работы отдельных звеньев этой системы и характера межклеточных взаимодействий [284]. Благодаря выделению ряда секреторных продуктов и экспрессии ряда поверхностных рецепторов фагоцитирующие клетки могут взаимодействовать с другими клетками и молекулами [257].

Есть много данных, свидетельствующих о тесной кооперации ПЯН, мононуклеарных фагоцитов/макрофагов и лимфоцитов в организации и реализации воспалительных реакций [3, 82, 83, 145, 202, 222, 223, 228, 246]. По данным М. Г. Шубич и др. (1994), при согласованном и эффективном взаимодействии макрофагов, ПЯН и лимфоцитов течение воспалительного процесса носит благоприятный, а при дезорганизации межклеточных коопераций – прогрессирующий и осложненный характер [115]. По материалам А. Г. Хоменко и др. (1996), замедленная регрессия локальных изменений в легких у больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза легких обусловлена глубокими нарушениями метаболического статуса макрофагов, моноцитов и лимфоцитов [112].

Таким образом, процессы развития воспаления и последующей репарации осуществляются не в результате функционирования какого-то одного вида клеток, а благодаря функциональной взаимосвязи макрофагов, ПЯН, лимфоцитов и фибробластов, т. е. как следствие согласованных действий фагоцитарной и иммунной системы, с одной стороны, и системы соединительной ткани, с другой. Этот процесс кооперации реализуется с помощью гуморальных и клеточных посредников или медиаторов воспаления, благодаря которым осуществляются обмен информацией между клетками и их взаимодействие.

1.2. Участие оксида азота и его метаболитов в формировании бактерицидного потенциала фагоцитирующих клеток

В последние годы среди свободных радикалов, наряду с АФК, очень большое значение придается

оксиду азота, который играет важную роль в развитии различных патологий.

Оксид азота (NO) является одним из важнейших биологических медиаторов в организме человека. Открыт в 1980 г. как эндотелиальный фактор релаксации сосудов. NO – свободный радикал, имеющий неспаренный электрон на внешней орбитали. Синтезируется из L-аргинина при участии ферментов NO-синтаз (NOS), которые делятся на 2 группы: конституциональные (Ca^{2+} - и кальмодулинзависимые) NO-синтазы (cNOS) и индуцибельная (Ca^{2+} -независимая) NO-синтаза (iNOS). К cNOS относятся эндотелиальная (eNOS) и нейрональная (nNOS) синтазы, которые присутствуют в клетках эндотелия и нейронах в качестве постоянного компонента. Под их влиянием в этих клетках происходит непрерывный, регулируемый, но малоинтенсивный синтез NO [41, 52, 61, 230, 282, 297]. Помимо эндотелия и нейронов, cNOS обнаружены в тромбоцитах, клетках коркового и мозгового вещества надпочечников, клетках эндокарда, кардиомиоцитах, эпителии трахеи и бронхов [16, 69, 90, 175, 203, 276]. iNOS экспрессируется при воздействии эндогенных и экзогенных прооксидантов, медиаторов воспаления (ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-4), а также бактериальных эндотоксинов [18, 43, 66, 79, 121, 183, 197, 205, 225]. Под влиянием iNOS в макрофагах, нейтрофилах, клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, клетках микро- и астроглии синтезируются большие количества NO [19, 37, 52, 74, 118, 139, 169, 241, 245, 259]. Только iNOS способна синтезировать цитотоксические уровни NO, т. к. в ее структуре отсутствует аутоингибирующая последовательность [40, 305].

Благодаря наличию одного электрона с неспаренным спином NO легко входит в реакцию с кислородом, кислородными радикалами (O_2 , H_2O_2 , OH) и соединениями металлов с переменной валентностью [92, 254]. Реакция NO с супероксиданионом приводит к образованию нового, активного радикала – пероксинитрита (ONOO), который представляет собой интегральное звено, объединяющее две системы активных низкомолекулярных агентов, образующихся в клетках и тканях (по международной терминологии – реактивные интермедиаты кислорода и реактивные интермедиаты азота) [20, 43, 66, 91, 132, 256, 266]. Скорость реакции между NO и O_2 в 3 раза выше, чем скорость взаимодействия O_2 с СОД [213]. Вместе с тем СОД, разрушая O_2 , тормозит превращения NO и тем создает предпосылки к его накоплению [41, 90].

Высокая токсичность пероксинитрита, образующегося при реакции между NO и O_2 , определяется его свойством окислять SH-группы цитоплазматических белков, протеолипиды клеточных мембран, ДНК [66]. При этом, в частности, инактивируются α -антитрипсин, Mn-СОД, Fe-СОД [256]. В присутствии пероксинитрита из глутатиона образуются тиольные радикалы (GS) и он из антиок-

сиданта превращается в прооксидант. Пероксинитрит способен инициировать ПОЛ в липопротеидах мембран и ингибировать митохондриальное дыхание [26, 66, 213].

Соединяясь с большой скоростью с гемовыми белками, NO участвует в образовании моно- и динитрозильных железосерных комплексов [103, 105].

NO регулирует многие физиологические функции и патологические процессы. В настоящее время проблема NO является одной из ключевых в современной биологии и медицине. На системном уровне наиболее важным физиологическим аспектом действия NO является его роль в регуляции кровообращения и процессов микроциркуляции. Будучи мощным вазодилататором, NO во взаимодействии с простаглицлином является главным антагонистом медиаторов вазоконстрикции (эндотелина-1, ангиотензина II) [18, 307]. Эффекты NO реализуются через активацию гуанилатциклазы с последующим накоплением цГМФ [18, 66, 90, 147, 288, 300]. Участие NO в обеспечении микроциркуляции определяется не только его вазодилатирующим действием, но и его способностью тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, тем самым препятствуя микротромбообразованию. В этом плане он выступает главным антагонистом тромбоксана А, фактора Виллебранда, эндотелина-1 и синергистом тромбомодулина и простаглицлина [22, 30, 34, 41, 60, 66, 88, 96, 102, 123, 194].

Полагают, что NO является активным участником воспаления. Под его влиянием в АМ усиливается продукция адгезивных молекул [74]. Избыток NO вызывает повышение сосудистой проницаемости через накопление пероксинитрита и стимуляцию продукции провоспалительных простаглицлинов [75, 127, 143].

В макрофагах и нейтрофилах NO действует как один из основных эффекторов в процессах, направленных на уничтожение микробов, вирусов, грибов и злокачественных клеток [141, 166, 204, 210, 215, 234, 235, 236, 294, 310].

Цитотоксическое действие NO связывают с нитрозилированием железо-серных групп в активных центрах ферментов в цикле Кребса, в митохондриальной цепи переноса электронов и в Fe-СОД микроорганизмов [179, 232]. Последнее имеет самостоятельное значение, поскольку многие бактерии и вирусы обладают эффективной системой АОЗ, главным компонентом которой является Fe-СОД [154]. Предполагается, что наработка NO позволяет фагоцитам преодолевать АОЗ микроорганизмов [66, 74, 92, 200]. По данным J. K. Brieland et al. (1995), NO является центральной эффекторной молекулой, опосредующей бактерицидный эффект ФНО- α . NO, стимулируя синтез и высвобождение ФНО- α и повышение его активности, занимает ключевую позицию в устойчивости макрофагов (у мышей) к ряду

внутриклеточных патогенов и, таким образом, играет ведущую роль в первой линии защиты от инфекции до развития специфического клеточного иммунитета [133].

В АМ синтез NO имеет место и без стимуляции. Полагают, что синтез NO в норме необходим для создания микробицидного потенциала легких [39].

В макрофагах и нейтрофилах гипергенерация NO с последующим образованием пероксинитрита, помимо реализации бактерицидного эффекта, опосредует апоптоз и некроз самих клеток [50, 124, 136, 309]. При этом усиливающее апоптоз действие NO опосредуется еще двумя механизмами. Взаимодействуя с митохондриями, он может вызывать выход из них цитохрома C – мощного активатора апоптоза. И, кроме того, NO способен инициировать синтез проапоптотического белка p53. С другой стороны, NO может подавлять апоптоз, вызванный другими агентами. Механизмом этого действия является дезактивация каспаз, запускающих апоптоз [18, 265].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что стимуляция лимфоидных клеток бактериальным антигеном приводит к усилению в них продукции NO и это сопровождается усилением апоптоза и развитием функциональной анергии лимфоцитов, т. е. дефектом антигенспецифического иммунного ответа. Такой дефект *in vitro* проявляется угнетением пролиферативной активности лимфоцитов и снижением продукции ими цитокинов при стимуляции PPD [93, 95].

Результатом совместного действия АФК, NO и пероксинитрита может быть не только цитотоксический эффект, но и мутагенез и, следовательно, NO и свободные радикалы выполняют роль общего знаменателя канцерогенеза [87, 90].

В литературе накоплен определенный объем экспериментальных данных о бактерицидном эффекте оксида азота по отношению к МБТ. Есть данные, что после фагоцитоза МБТ макрофагами в них экспрессируется iNOS, под влиянием которой в клетках синтезируются огромные количества NO, в десятки и сотни раз превышающие физиологические концентрации. Образующийся NO и его метаболиты атакуют МБТ, разрушая в них матричную ДНК, повреждая поверхностные и внутриклеточные белковые структуры, взаимодействуя с различными белковыми мишенями (металлами с переменной валентностью, гемом, тиолами, тирозильными остатками и т. д.). При этом умеренно повышенные концентрации NO оказывают на МБТ бактериостатическое, а высокие – бактерицидное действие [130, 141, 142, 144, 163, 168, 237, 307].

Помимо токсического воздействия на МБТ, NO и его метаболиты стимулируют апоптоз макрофагов, являющихся средой для персистирующих в организме МБТ [124, 141, 278]. Экспериментальные данные позволили сформироваться современной

точке зрения, что способность макрофагов млекопитающих при встрече с МБТ экспрессировать iNOS и тем самым обеспечивать резкий рост концентраций NO и его метаболитов определяет устойчивость организма по отношению к туберкулезной инфекции [142, 155, 168, 218, 304]. Есть данные, что сама вирулентность МБТ зависит от наличия у них механизмов, способных преодолевать токсические эффекты NO и его метаболитов [168, 173, 307]. В экспериментах *in vitro* было показано, что при культивировании МБТ в газовой среде, содержащей 70-90 ppm NO, полностью подавляется рост микобактерий, т. е. не только эндогенный, но и экзогенный NO обладает бактериостатическим и бактерицидным действием по отношению к МБТ. При этом экзогенный NO в равной степени подавлял рост как лекарственно-чувствительных МБТ, так и штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [216].

Если экспериментальные данные однозначно указывают на большую роль нитритергической системы в защите организма от туберкулезной инфекции, то клинические данные по этому поводу немногочисленны и не столь однозначны.

По данным Л. В. Сахно и др. (2001, 2004), у больных туберкулезом имеется сопряженность между туберкулиновой анергией и высокой продукцией NO. Полагают, что в физиологических концентрациях у больных и здоровых доноров NO играет роль позитивного регулятора, поскольку адекватное (сбалансированное) усиление его продукции под влиянием PPD сопровождается запуском эффективного пролиферативного ответа и одновременно обеспечивает бактерицидный эффект по отношению к МБТ [94, 95]. Гиперпродукция NO через участие его в анергии и, возможно, апоптозе антигенспецифических клонов лимфоцитов может снижать эффективность противоинфекционной защиты.

Р. Escalante et al. (2000) не отмечали повышения NO в выдыхаемом воздухе при туберкулезе [161]. Есть данные, что уровень метаболитов NO в крови при туберкулезе снижается параллельно тяжести процесса [89]. Близкие по характеру данные приводят Л. Е. Муравлева и др. (2001), отметившие снижение уровней NO в плазме и нейтрофилах крови у больных туберкулезом легких в терминальной стадии болезни [71].

И. В. Потапов (2002), исследовав генерации NO в жидкости БАС, супернатанте культивируемых АМ и крови у 150 больных очаговым и инфильтративным туберкулезом легких, обнаружил резкое снижение метаболитов NO во всех вышеуказанных биологических средах [86]. Эти изменения сопровождалось признаками функциональной усталости АМ (снижение общего и относительного содержания АМ и их бактерицидного потенциала). В процессе лечения у больных очаговым туберкулезом все эти показатели

нормализовались, но при инфильтративном туберкулезе с распадом положительная динамика через 3-5 мес. лечения была минимальной. Автор приходит к выводу, что при туберкулезе легких закономерно снижается генерация NO, обладающего, по данным литературы, бактерицидным действием по отношению к инфекционным возбудителям. В частности, в литературе имеются данные, указывающие на то, что антимикобактериальная активность человеческих макрофагов *in vitro* взаимосвязана с экспрессией ими iNOS в условиях одновременного воздействия на них лимфоцитов периферической крови и интерферона-гамма [129, 153, 187, 237, 240].

По данным А. В. Ершовой (2013), у больных инфильтративным туберкулезом легких уровень оксида азота в плазме крови был снижен в 1,6 раза по сравнению со здоровыми, а при фиброзно-кавернозном туберкулезе – почти в 2 раза [35].

С другой стороны, по материалам ряда авторов, при инфицировании МБТ в моноцитах/макрофагах увеличивается генерация оксида азота [130, 208, 258, 269, 275].

Н. А. Земляная (2007), обследовав 148 впервые выявленных больных туберкулезом легких установила, что продукция оксида азота мононуклеарами периферической крови сохраняется в пределах нормы при инфильтративном туберкулезе, снижается при диссеминированной и, напротив, повышается при фиброзно-кавернозной форме заболевания [38].

Как видно из вышеприведенных данных, мультифункциональная молекула NO является активным участником воспалительного процесса при туберкулезе. Однако исследования, посвященные изучению уровня NO при данном заболевании, единичны и противоречивы по полученным результатам.

Приведенные данные свидетельствуют, что механизмы, управляющие течением и исходами туберкулеза, были и остаются актуальной научной проблемой. Соответственно, сохраняется необходимость проведения разносторонних экспериментальных и клинических исследований, направленных на выяснение метаболических механизмов, лежащих в основе разной устойчивости организма по отношению к МБТ. Одним из таких направлений является изучение закономерностей, управляющих функционированием отдельных видов фагоцитов на разных этапах инфекционного процесса у животных с разной видовой устойчивостью к туберкулезу и у больных туберкулезом легких с разными вариантами его течения. Результаты таких исследований расширяют представления о патохимических механизмах, влияющих на эволюцию туберкулезного воспаления, что создает предпосылки для совершенствования методов целенаправленной патогенетической терапии.

1. Абдуллаев Р. Ю. Течение туберкулеза легких у больных с разным метаболическим статусом циркулирующих фагоцитов: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999.
2. Абрамова З. П. Иммунодепрессанты в изучении механизмов противотуберкулезного иммунитета и сопротивляемости к туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1981.
3. Авдеева М. Г. Лимфоцито-моноцито-нейтрофильные взаимодействия в аспекте прогнозирования тяжести течения и исходов лептоспироза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.
4. Авербах М. М., Литвинов В. И. Механизмы защиты органов дыхания при заболеваниях легких. Иммунологические аспекты легочной патологии. – М.: Медицина, 1980. – 519 с.
5. Александрова А. Е., Ариэль Б. М., Подосинникова И. С. и др. Роль Т-системы иммунитета в сопротивляемости крыс туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 1983. – № 9. – С. 56-61.
6. Алиева Л. П. Протеолитические ферменты альвеолярных макрофагов у морских свинок на разных этапах развития экспериментального туберкулеза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987.
7. Арчаков А. И., Згода В. Г., Карузина И. И. Окислительная модификация цитохрома P450 и других макромолекул в процессе их обновления // Вопр. мед. химии. – 1998. – Т. 44, № 1. – С. 3-27.
8. Бахов Н. И., Александрова Л. З., Титов В. Н. Роль нейтрофилов в регуляции метаболизма тканей // Лабор. дело. – 1988. – № 6. – С. 3-12.
9. Беклемишев М. Д. Иммунология и иммунорегуляция. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
10. Беляков Н. А., Заяц Л. М., Шутка Б. В. Циркулирующий и легочный пул лейкоцитов при респираторных нарушениях // Пробл. туб. – 1995. – № 4. – С. 42-45.
11. Бердюгина О. В., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д. и др. Функционально-метаболические изменения иммунокомпетентных клеток при туберкулезе легких (обзор литературы) // Урал. мед. ж. – 2013. – № 2. – С. 121-127.
12. Бердюгина О. В., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д. и др. Новый подход к оценке функционально-метаболической активности фагоцитов во фтизиатрической практике // Урал. мед. ж. – 2013. – № 2. – С. 137-143.
13. Блихар Е. И. Свободнорадикальное окисление мембранных липидов у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1986. – № 2. – С. 53-54.
14. Болевич С. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995.
15. Болевич С., Даниляк И. Г., Коган А. Х. Новые доказательства включения активных форм кислорода в патогенез бронхиальной астмы // Клини. мед. – 1997. – № 8. – С. 34-36.
16. Броне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути // Биохимия. – 1998. – Вып. 7. – С. 966-975.
17. Булычев А. Г., Журавлев А. В., Ивчик Т. В. и др. Изменение активности лизосомальных ферментов альвеолярных макрофагов и нейтрофилов при некоторых заболеваниях легких // Пробл. туб. – 1984. – № 8. – С. 62-65.
18. Ванин А. Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 867-869.

19. Викторов И. В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вест. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 5-10.
20. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Серия биофизики. – М., 1991. – Т. 29. – С. 251.
21. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43-51.
22. Волин М. В. Тромбоциты как эффективные клетки реакции системы гемостаза на КВЧ-воздействие: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2001.
23. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Болотов А. А. Показатели системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2008. – № 4. – С. 28-32.
24. Гергерт В. Я. Реакция на гиперчувствительность замедленного типа в изучении активности туберкулезного процесса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1970.
25. Годков М. А., Зинкин В. Ю. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека // Клини. лаб. диаг. – 2004. – № 8. – С. 26-29.
26. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко Н. А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Патологич. физиол. и экспер. терапия. – 2000. – № 2. – С. 6-9.
27. Грачева М. П. Легочные макрофаги при развитии туберкулезного воспаления в легких и пути коррекции их функциональной активности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1994.
28. Грובהва О. М., Копьева Т. Н., Дыханов И. И. и др. Функциональная активность нейтрофилов бронхоальвеолярного пространства при хроническом бронхите и бронхоэктатической болезни // Лабор. дело. – 1991. – № 4. – С. 31-35.
29. Грозовская М. С. Перекисное окисление липидов крови при туберкулезе легких // Здравоох. Беларус. – 1987. – № 9. – С. 10-12.
30. Гуревич К. Г., Шимановский Н. А. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 2000. – № 4. – С. 16-22.
31. Даниляк И. Г., Коган А. Х., Болевич С. и др. Генерация активных форм кислорода альвеолярными макрофагами у больных бронхиальной астмой // Пробл. туб. – 1993. – № 4. – С. 55-57.
32. Дубинина Е. Е. Биологическая роль супероксиданион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма // Успехи соврем. биол. – 1989. – Т. 108, № 1. – С. 3-18.
33. Дударев В. П., Строкач Л. Н. Влияние гипоксии на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крыс // Физиол. ж. – 1990. – № 4. – С. 37-42.
34. Евсюкова Е. В. Оксид азота и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных аспиринной астмой // 8-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 1998. – С. 80.
35. Ершова А. В. Функционально-метаболические реакции фагоцитов при туберкулезе легких // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей. Рос. науч.-практ. конф. молодых ученых: Сб. тезисов – М., 2013. – С. 28-29.
36. Жильцова А. В. Клинико-биохимическое обоснование применения тиосульфата Na в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких // Антиоксиданты во фтизиатрии. – М., 1987. – С. 44-49.
37. Журавлева И. А., Мелентьев И. А., Виноградов Н. А. Роль оксида азота в кардиологии и гастроэнтерологии // Клини. мед. – 1997. – № 4. – С. 18-21.
38. Земляная Н. А. Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: Дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2007. – 244 с.
39. Зенков Н. К., Меньшиков Е. Б., Реутов В. П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вест. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30-34.
40. Зотова И. В., Затеищikov Д. А., Сидоренко Б. А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза (обзор) // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58-67.
41. Иванова О. В., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы) // Тер. архив. – 1997. – № 6. – С. 75-78.
42. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Серебряная Б. А. и др. Биохимические аспекты оценки реактивности организма у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2001. – № 7. – С. 62-65.
43. Каминская Г. О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания // Пробл. туб. – 2004. – № 6. – С. 3-11.
44. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Мартынова Е. В. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туб. – 2009. – № 11. – С. 40-48.
45. Камышников В. С., Колб В. Г., Ломако М. Н. и др. Антиоксидантная обеспеченность организма и выраженность перекисного окисления липидов у больных инфильтративным туберкулезом легких // Антиоксиданты во фтизиатрии. – М., 1987. – С. 29-32.
46. Клебанов Б. М. Фармакологическая регуляция воспаления: современные проблемы и перспективы развития // Журн. эксперимен. и клинич. фармакол. – 1992. – № 4. – С. 4-8.
47. Ключев В. Перенос повышенной чувствительности замедленного типа и устойчивости к туберкулезу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1972.
48. Колодяжная Н. С. Реакция приобретенного иммунитета у естественно резистентных и восприимчивых к туберкулезу животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1974.
49. Конова И. В., Селицкая Р. П., Грачева М. П. и др. Реактивность организма и течение послеоперационного периода у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1996. – № 5. – С. 30-32.
50. Коновалова Е. Н. Апоптоз и межклеточные взаимодействия при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2001.
51. Копьева Т. Н., Амосова О. М. Полиморфно-ядерный лейкоцит: роль в развитии острого и хронического неспецифического воспаления легких // Тер. арх. – 1987. – № 3. – С. 142-145.
52. Косьянкова Т. В. Гены синтаз оксида азота: полиморфизмы в сибирских популяциях и их функциональное значение: Дис. ... канд. биол. наук – Томск, 2002. – 140 с.
53. Кубатаев А. А., Балашов Г. С., Фесенко О. В. и др. Функциональные особенности моноцитов больных бронхиальной астмой: «респираторный взрыв» и перекисное окисление липидов // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1994. – № 12. – С. 585-588.
54. Литвинов В. И. Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1973.

55. Ловачева О. В., Евгушенко Г. В. Клеточный состав бронхоальвеолярного смыва при туберкулезе легких // Пробл. туб. – 1998. – № 3. – С. 32-36.
56. Лызлова С. Н. Лизосомальные белки нейтрофилов – факторы антимикробной защиты клеток // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 5. – С. 43-48.
57. Лядова И. В., Цыганов Е. Н., Костокевич М. В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология? // Туб. – 2012. – № 7. – С. 12-21.
58. Макарова О. П. Зависимость течения острого экссудативно-деструктивного воспаления легких от реактивности фагоцитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1992.
59. Мамолат А. С., Шатров В. А. Функциональная активность фагоцитирующих клеток у больных деструктивным туберкулезом легких в процессе лечения // Пробл. туб. – 1986. – № 2. – С. 32-34.
60. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вест. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16-21.
61. Марков Х. М., Надирашвили С. А. О регуляции деятельности сердца системой L-аргинин – оксид азота // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2003. – № 4. – С. 9-11.
62. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск, 1983. – 254 с.
63. Мельников В. П. Тест восстановления нитросинего тетразолия мононуклеарными фагоцитами // Лабор. дело. – 1991. – № 8. – С. 51-53.
64. Мельников В. П. Оценка бактерицидной способности моноцитов крови больных туберкулезом // Пробл. туб. – 1993. – № 1. – С. 45-47.
65. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К. Метаболическая активность гранулоцитов при хронических неспецифических заболеваниях легких // Тер. арх. – 1991. – № 11. – С. 85-87.
66. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Реутов В. П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях: обзор // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485-503.
67. Модель Л. М. Влияние антибактериальной терапии на биологические свойства возбудителя туберкулеза // Биология туб. микобактерий и иммунобиология туберкулеза. – М., 1958. – С. 166-184.
68. Мороз А. М. Иммунологические механизмы резистентности к туберкулезу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1984.
69. Мотовкин П. А., Андреева Н. А., Шуматова Т. А. Нитроксидергические нейроны органов дыхания // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 1. – С. 10-13.
70. Муминов Т. А. Клиническое значение иммунобиохимической оценки резистентности организма человека в условиях хронической микобактериальной инфекции. – Алматы, 1998. – 268 с.
71. Муравлева Л. Е., Козаченко Н. В., Пономарева А. А. Состояние окислительного метаболизма крови ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом легких // 11-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2001. – С. 230.
72. Нагоев Б. С., Габрилович И. М., Гржибовская Л. Н. и др. Спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия при туберкулезе легких // Лабор. дело. – 1990. – № 7. – С. 39-41.
73. Наровлянская С. Е. Зависимость между перекисным окислением липидов и дыхательной недостаточностью при легочном туберкулезе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1986.
74. Невзорова В. А., Елисеева Е. В., Зуга М. В. и др. Нитроксидергические механизмы регуляции бронхов и их значение в патогенезе бронхиальной астмы // Тер. архив. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 13-18.
75. Невзорова В. А., Просекова Е. В., Гельцер Б. И. и др. Динамика биохимических маркеров воспаления в оценке эффективности базисной фармакотерапии при бронхиальной астме: Тер. архив. – 2001. – Т. 73, № 3. – С. 24-27.
76. Новиков В. С. Программированная клеточная гибель / Под ред. Новикова В. С. – СПб.: Наука, 1996. – 276 с.
77. Оглобина О. Г. Биохимические механизмы участия нейтрофилов в реакциях острого воспаления // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 5. – С. 5-9.
78. Омаров Т. О. Диагностика и лечение туберкулеза легких, осложненного бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1991.
79. Осипов А. Н., Борисенко Г. Г., Казаринов К. Д. и др. Оксид азота, гемоглобин и лазерное облучение // Вест. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 48-52.
80. Пальцин А. А. Полиморфно-ядерные лейкоциты // В кн.: Воспаление / Под. ред. А. А. Серова и В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 110-115.
81. Петрова Л. Ю. Антимикробные факторы фагоцитов крови в диагностике туберкулеза органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
82. Плехова Н. Г. Функциональные состояния полиморфно-ядерных лейкоцитов и их влияние на функции макрофагов при некоторых бактериальных инфекциях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Владивосток, 1996.
83. Плехова Н. Г., Дробот Е. И., Сомова Л. М. Реактивность фагоцитирующих клеток при инициации инфекционно-воспалительных процессов // Успехи совр. биологии. – 2011. – № 1. – С. 37-49.
84. Попов А. В. Клинико-иммунологические особенности манифестации инфильтративного туберкулеза легких в условиях пенитенциарного учреждения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2003.
85. Попов Е. В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза легких и саркоидозом органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 21с.
86. Потапов И. В. Исследование нитроксидергических нарушений и их фармакологическая коррекция в клетках мононуклеарно-фагоцитирующей системы при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2002.
87. Проскуреннов С. Л., Кономятников А. Г., Иванникова А. И. Оксид азота и терапия злокачественных новообразований // Рос. онкол. журн. – 2000. – № 3. – С. 41-45.
88. Пятакова Н. В., Хропов Ю. В., Чураков А. М. и др. Производные бензотетразин-1,3 диоксидазновые доноры оксида азота, активаторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы агрегации тромбоцитов // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 396-402.
89. Ратников В. И., Бубочкин Б. П., Ратников И. В. Характеристика нитроксидергического профиля у впервые заболевших очаговым инфильтративным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2003. – № 12. – С. 26-28.

90. Ремизова М. И. Роль оксида азота в норме и при патологии: обзор // Вестн. службы крови России. – 2000. – № 2. – С. 53-57.
91. Реутов В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксиданион-радикала // Вест. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35-41.
92. Реутов В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности: обзор // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 353-376.
93. Сахно Л. В., Леплина О. Ю., Норкин М. Н. и др. Роль оксида азота в процессе активации Т-лимфоцитов человека, индуцированной бактериальным суперантигеном // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 402-406.
94. Сахно Л. В., Ханина Н. А., Норкина О. В. и др. Участие оксида азота в развитии туберкулиновой анергии у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2001. – № 8. – С. 42-46.
95. Сахно Л. В., Тихонова М. А., Курганова Е. В. и др. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // Пробл. туб. – 2004. – № 5. – С. 23-28.
96. Северина И. С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1998. – № 3. – С. 230-235.
97. Селедцова Г. В., Козлов В. А. Иммунорегуляторные свойства моноцитов и макрофагов у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1991. – № 5. – С. 54-57.
98. Селедцова Г. В. Влияние микобактерий туберкулеза на иммунорегуляторные свойства макрофагов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1993.
99. Семенкова Г. Н. Генерация активных форм кислорода при стимуляции лимфоцитов и нейтрофилов крови человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Минск, 1989.
100. Серебрякова В. А. Реактивность лимфоцитов периферической крови при туберкулезе легких: Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 213 с.
101. Скларов С. Д. Особенности фагоцитарной реакции нейтрофилов у здоровых и больных острым бронхитом детей с разной чувствительностью к туберкулину // Пробл. туб. – 1990. – № 6. – С. 46-48.
102. Скулачев В. П. Кислород и явления запрограммированной смерти. – М., 2000. – С. 48.
103. Степура И. И., Адамчук Р. И., Пилецкая Т. П. и др. Образование S-нитрозоглутатиона и S-нитрозоцистеина при воздействии ультразвука на водные растворы глутатиона и цистеина в атмосфере воздуха // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 12. – С. 1645-1658.
104. Стрелис А. К., Уразова О. И., Шевцова Н. М. и др. Цитохимическая и микробицидная активность фагоцитов крови у больных туберкулезом легких // Бюл. сиб. мед. – 2007. – № 1. – С. 62-66.
105. Ступакова М. В., Лобышева И. И., Микоян В. Д. и др. Роль ионов железа в индукции оксидом азота SOS-ответа в клетках *Escherichia coli* // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 6. – С. 810-816.
106. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких // В кн.: Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г. Б. Федосеева. – СПб., 1998. – С. 25-112.
107. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Эсмедяева Д. С. и др. Особенности функциональной активности фагоцитирующих клеток при различных формах лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Биомед. химия. – 2012. – Т. 58, вып. 4. – С. 467-474.
108. Толстая Е. В., Остапенко В. А., Фильченко Г. Н. и др. Взаимосвязь некоторых параметров биохимического гемостаза и функциональной активности нейтрофилов при туберкулезе // Съезд фтизиатров Белорусии, 5-й: Тез. докл. – Минск, 1989. – С. 167-168.
109. Филиппов В. П., Каминская Г. О., Гергерт В. Я. и др. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж. – М., 1998. – 37 с.
110. Хаитова З. К., Уразова О. И., Хасанова Р. Р. и др. Особенности иммунофенотипа дендритных клеток и Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких // Фундам. исследования. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 386-390.
111. Хафизов А. Б. Функционально-метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных различными формами туберкулеза легких: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 124 с.
112. Хоменко А. Г., Мишин В. Ю. Диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза // Пробл. туб. – 1996. – № 5. – С. 21-23.
113. Чернушенко Е. Ф., Беляновская Т. И., Шатров В. А. и др. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов и альвеолярных макрофагов при экспериментальном туберкулезе // Пробл. туб. – 1985. – № 12. – С. 54-57.
114. Шатров В. А. Оценка функционального состояния фагоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1985. – № 7. – С. 18-20.
115. Шубич М. Г., Авдеева М. Г., Лебедев В. В. и др. Особенности лимфоцито-моноцито-нейтрофильных взаимодействий при разной тяжести течения лептоспироза // Клин. лабор. диаг. – 1994. – № 4. – С. 25-27.
116. Яковлев М. Ю., Зубаирова Л. Д., Крупник А. Н. и др. Альвеолярные макрофаги в физиологии и патологии легких // Арх. пат. – 1991. – № 4. – С. 3-8.
117. Aisen P., Liskowsky S. Iron transport and storage proteins // Annu. Rev. Biochem. – 1980. – Vol. 49. – P. 357-393.
118. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J. M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics // Eur. Respir. J. – 1993. – Vol. 6. – P. 1368-1370.
119. Alamelu R. Immunology of tuberculosis // Indian J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120. – P. 213-232.
120. Arioma O. J., Halliwell B. Superoxide-dependent and ascorbate dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presens of iron // Biochem. J. – 1987. – Vol. 241, № 1. – P. 273-278.
121. Asano K., Chee C. B., Gaston B. et al. Constitutive and inducible nitric oxide synthase – gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial cells // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 91. – P. 10089-10093.
122. Babior B. M., Lambeth J. D., Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase // Arch. Biochem. Biophys. – 2002. – Vol. 397. – P. 342-344.
123. Barbera J. A., Reinado V. J., Santos S. et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 141 (Suppl. 30). – P. S30.
124. Behar S. M., Martin C. J., Booty M. G. et al. Apoptosis is an innate defense function of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis* // Mucosal. Immunol. – 2011. – Vol. 4, N 3. – P. 279-287.

125. Bell D. Y., Haseman J. A., Spock A. et al. Plasma proteins of the bronchoalveolar surface of the lungs of smokers and non-smokers // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1981. – Vol. 124. – P. 72-79.
126. Berger E. M., Beehler C. J., Harada R. N. et al. Phagocytic cells as scavengers of hydrogen peroxide (H_2O_2) // *Clin. Res.* – 1987. – Vol. 35. – P. 170.
127. Bernareggi M., Mitchell J. A., Barnes P. J. et al. Dual action of nitric oxide on airway plasma leakage // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – N 3. – P.869-874.
128. Blum J., Fridovich I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radicals // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1985. – Vol. 240. – P. 500-508.
129. Bonecini – Almeida M. D. S., Boutsikakis I., Geng J. et al. Induction of in vitro human macrophage anti-mycobacterium tuberculosis activity: requirement for IFN- γ and primed lymphocytes // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – N 9. – P. 4490-4499.
130. Bose M., Farnia P., Sharma S. et al. Nitric oxide dependent killing of *Mycobacterium tuberculosis* by human mononuclear phagocytes from patients with active tuberculosis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 12. – P. 69-79.
131. Bozlan A. D., Bianchi M. S., Bionchi N. O. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: Influence of sex, age and cigarette smoking // *Clin. Biochem.* – 1997 – Vol. 30, N 6. – P. 449-454.
132. Braga P. C., Culici M., Sasso M. D. Budesonide reduces superoxide and peroxynitrite chemoluminescence during human neutrophil bursts // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S21.
133. Brieland J. K., Flory C. M., Jones M. L. et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 gene expression and secretion in rat pulmonary alveolar macrophages by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 β // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1995. – Vol. 12, N 1. – P. 104-109.
134. Brown A. E., Holzer T. J., Andersen B. K. Capacity of human neutrophils to kill *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Infect. Dis.* – 1987. – Vol. 156, N 6. – P. 985-989.
135. Brunori M., Rotilio G. Biochemistry of oxygen radical species // *Methods Enzymol.* – 1984. – Vol. 105. – P. 22-35.
136. Buttke T. M., Sandstrom P. A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis // *Immunol. Today.* – 1994. – Vol. 15. – P. 7-10.
137. Calhoun W. J., Reed H. E., Moest D. R. et al. Enhanced superoxide production by alveolar macrophages and airspace cells, airway inflammation, and alveolar macrophage density changes follow segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 145. – P. 317-325.
138. Cantin A., Regin R., Rola-Pleszczynski M. et al. Heterogeneity of bronchoalveolar lavage cellularity in stage III pulmonary sarcoidosis // *Chest.* – 1983. – Vol. 83. – P. 485-486.
139. Cembrzyńska-Novak M., Liebhaef J., Bieukowska-Haba M. et al. Neutrophils as a source of nitric oxide in airway inflammation of asthmatics: putative relevance to coexisting rhinovirus infection // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S483.
140. Circu M. L., Aw T. Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis // *Free Radical Biol. Med.* – 2010. – Vol. 48, N 6. – P. 749-762.
141. Chan E. D., Chan J., Schluger N. W. What is the role of nitric oxide in murine and human host defense against tuberculosis? Current knowledge // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 25. – P. 606-612.
142. Chan J., Xing Y., Magliozzo O. R. S. et al. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages // *J. Exp. Med.* – 1992. – Vol. 75. – P. 1111-1122.
143. Chlopicki S., Bartus J., Walski M. Role of lipid mediators and nitric oxide (NO) in the immediate lung response to lipopolysaccharide // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20 (Suppl. 38). – P. S228.
144. Choi H. S., Rai P. R., Chu H. W. et al. Analysis of nitric oxide synthase and nitrotyrosine expression in human pulmonary tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 66. – P.178-186.
145. Cohen A. B. Potential adverse effects of lung macrophages and neutrophils // *Fed. Proc.* – 1979. – Vol. 38 – P. 2644-2647.
146. Collins M. Potential roles of apoptosis in viral pathogenesis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. S20-S24.
147. Combex X., Mezmanian M., Gourelain H. et al. Effect of 48 hours of nitric oxide inhalation on pulmonary vasoreactivity in rats // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156, N 2. – P. 473-477.
148. Conner E. M., Grisham M. B. Inflammation, free radicals, and antioxidants // *Nutrition.* – 1996. – Vol. 12. – P. 274-277.
149. Dallegri F., Pantone F., Fremento G. et al. Phagocytosis - dependent neutrophil-mediated extracellular cytotoxicity against different target cells // *Acta Haemat.* – 1984. – Vol. 71, N 6. – P. 371-375.
150. Dahlgren C., Karlsson A. Respiratory burst in human neutrophils // *J. Immunol. Methods.* – 1999. – Vol. 232, N 1-2. – P. 3-14.
151. Dahlgren C., Karlsson A., Bylund J. Measurement of respiratory burst products generated by professional phagocytes // *Methods Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 412. – P. 349-363.
152. Dang C. V., Bell W. R., Kaiser D. et al. Disorganisation of cultured vascular endothelial cell monolayers by fibrinogen fragment D // *Science.* – 1985. – Vol. 227. – P. 1487-1490.
153. Denis M. Interferon gamma treated murine macrophages inhibit growth of tubercle bacilli via generation of reactive nitrogen intermediates // *Cell. Immunol.* – 1991. – Vol. 132. – P. 150-157.
154. Deshpande R. G., Khan M. B., Bhat D. A. et al. Superoxide dismutase activity of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from tuberculosis patients and the immunoreactivity of superoxide dismutase from *M. tuberculosis* H37Rv // *Tubercle.* – 1993. – Vol. 74. – P. 388-394.
155. Diwakar A., Sharma M., Bose M. et al. Nitric oxide, TNF- α and INF- γ receptor in MDR-TB patients: a follow up study // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30 (Suppl. 51). – P. S454-S455.
156. Doherty T. M. T-cell regulation of macrophage function // *Current Opinion in Immunology.* – 1995. – Vol. 7, N 3. – P. 400-404.
157. Doherty M. T. *M. tuberculosis* survival strategies // *Immunotherapy.* – 2012. – Vol. 4, N 6. – P. 629-647.
158. Dubaniewicz A. The value of Nitroblue Tetrazolium reduction test by monocytes isolated from peripheral blood of patients with tuberculosis // *Tubercle and Disease.* – 1995. – Vol. 76 (Suppl.2). – P. 20.
159. Domann F. E. Aberrant Free Radical Biology Is a Unifying Theme in the Etiology and Pathogenesis of Major Human Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14. – P. 8491-8495.
160. Elias J. A., Gustilo K., Freundlich B. Human alveolar macrophage and blood monocyte inhibition of fibroblast proliferation // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 138, N 6. – P. 1595-1603.

161. Escalante P., Bandi V. D., Awe R. D. Exhaled nitric oxide in pulmonary tuberculosis: a pilot study // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16 (Suppl. 31). – P. S580.
162. Fantone J. C., Ward P. A. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions // Am. J. Pathol. – 1982. – Vol. 107. – P. 397-418.
163. Farnia P., Mohamadi F., Tabotabai D. J. et al. Susceptibility to nitric oxide in mycobacterium strains and its implication in pathogenesis // J. Intern. Tuberc. Lung. Dis. – 1998. – Vol. 2, N 11. – P. 5396-5397.
164. Fels A. O. S., Pawloski N. A., Cramer E. B. et al. Human alveolar macrophages produce leukotriene B₄ // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1982. – Vol. 79. – P. 7866-7870.
165. Fenlon M. J., Vermeulen M. W. Immunopathology of tuberculosis: role of macrophages and monocytes // Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64, N 3. – P. 683-690.
166. Fernandes F. T., Leick-Maldonado E. A., Prado K. M. et al. Interaction between nitric oxide, dexamethasone and montelukast controlling airway chronic inflammatory cell recruitment in guinea pigs // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S350.
167. Fink M. P. Role of reactive oxygen and nitrogen species in acute respiratory distress syndrome // Curr. Opin. Crit. Care. – 2002. – Vol. 8. – P. 6-11.
168. Firmani M. A., Riley L. W. Reactive nitrogen intermediates have a bacteriostatic effect on *Mycobacterium tuberculosis* in vitro // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40, N 9. – P. 3162-3166.
169. Flak T. A., Goldman W. E. Autotoxicity of nitric oxide in airway disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154, N 4. – P. S203-S206.
170. Flynn J. L., Chan J., Lin P. L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis // Mucosal. Immunol. – 2011. – Vol. 4, N 3. – P. 271-278.
171. Freeman B. A., Crapo J. D. Biology of disease. Free radicals and tissue injury // Lab. Invest. – 1982. – Vol. 47. – P. 12-26.
172. Fridovich J. Superoxide radical: an endogenous toxicant // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1983. – Vol. 23 – P. 239-257.
173. Friedman C. R., Quinn C., Kreiswirth B. N. et al. Widespread dissemination of drug-susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176. – P. 478-484.
174. Gao F., Kinnula V. L., Myllarniemi M. et al. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis // Antioxid. Redox Signal. – 2008. – Vol. 10. – P. 343-354.
175. Gaston B., Kobzik L., Stamler J. S. Distribution of nitric oxide synthase in the lung // Nitric oxide and the lung. W. Zapol, K. Bloch. Editors. New-York: Marcel Dekker. – 1997. – P. 75-86.
176. Gerzoff E. D., Tainer J. A., Weiner P. K. et al. Electrostatic recognition between superoxide and copper, zinc superoxide dismutase // Nature. – 1983. – Vol. 308. – P. 287-290.
177. Goldston M., Feldman J. G., Levytska V. et al. Antioxidant activity of serum ceruloplasmin and transferrin available iron-binding capacity in smokers and nonsmokers // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 4 – P. 783-787.
178. Greeming A. P., Rus D. M., Lowrie D. B. Extracellular release of hydrogen peroxide by human alveolar macrophage // Am. Rev. Respir. Dis. – 1981. – Vol. 133, N 4. – P. 48.
179. Green S. J., Nacy C. A., Meltzer M. S. Cytokine – induced synthesis of nitrogen oxides in macrophages: a protective host response to Leishmania and other intracellular pathogens // J. Leukocyte Biol. – 1991. – Vol. 50, N 1. – P. 93-103.
180. Gutteridge J. M. C., Rowley D. A., Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts. Detection of «free» iron in biological systems by using bleomycin-dependent degradation of DNA // Biochem. J. – 1981. – Vol. 199. – P. 263-265.
181. Gutteridge J. M. C. Tissue damage by oxide radicals: the possible involvement of iron and copper complexes // Med. Biol. – 1984. – Vol. 62. – P. 101-104.
182. Gutteridge J. M., Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000 // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 899. – P. 136-147.
183. Guo F. H., Uetani K., Hague S. J. et al. Interferon gamma and interleukin-4 stimulate prolonged expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 829-838.
184. Halliwell B., Gutteridge J. M. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease // Biochem. J. – 1984. – Vol. 219, N 1. – P. 1-14.
185. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts // FASEB J. – 1987. – Vol. 1. – P. 358-364.
186. Halliwell B., Gutteridge J. M., Cross C. E. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? // J. Lab. Clin. Med. – 1992. – Vol. 119. – P. 598-620.
187. Hanano R., Kaufman S. H. Nitric oxide production and mycobacterial growth inhibition by murine alveolar macrophages: the sequence of γ -IFN stimulation and *Mycobacterium bovis* BCG infection determines macrophage activation // Immunol. Lett. – 1995. – Vol. 45, N 1. – P. 230.
188. Hartmann P., Becker R., Franzen C. et al. Phagocytosis and killing of *Mycobacterium avium* complex by human neutrophils // J. Leukocyte Biol. – 2001. – Vol. 69, N 3. – P. 397-404.
189. Heffner J. E., Repine J. E. Pulmonary strategies of anti-oxidant defense // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol. 140. – P. 531-554.
190. Henderson W. R. Jr. Lipid-derived and other chemical mediators of inflammation in the lung // J. Allergy Clin. Immunol. – 1987. – Vol. 79. – P. 543-553.
191. Henson P. M., Johnston R. B. Jr. Tissue injury in inflammation. Oxidants, proteinases and cationic proteins // J. Clin. Invest. – 1987. – Vol. 79. – P. 669-674.
192. Jaccottet P. S., Andrevv P. W., Aber V. R. et al. Hydrogen peroxide and superoxide release by alveolar macrophages from normal and BCG-vaccinated guinea-pigs after intravenous challenge with *Mycobacterium tuberculosis* // Br. J. Exp. Path. – 1981. – Vol. 62. – P. 419-428.
193. Jiang L. N., Yao C. Y., Jin Q. L. et al. The enhancing effect of IL-12 on phagocytosis and killing of *Mycobacterium tuberculosis* by neutrophils in tuberculosis patients // NCBI. – 2011. – Vol. 11. – P. 1191-1194.
194. Jin K., Lai P. Sh., Spur B. W. et al. Antithrombotic effects of peroxynitrite inhibition and reversal of aggregation in human platelets // Prostaglandins. – 1995. – Vol. 50. – P. 169-178.
195. Jkuda N., Sugiyama S., Takagi K. et al. Implication of oxygen radicals on airway hyperresponsiveness after ovalbumin challenge in Guinea Pigs // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 145, N 3. – P. 561-565.
196. Inoue M., Sato E. F., Nishikawa M. et al. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life // Curr. Med. Chem. – 2003. – Vol. 10. – P. 2495-2505.

197. Kampf C., Relova A. J., Sander S. et al. Effects of TNF-alpha, INF-gamma and IL-beta on normal human bronchiol epithelial cell // Eur Respir. J. – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 84-91.
198. Karlsson A., Dahlgren C. Assembly and activation of the neutrophil NADPH oxidase in granule membranes // Antioxid. Redox Signal. – 2002. – Vol. 4. – P. 49-60.
199. Katsamata U., Miura M., Ichinose M et al. Oxygen radicals produce airway constriction and hyperresponsiveness in anesthetized cats // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 141. – P. 1158-1161.
200. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1411. – P. 273-279.
201. Klebanoff S. J., Clark R. A. The neutrophil: Function and clinical disorders – Amsterdam: North Holland, 1978. – 810 p.
202. Knight J. A. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2000. – Vol. 30, N 2. – P. 145-158.
203. Kobzik L., Bredt D. S., Lovenshtein C. J. et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: Immunocytochemical and histochemical localization // Am. J. Respir. Cell. Biol. – 1993. – Vol. 9. – P. 371.
204. Kolb H., Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenic factor in autoimmunity // Immunol. Today. – 1992. – Vol. 13. – P. 157-160.
205. Kolb J. P., Paul Eugene N., Danaï C. et al. Interleukin-4 stimulates cGMP production by IFN-gamma activated human monocytes involvement of the nitric oxide synthase pathway // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269, N 13. – P. 9811- 9816.
206. Kontes H. A. Oxygen radicals from arachidonate metabolism in abnormal vascular responses // Am. Rev. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 136, N 2. – P. 474-477.
207. Koppasch S., Pietzsch J., Graessler J. Validation of different chemiluminescent substrates for detecting extracellular generation of reactive oxygen species by phagocytes and endothelial cells // Luminescence. – 2003. – Vol. 18. – P. 268-273.
208. Kuo H. P., Wang C. H., Huang K. S. et al. Nitric oxide modulates interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha synthesis by alveolar macrophages in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 192-199.
209. Kuroda M., Murakami K., Ishikawa Y. Role of hydroxyl radicals derived from granulocytes in lung injury induced by phorbolmyristate acetate // Am. Rev. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 136, N 6. – P. 1435-1444.
210. Lander H. M., Sehajpal P. K., Levine D. M. et al. Activation of human peripheral blood mononuclear cells by nitric oxide generating compounds // J. Immunol. – 1993. – Vol. 150. – P. 1509-1516.
211. Lee I. T., Yang C. M. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases // Biochem. Pharmacol. – 2012. – Vol. 84, N 5. – P. 581-590.
212. Leemans J. C., Thepen T., Weijer S. et al. Infectious macrophages play a dual role during pulmonary tuberculosis in mice // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 191. – P. 65-74.
213. Leeuwenburg Ch., Hardy M., Hazen S. L. et al. Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272, N 3. – P. 1433-1436.
214. Lenaz G. Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology? // Adv. Exp. Med. Biol. – 2012. – Vol. 942. – P. 93-136.
215. Liu P. T., Modlin R. L. Human macrophage host defense against *Mycobacterium tuberculosis* // Curr. Opin. Immunol. – 2008 – Vol. 20. – P. 371-376.
216. Long R., Light B., Talbot J. A. Mycobactericidal action of exogenous nitric oxide // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 1999. – Vol. 43, N 2. – P. 403-405.
217. Lowrie D. W., Andrew P. W. Macrophage antimicrobial mechanisms // Brit. Med. Bull. – 1988. – Vol. 44, N 3. – P. 624-634.
218. MacMicking J. D., North R. J., LaCourse R. et al. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 5243-5248.
219. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airway disease // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 429. – P. 195-207.
220. Mailloux R. J., Harper M. E. Uncoupling proteins and the control of mitochondrial reactive oxygen species production // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 51, N 6. – P. 1106-1115.
221. Maridonneau-Parini J., Tringale S. M., Tauber A. Identification of distinct activation pathways of the human neutrophil NADPH-oxidase // J. Immunol. – 1986. – Vol. 137. – P. 2925-2929.
222. Martin T. R. Arachidonic acid metabolism in lung phagocytes // Seminars Res. Infect. – 1986. – Vol. 1, N 2. – P. 89-98.
223. Martin T. R., Raghu G., Merritt T. L. et al. Relative contribution of leukotriene B₄ to the neutrophil chemotactic activity produced by the resident human alveolar macrophage // J. Clin. Invest. – 1987. – Vol. 80. – P. 1114-1124.
224. May Michael E., Spagnuolo P. J. Evidence for activation of respiratory burst in the interaction of human neutrophils with *Mycobacterium tuberculosis* // Infect. Immun. – 1987. – Vol. 55, N 9. – P. 2304-2307.
225. Mautino G., Paul-Eugene N., Chanez P. Heterogenous spontaneous and interleukin-4 – induced nitric oxide production by monocytes // J. Leukoc. Biol. – 1994. – Vol. 56, N 1. – P. 15-20.
226. McPhail L., Snyderman R. Activation of the respiratory burst enzyme in human polymorphonuclear leukocytes by chemoattractants and other soluble stimuli. Evidence that the same oxidase is activated by different transductional mechanisms // J. Clin. Invest. – 1983. – Vol. 72. – P. 192-200.
227. McPhail L., Clayton C. C., Snyderman N. The NADPH oxidase of human polymorphonuclear leukocytes // J. Biol. Chem. – 1984. – Vol. 259. – P. 5768-5775.
228. Merrill W. W., Naegel G. P., Matthey R. A. et al. Alveolar macrophage – derived chemotactic factor for neutrophils. Kinetics of in vitro production and partial characterization // J. Clin. Invest. – 1980. – Vol. 66. – P. 473-483.
229. Metzgez Z., Hoffeld T., Oppenheim J. J. Macrophage-mediated suppression. Evidence for participation of both hydrogen peroxide and prostaglandins in suppression of murine lymphocyte proliferation // J. Immunol. – 1980. – Vol. 124. – P. 983-988.
230. Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P. 109-142.
231. Moncada S., Higgs A. L-arginin-nitric oxide pathway // N. Eng. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 2002-2012.
232. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling // J. Biosci. Rep. – 1999. – Vol. 19, N 3. – P. 133-154.

233. Musset B., Cherny V. V., de Coursey T. E. Strong glucose dependence of electron current in human monocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – P. 286-295.
234. Nathan C. F., Hibbs B. J. Role of nitric oxide synthesis in macrophages antimicrobial activity // *J. Immunol.* – 1991. – Vol. 140. – P. 3978-3981.
235. Nathan C. F. Natural resistance and nitric oxide // *Cell.* – 1995. – Vol. 82. – P. 873-876.
236. Nathan C., Shiloh M. U. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 8841-8848.
237. Nicholson S., Bonecini-Almeida M. G., Lapa-Silva J. R. et al. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 183, N 5. – P. 2293-2302.
238. Nielson H., Bennedsen K. Defective monocyte chemotaxis in pulmonary tuberculosis // *Scand. J. Resp. Dis.* – 1982. – Vol. 63, N 2. – P. 122-129.
239. Nohl H., Kozlov A. V., Gille L. et al. Cell respiration and formation of reactive oxygen species: facts and artefacts. *Biochem // Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1308-1311.
240. Nozaki Y., Hasegawa Y., Ichiyama S. et al. Mechanism of nitric oxide-dependent *Mycobacterium bovis* BCG in human alveolar macrophages // *Infect. Immun.* – 1997. – Vol. 65, N 9. – P. 3644-3647.
241. Nussler A. K., Biliar T. R. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase // *J. Leukoc. Biol.* – 1993. – Vol. 54. – P. 171-179.
242. Oberley L. W. Free radicals in aging and degenerative diseases. – New-York, 1986. – 525 p.
243. Ohmann H., Babiuk L. A. In vitro generation hydrogen peroxide and superoxide anion by bovine polymorphonuclear neutrophilic granulocytes, blood monocytes and alveolar macrophages // *Inflammation.* – 1984. – Vol. 8, N 3. – P. 251-275.
244. Park H. S., Kim S. R., Lee Y. C. Impact of oxidative stress on lung diseases // *Respirology.* – 2009. – Vol. 14. – P. 27-38.
245. Paska C., Maestrelli P., Formichi B. et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in peripheral lung of severe COPD patients // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20 (Suppl. 38). – P. 953.
246. Petrie H. T., Klassen L. W., Kay H. D. Inhibition of human cytotoxic T-lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral-blood granulocytes // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 134, N 1. – P. 230-234.
247. Pieters J. *Mycobacterium tuberculosis* and the Macrophage: Maintaining a balance // *Cells Hosts Microbe.* – 2008. – Vol. 6. – P. 399-407.
248. Pizzolla A., Hultqvist M., Nilsson B. et al. Reactive oxygen species produced by the NOX₂ complex in monocytes protect mice from bacterial infections // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188, N 10. – P. 5003-5011.
249. Postma D. S., Reukema T. E. J., Noordhock J. A. et al. Association between nonspecific bronchial hyperreactivity and superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes in chronic air-flow obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 137, N 1. – P. 57-61.
250. Rahman I., Skwarska E., Henry M. et al. Systemic and pulmonary oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 60-68.
251. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors // *Clin. Intervent. Aging.* – 2007. – Vol. 2, N 2. – P. 219-236.
252. Ray P. D., Huang B. W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling // *Cell Signal.* – 2012. – Vol. 24, N 5. – P. 981-990.
253. Reid T. J. I II., Murthy M. R. N., Sicignano A. et al. Structure and heme environment of beef liver catalase at 2.5 Å resolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1981. – Vol. 78. – P. 4767-4771.
254. Reid M. B. Role of nitric oxide in skeletal muscle: synthesis, distribution and functional importance // *Acta Physiol. Scand.* – 1998. – Vol. 162. – P. 401-409.
255. Reiss M., Roos D. Differences in oxygen metabolism of phagocytosing monocytes and neutrophils // *J. Clin. Invest.* – 1978. – Vol. 61, N 2. – P. 480-486.
256. Repine J. E., Bast A., Lankhorst I. et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156. – P. 341-357.
257. Rich E. A., Tweardy D. J., Fujiwara H. et al. Spectrum of immunoregulatory function and properties of human alveolar macrophages // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 136, N 2. – P. 258-265.
258. Rich E. A., Torres M., Sada E. et al. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)-stimulated production of nitric oxide by human alveolar macrophages and relationship of nitric oxide production to growth inhibition of MTB // *Tuber. Lung Dis.* – 1997. – Vol. 78. – P. 247-255.
259. Robbins R. A., Sisson J. H., Springall D. R. et al. Human lung mononuclear cell induce nitric oxide synthase in murine airway epithelial cells in vitro: role of TNF- α and IL-1- β // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155, N 1. – P. 268-273.
260. Robinson J. M. Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species // *Histochem. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 131, N 4. – P. 465-469.
261. Rook G. A. W. The role of activated macrophages in protection and immunopathology in tuberculosis // *Res. microbiol.* – 1990. – Vol. 141, N 2. – P. 253-256.
262. Rosanna D. P., Salvatore C. Reactive oxygen species, inflammation, and lung diseases // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, N 26. – P. 3889-3900.
263. Rosen H., Klebanoff S. J. Hydroxyl radical generation by polymorphonuclear leukocytes measured by electron spin resonance // *J. Clin. Invest.* – 1979. – Vol. 64. – P. 1725-1729.
264. Roth C., Huchon G. J., Arnoux A. et al. Bronchoalveolar cells in advanced pulmonary sarcoidosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1981. – Vol. 124. – P. 9-12.
265. Rudkowski J. C., Barreiro E., Harfouche R. et al. Roles of iNOS and nNOS in sepsis-induced pulmonary apoptosis // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, N 4. – P. 793-800.
266. Sadeghi-Hashjin G., Folkerts G., Henricks P. A. et al. Peroxynitrite induces airway hyperresponsiveness in guinea pigs in vitro and in vivo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1697-1701.
267. Salathe M., Guldemann P., Conner G. E. et al. Hydrogen peroxide-scavenging properties of sheep airway mucus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151, N 5. – P. 1543-1550.
268. Sanders S. P., Zweiner J. L., Harrison S. J. et al. Spontaneous oxygen radical production at sites of antigen challenge in allergic subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151, N 6. – P. 1725-1733.

269. Schon T., Elmberger G., Negesse Y. et al. Local production of nitric oxide in patients with tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 1134-1137.
270. Schwartz D. A., Galvin J. R., Frees K. L. et al. Clinical relevans of cellular mediators of inflammation in workers exposed to asbestos // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – Vol. 148. – P. 68-74.
271. Scott M. D., Meshnick S. R., Eaton J. W. Superoxide dismutase amplifies organismal sensitivity to ionizing radiation // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264. – P. 2498-2501.
272. Seeds M. C., Parce J. W., Szejda P. et al. Independent stimulation of membrane potential changes and the oxidative metabolic burst in polymorphonuclear leukocytes // Blood. – 1985. – Vol. 65, N 1. – P. 233-240.
273. Selveray P., Vijayan V. K., Prabhakar R. et al. Hydrogen peroxide producing potential of alveolar macrophages and blood monocytes in pulmonary tuberculosis // Ind. J. Med. Res. – 1988. – Vol. 88, N 8. – P. 124-129.
274. Sharma S. K., Pande J. N., Singh Y. N. et al. Pulmonary function and immunologic abnormalitis in milliary tuberculosis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 145, N 5. – P. 1167-1171.
275. Sharma S., Sharma M., Roy S., Kumar P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces high production of nitric oxide in coordination with production of tumour necrosis factor-alpha in patients with fresh active tuberculosis but not in MDR tuberculosis // Immunol. Cell Biol. – 2004. – Vol. 82. – P. 377-382.
276. Shaul P. W., North A. I., Wu L. C. et al. Endothelial nitric oxide synthase in expressed in cultured human bronchiolar epithelium // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 94. – P. 2231-2236.
277. Shepherd V. L. The role of the respiratory burst of phagocytes in host defense // Semin. Res. Infect. – 1986. – Vol. 1, N 2. – P. 99-106.
278. Shiloh M. U., Nathan C. F. Reactive nitrogen intermediates and the pathogenesis of salmonella and mycobacteria // Cur. Opin. Microbiol. – 2000– Vol. 3. – P. 35-42.
279. Shinar E., Navok T., Chevion M. The analogous mechanisms of enzymatic inactivation induced by ascorbate and superoxide in the presens of copper // J. Biol. Chem. – 1983. – Vol. 258, N 24. – P. 1478-1483.
280. Sibelle Y., Naegel G. P., Merrill W. W. et al. Neutrophil chemotactic activity produced by normal and activated human bronchoalveolar lavage cells // J. Lab. Clin. Med. – 1987. – Vol. 110. – P. 624-633.
281. Simon R. H., Scoggin C. H., Patterson D. Hydrogen peroxide causes the fatal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals // J. Biol. Chem. – 1981. – Vol. 256. – P. 7181-7186.
282. Singh S., Evans T. W. Nitric oxide the biological mediator of the decade: fact or fiction? // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 699-707.
283. Smith L. L. The response of the lung to foreign compounds that produce free radicals // Ann. Rev. Physiol. – 1986. – Vol. 48. – P. 681-692.
284. Solbach W., Moll H., Kollinghoff M. Lymphocytes play the music but the macrophage calls the tune // Immunol. Today. – 1991. – Vol. 12, N 1. – P. 4-6.
285. Steele J., Flint K. C., Pozniac A. L. et al. Inhibition of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by murine peritoneal macrophages and human alveolar lavage cells: the effect of lymphokines and recombinant gamma interferon // Tub. – 1986. – Vol. 67, N 4. – P. 289-294.
286. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more // Ann. Rheumatic Dis. – 2005. – Vol. 64, N 4. – P. 24-28.
287. Stevens W. H. M., Juman M. D., Wattie J. et al. Allergen-induced oxygen radical release from bronchoalveolar lavage cells and airway hyperresponsiveness in dogs // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 151, N 5. – P. 1526-1531.
288. Stone J. R., Michael A. M. The ferrous heme of soluble guanylate cyclase: formation of hexacoordinate complexes with carbon monoxide and nitroso-methane // Biochemistry. – 1995. – Vol. 34, N 50. – P. 16397-16403.
289. Strans J., Muller-Querheim J., Steppling H. et al. Oxygen radical production of alveolar inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 141, N 1. – P. 124-128.
290. Suryakaz A. N., Ambekar J. G., Balan T. et al. Studies of lipid peroxide in chest diseases // J. Indian Med. Assoc. – 1983. – Vol. 81, N 11-12. – P. 193-194.
291. Takemure R., Werb Z. Secretory products of macrophages and their physiological functions // Am. J. Physiol. – 1984. – Vol. 246, N 1. – P. C1-C9.
292. Tate R. M., Vanbenthuyzen K. M., Shasby D. M. et al. Oxygen-radical mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs // Am. Rev. Respir. Dis. – 1982. – Vol. 126. – P. 802-806.
293. Tavis J. Oxidants and antioxidants in the lung // Am. Rev. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 136, N 4. – P. 773-774.
294. Turner S. W., Heaton T., Rowe J. et al. In vitro peripheral blood T-cell responses and exhaled nitric oxide measurements in atopic children with and without increased airway responsiveness // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S161.
295. Turrens J. F., Freeman B. A., Crapo J. D. Hyperoxia increases H_2O_2 release by lung mitochondria and micrisomes // Arch. Biochem. Biophys. – 1982. – Vol. 217. – P. 411-421.
296. Ulrichs T., Kosmiadiet G. A., Jurgal S. et al. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192, N 1. – P. 89-97.
297. Uy B., McGlashan S. R., Shaikh S. B. Measurement of reactive oxygen species in the culture media using acridan lumigen PS-3 Assay // J. Biomol. Tech. – 2011. – Vol. 22. – P. 95-107.
298. Vachier J., Damon M., Le Doncen Ch. et al. Increased oxygen species generation in blood monocytes of asthmatic patients // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146, N 5. – P. 1161-1166.
299. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2007. – Vol. 39, N 1. – P. 44-84.
300. Vallance P., Collier J. Fortmightly review biology and clinical relevance of nitric oxide // Brit. Med. J. – 1994. – Vol. 309. – P. 453-457.
301. Voskuil I. M., Bartek L. L., Visconti K. et al. The response of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive oxygen and nitrogen species // Front. Microbio. – 2011. – Vol. 2. – P. 105.
302. Walker L., Lowrie D. B. Killing of *Mycobacterium microti* by immunologically activated macrophages // Nature. – 1981. – Vol. 293 – P. 69-70.
303. Wallaert B., Lassalle Ph., Fortin F. et al. Superoxide anion generation by alveolar inflammatory cells in simple pneumoconiosis and in progressive massive fibrosis of nonsmoking

coal workers // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol. 141, N 1. – P. 129-133.

304. Wang C. H., Lin H. C., Liu C. Y. et al. Upregulation of inducible nitric oxide synthase and cytokine secretion in peripheral blood monocytes from pulmonary tuberculosis patients // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – Vol. 5. – P. 283-291.

305. Xie O. W., Cho H. Y., Calaycay J. et al. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages // Science (Wash D. C.) – 1992. – Vol. 256. – P. 225-228.

306. Yew W. W., Leung C. C. Update in tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – P. 479-485.

307. Zahr Th. C., Deretic V. Mini forum review: reactive nitrogen and oxygen intermediates and bactericidal defenses: unusual adaptation in *Mycobacterium tuberculosis* // Antioxidant Redox Sygnaling. – 2002. – Vol. 4, N 1. – P. 141-159.

308. Zaloudiková M. NADPH-oxidase and the reactive oxygen species production by macrophages // Cesk Fysiol. – 2012. – Vol. 61, N 2. – P. 51-56.

309. Zimmermann G., Fehreubach A., Rausch T. et al. Increased level of apoptosis of alveolar wall cells and concurrent airspace enlargement do not necessarily indicate emphysema // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. S252.

310. Zhy L., Gann C. S., Beckman A. Bactericidal activity of peroxynitrite // Arch. Biochem. Biophys. – 1992. – Vol. 298. – P. 452-457.

311. Zubaska K., Niemirowska H., Panahajba A., Skopinska E. Granulocyte chemiluminescence activity in tuberculosis (TB) contacts // Tuberc. Lung Dis. – 1995. – Vol. 76 (Suppl. 2). – P. 20.

312. Zubaska K., Panahajba A., Skopinska E. The influence of *M. tuberculosis* infection on chemiluminescence (CL) of human neutrophils // Tuberc. Lung. Dis. – 1996. – Vol. 77 (Suppl. 2). – P. 58.

313. Zuo L., Otenbaker N. P., Rose B. A. et al. Molecular mechanisms of reactive oxygen species-related pulmonary inflammation and asthma // Mol. Immunol. – 2013. – Vol. 56, N 1-2. – P. 57-63.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Абдуллаев Ризван Юсифович

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза РАМН»,

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий лабораторией биохимии,

ведущий научный сотрудник отдела

патанатомии и биохимии.

107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

Тел.: 8 (499) 748-30-23.

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Поступила 28.05.2014

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 614.2

ЦЕЛЕВЫЕ ИНДИКАТОРЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ ДО 2020 Г.

О. Б. НЕЧАЕВА, С. А. СТЕРЛИКОВ, Н. Б. ХУРИЕВА

THE TARGETS AND INDICATORS OF RUSSIA'S STATE PUBLIC HEALTH PROGRAM UP TO 2020

O. B. NECHAEVA, S. A. STERLIKOV, N. B. KHURIEVA

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

В результате изучения целевых индикаторов и показателей Программы развития здравоохранения до 2020 г. по противотуберкулезной помощи населению можно сделать вывод о возможности их выполнения в целом по Российской Федерации. Сложности выполнения индикаторов связаны: с низким уровнем организации выявления туберкулеза в ряде субъектов Российской Федерации; с продолжающимся развитием эпидемии ВИЧ-инфекции; с недостаточным развитием бактериологической диагностики лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам; с неравномерностью финансирования противотуберкулезных мероприятий по субъектам Российской Федерации – годовое финансовое обеспечение одного больного туберкулезом различается в 40 раз, в том числе на приобретение ПТП – в 63 раза. Без финансовой помощи со стороны федерального бюджета на приобретение противотуберкулезных препаратов резервного ряда и расходных материалов для микробиологических исследований диагностировать множественную лекарственную устойчивость и излечить больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя за счет средств субъектов Российской Федерации невозможно.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные организации, финансирование здравоохранения, множественная лекарственная устойчивость, ВИЧ-инфекция, Государственная программа развития здравоохранения России, целевые индикаторы, показатели.

Studying the targets and indicators of the Public Health Development Program up to 2020 concerning antituberculosis (anti-TB) care to the population may lead to the conclusion that they may be fulfilled in the Russian Federation as a whole. The difficulties in fulfilling the indicators are associated with the low level of tuberculosis detection in a number of subjects of the Russian Federation; the continuing development of the HIV epidemic; the inadequate development of bacteriological diagnosis of the drug sensitivity of the tuberculosis pathogen to anti-TB drugs; the nonuniform funding of anti-TB measures in the subjects of the Russian Federation – the annual financing per tuberculosis patient differs by 40 times, including that of the purchase of anti-TB drugs by 63 times. Having no federal financial assistance in purchasing reserve anti-TB drugs and consumables for microbiological tests, it is impossible to diagnose multidrug resistance and to cure patients with multidrug-resistant tuberculosis at the expense of the budgets of the Russian Federation's subjects.

Key words: tuberculosis, tuberculosis institutions, public health financing, multidrug resistance, HIV infection, Russia's state public health development program, targets, indicators.

Последние годы характеризуются постепенной стабилизацией эпидемической ситуации по туберкулезу в России [2]. Однако значения основных показателей существенно превышают те, которые были достигнуты в 50-80-е годы XX в. Стабилизация не носит устойчивого характера из-за распространения множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) и увеличения числа людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Несмотря на то что число туберкулезных стационарных и санаторных коек уменьшается, снижение заболеваемости и распространенности туберкулеза приводит к сокращению числа больных. Это снижение рассматривается как недостаточно эффективная работа койки. Одновременно развития

стационарзамещающих технологий в противотуберкулезных организациях системы здравоохранения не происходит.

По данным 2012 г. выявлены существенные различия финансирования противотуберкулезных мероприятий в различных субъектах Российской Федерации как по текущим расходам, включая приобретение медикаментов и продуктов питания для больных, так и по улучшению материально-технической базы противотуберкулезных организаций, преимущественно маломощных и не обладающих необходимыми для диагностики и лечения туберкулеза подразделениями [1].

Указом Президента России от 7 мая 2012 г. № 598 [5] Правительству Российской Федерации необходимо обеспечить снижение смертности от туберкулеза к 2018 г. до 11,8 на 100 тыс. населения.

На выполнение Указа было направлено распоряжение Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 2511-р [11], утвердившее Государственную программу развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 г. Большая часть целевых индикаторов и показателей, утвержденных в данном распоряжении, недостижимы и должны были быть скорректированы. Новые индикаторы и показатели Программы [8] утверждены постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294 (табл. 1). Большая часть индикаторов противотуберкулезной помощи населению приведена в постановлении в соответствии с потребностями и возможностями здравоохранения России.

Ведущим целевым индикатором по основному мероприятию 2.1 «Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным туберкулезом» является показатель «смертность от туберкулеза». Учитывая, что соотношение показателей «заболеваемость/смертность» не стоило сокращать, как это было сделано ранее, показатель прогнозируемой заболеваемости туберкулезом в 2015-2018 гг. стал больше, чем в 2013 г., и соответствует показателю смертности от туберкулеза. Показатель смертности от туберкулеза в 2015-2018 гг. выше, чем регистрируемый показатель в 2013 г. Таким образом,

в 2015-2018 гг. утверждены показатели заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза больше, чем те показатели, которые были зарегистрированы в 2013 г. Это обусловлено в том числе нюансами кодирования причин смерти при наличии сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» включена болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека ВИЧ – В20-24. При наличии поздних стадий ВИЧ-инфекции (4Б, 4В и 5) в случае смерти пациента при наличии туберкулеза (А15-А19) основной причиной смерти кодируется ВИЧ (В20-В24). При наличии бессимптомного инфекционного статуса, вызванного вирусом иммунодефицита человека (Z21), в случае смерти от туберкулеза основной причиной смерти кодируется туберкулез (А15-А19). Вследствие регистрации причины смерти В20-В24 при наличии поздних стадий ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом растет показатель смертности от ВИЧ-инфекции и сокращается показатель смертности от туберкулеза.

Среди постоянных жителей, вставших на учет, в 2013 г. 12,1% больных имели ВИЧ-инфекцию. Растет показатель заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди постоянного

Таблица 1

Целевые индикаторы Государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г.

Целевые индикаторы и показатели	2013 г.	Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 г. № 2511-р		Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 г. № 294		
		2015 г.	2020 г.	2015 г.	2018 г.	2020 г.
Основное мероприятие 2.1: Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным туберкулезом						
Смертность от туберкулеза (на 100 тыс. населения)	11,3	12,8	11,2	11,9	11,8	11,2
Заболеваемость туберкулезом (на 100 тыс. населения)	63,0	56,12	35,0	65,4	64,8	61,6
Соотношение показателей «заболеваемость/смертность»	5,6	4,4	3,1	5,5	5,5	5,5
Охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез (%)	65,8	73,88	81,08	68,4	70,9	72,5
Абациллирование контингентов больных туберкулезом (%)	43,2	52,5	75,0	44,4	45,4	46,2
Доля контингентов ФСИН среди впервые зарегистрированных больных туберкулезом (%)	10,2	–	–	9,8	9,2	8,8
Основное мероприятие 2.2: Совершенствование оказания медицинской помощи лицам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и С (в части ВИЧ)						
Доля лиц, инфицированных ВИЧ, состоящих на диспансерном учете, от числа выявленных (%)	69,7	–	–	72,2	74,8	75,2
Доля лиц, инфицированных ВИЧ, получающих АРВТ, от числа лиц, состоящих на диспансерном учете (%)	30,6	–	–	29,3	29,7	29,8
Доля контингентов ФСИН среди впервые зарегистрированных лиц с ВИЧ (%)	10,9	–	–	12,5	11,8	11,3
Охват пар мать – дитя химиопрофилактикой ВИЧ в соответствии с действующими стандартами (%)	85,1	96,5	99,0	85,5	85,8	85,9
Ожидаемая продолжительность жизни лиц с ВИЧ, получающих АРВТ в соответствии с действующими стандартами (лет)	–	62,2	65,7	–	–	–

населения России: 2009 г. – 4,4; 2012 г. – 5,9; 2013 г. – 6,5 на 100 тыс. населения.

Максимальный показатель заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди постоянного населения в 2013 г. отмечался в Уральском (14,9 на 100 тыс. населения), Сибирском (13,6) и Приволжском (7,3) федеральных округах (ФО), из субъектов Российской Федерации – в Иркутской (27,0), Кемеровской (21,8), Ленинградской (14,8), Оренбургской (16,8), Самарской (17,6), Свердловской (20,1), Тюменской (19,8) и Ульяновской (14,6) областях, а также в Алтайском крае (16,7).

Среди состоящих на окончание 2013 г. больных туберкулезом больше всего пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Свердловской (2 467 человек), Иркутской (2 089 человек), Кемеровской (1 336 человек), Московской (1 109 человек), Новосибирской (811 человек), Оренбургской (890 человек), Самарской (1 043 человека) и Челябинской (840 человек) областях, городах Москве (828 человек) и Санкт-Петербурге (931 человек), Алтайском (958 человек) и Пермском краях (711 человек). В этих 12 субъектах РФ состоит на учете 14 013 больных с сочетанной патологией – 62,1% от всех больных, зарегистрированных в России (22 576 человек). В данных субъектах Российской Федерации влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу будет нарастать, если не будут проводиться в должном объеме профилактические мероприятия.

Среди состоявших на учете умерших от туберкулеза сокращается число больных, которые имели ВИЧ-инфекцию: 2009 г. – 1 148 человек, 2012 г. – 1 152 человека, 2013 г. – 918 человек. Одновременно растет число больных туберкулезом, которые имели ВИЧ-инфекцию и умерли от других причин: 2009 г. – 2 562 человека, 2012 г. – 4 140 человек, 2013 год – 4 917 человек.

Всего от ВИЧ-инфекции в стадиях 4Б, 4В и 5 умерли больные, имевшие микобактериальную инфекцию: 2009 г. – 3 069 человек, 2012 г. – 4 290, 2013 г. – 5 841.

Если суммировать число умерших от туберкулеза (Росстат) и умерших от ВИЧ-инфекции в стадиях 4Б, 4В и 5 при наличии микобактериальной инфекции (форма № 61 – сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией), а затем пересчитать полученные данные на 100 тыс. населения, то получится, что с 2005 по 2012 г. отмечалось ежегодное снижение данного показателя (с 23,4 до 15,5 на 100 тыс. населения). В 2013 г. показатель практически не изменился (15,4), а в последующем он может нарастать в связи с ростом числа и доли больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

Снижение показателя смертности от туберкулеза в России в 2013 г. произошло преимущественно за счет увеличения регистрации смертности от ВИЧ-инфекции больных туберкулезом. Число умер-

ших от туберкулеза сократилось на 1 776 человек (соответственно 17 966 и 16 190 умерших от туберкулеза в 2012 и 2013 г.), а число больных туберкулезом, умерших от ВИЧ-инфекции, выросло на 1 551 человека (соответственно 4 290 и 5 841 человек).

Выполнение индикаторов и показателей по совершенствованию противотуберкулезной помощи населению зависит и от выполнения основного мероприятия 2.2 «Совершенствование оказания медицинской помощи лицам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и С (в части ВИЧ)» (табл. 1). Важным является полноценное обеспечение антиретровирусными препаратами пациентов с ВИЧ в поздних стадиях, а также проведение химиопрофилактики ВИЧ у детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией. Предполагается, что как и в 2013 г., 30% пациентов с ВИЧ будут получать антиретровирусную терапию.

Для химиопрофилактики туберкулеза у лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции в 2013 г. были закуплены ПТП основного ряда на сумму 25,8 млн руб. (данные представлены субъектами России как ориентировочные), что составило 3,4% от стоимости всех приобретенных ПТП основного ряда.

Следует отметить, что химиопрофилактика туберкулеза проводится далеко не во всех показанных случаях. Так, среди впервые вставших на учет больных ВИЧ-инфекцией в 2013 г. ее проводят только в 6,6% случаев (2007 г. – 2,3%; 2012 г. – 4,9%), у больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете, – в 4,8% случаев (2007 г. – 2,2%; 2012 г. – 4,6%). Лица с ВИЧ 4Б, 4В и 5 стадий, которые в обязательном порядке подлежат проведению химиопрофилактики туберкулеза, составляют 14,5% от состоявших на учете в центрах СПИДа пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Выросла доля детей, родившихся от матерей, имевших ВИЧ-инфекцию, от числа детей, родившихся живыми в роддомах России. В 2007 г. доля таких детей составила 0,5%, в 2011–2012 гг. – 0,7%, в 2013 г. – 0,8%. На окончание 2013 г. у матерей с ВИЧ-инфекцией родилось 111 660 детей, в том числе в текущем году – 14 420 детей.

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям [9] детям, рожденным матерями с ВИЧ-инфекцией, получавшим трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), в родильном доме проводится щадящая первичная иммунизация, если у них молекулярными методами не обнаружены нуклеиновые кислоты ВИЧ.

Трехэтапная химиопрофилактика антиретровирусными препаратами в 2013 г. проведена у 85,1% детей, рожденных матерями с ВИЧ-инфек-

цией. Для сравнения: в 2007 г. такая профилактика проведена в 79,9% случаев, в 2012 г. – 85,5%). Доля детей, привитых против туберкулеза в роддомах, ежегодно снижается – с 89,1% в 2005 г. до 86,2% в 2013 г. Имеются основания полагать, что детей, родившихся от матерей с ВИЧ, по-прежнему в роддомах преимущественно не прививают, соответственно, в перспективе возможен рост заболеваемости туберкулезом среди не привитого БЦЖ детского населения.

В 2013 г. из числа детей от 0 до 14 лет, живущих с ВИЧ, было выявлено 53 случая заболевания туберкулезом. Всего же на окончание 2013 г. было 110 детей этой возрастной группы с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В целом за 2009-2013 гг. заболело туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции 233 ребенка в возрасте 0-14 лет и 20 подростков в возрасте 15-17 лет.

Дальнейший рост регистрируемой заболеваемости ВИЧ-инфекцией и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции будет создавать условия для роста заболеваемости туберкулезом, если ситуация не изменится. В настоящее время профилактические мероприятия включают обследование на туберкулез 2 раза в год и проведение химиопрофилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ в поздних стадиях. Одновременный прием ПТП и антиретровирусных препаратов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции способствует стабилизации показателя летальности среди больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Показатель регистрируемой заболеваемости туберкулезом в значительной степени зависит от *охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез*. В последние годы существенно обновился парк флюорографических установок. Флюорографические исследования выполняются преимущественно на цифровых установках (2005 г. – 18,9%, 2013 г. – 78,6%) флюорографами, работающими менее 10 лет (2005 г. – 38,3%, 2013 г. – 79,5%). Однако в субъектах РФ проходят обследование в основном одни и те же контингенты – работающие, учащиеся, студенты, которых проще привлечь на осмотры. С группами риска по заболеваемости туберкулезом врачи первичного звена работают недостаточно.

Максимальный охват населения России профилактическими осмотрами на туберкулез (75,4-75,3%) отмечался в 1985-1986 гг., что позволяло выявлять при осмотрах более 1/3 больных (1986 г. – 65,5%). Целевой индикатор в Программе развития здравоохранения на 2020 г. составляет 72,5%. Достижение данного целевого показателя позволит выявлять туберкулез преимущественно на ранних стадиях, в том случае если группы риска будут осматриваться так, как предусмотрено в федеральных нормативных документах [4].

Низкий охват населения флюорографией органов грудной клетки имеет место в Архангельской (43,3%

от взрослых и подростков), Владимирской (37,7%), Калужской (39,1%), Ленинградской (37,5%), Московской (31,1%), Мурманской (44,0%), Псковской (43,9%), Томской (40,9%), Тульской (39,8%) областях, г. Санкт-Петербурге (39,5%), Камчатском (38,7%) и Приморском (43,8%) краях, республиках Кабардино-Балкарской (38,0%), Карелия (36,9%) и Чеченской (24,9%). Из федеральных округов – в Центральном (54,3%) и Северо-Западном (44,9%).

С ростом охвата населения профилактическими флюорографическими осмотрами сокращается выявляемость туберкулеза – с 0,86 на 1 тыс. осмотренных в 2007-2008 гг. до 0,56 на 1 тыс. осмотренных в 2013 г. Число больных туберкулезом, выявленных при флюорографических обследованиях, сократилось с 55 161 в 2008 г. до 39 758 в 2013 г., то есть на 15 403 человека (на 27,9%). Доля впервые выявленных больных туберкулезом, у которых заболевание было обнаружено при профилактических осмотрах начиная с 2009 г., практически не изменилась, находясь в пределах 61,5-59,9%. В 2013 г. этот показатель составил 60,3%.

В 2013 г. у впервые выявленных среди постоянного населения России больных туберкулезом легких более чем в половине случаев отмечали деструкцию легочной ткани в Архангельской, Волгоградской, Вологодской, Курской, Магаданской, Мурманской, Нижегородской, Псковской, Сахалинской и Смоленской областях, в республиках Адыгея, Алтай, Бурятия, Дагестан, Карелия, Коми и Тыва, в Кабардино-Балкарской, Карачаево-Черкесской, Удмуртской и Чеченской республиках, в Ненецком и Чукотском автономных округах, в Алтайском, Камчатском и Краснодарском краях. В ряде этих субъектов отмечается недостаточный охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез и практически во всех страдает качество проводимых осмотров.

В вышеуказанных субъектах России показатель заболеваемости может быть занижен вследствие недостаточного выявления больных, соответственно в случае повышения охвата и качества профилактических осмотров на туберкулез в первые годы можно ожидать рост показателя заболеваемости туберкулезом.

Несмотря на то что охват обследованиями на туберкулез среди пациентов с ВИЧ, состоящих на учете, растет, (2007 г. – 54,6%, 2012 г. – 79,4%, 2013 г. – 81,2%) порядок и сроки проведения профилактических медицинских осмотров населения в целях выявления туберкулеза (2 раза в год) не выполняются [4].

В 2013 г. при проведении осмотров лучевой метод использован у 80,8% больных ВИЧ-инфекцией (2007 г. – 49,2%, 2012 г. – 79,0%), метод микроскопии мазка – у 11,9% (2007 г. – 6,3%, 2012 г. – 10,7%), культуральный метод – у 5,0% (2007 г. – 3,3%, 2012 г. – 4,3%), морфологический метод – у 0,9% (2007 г. – 0,4%, 2012 г. – 0,7%).

К моменту подачи экстренного извещения, на основании которого составляется форма № 8 Федерального статистического наблюдения у большинства впервые зарегистрированных больных туберкулезом легких бактериовыделение не подтверждено культуральным методом: в 2005 г. – в 15,2% случаев, в 2012 г. – в 22,9%, в 2013 г. – в 24,5% случаев. Таким образом, в большинстве случаев лечение туберкулеза начинается без информации о лекарственной чувствительности МБТ к ПТП.

Культуральное подтверждение диагноза туберкулеза отмечено у 46,9% впервые выявленных больных гражданского сектора здравоохранения (форма 7-ТБ). При этом максимальные показатели отмечены в республиках: Чечня (97,6%), Чувашия (75,3%), Марий Эл (73,6%), Орловской (72,3%) и Ивановской (71,6%) областях. Подтверждение диагноза туберкулеза с МЛУ МБТ к ПТП (МЛУ-ТБ) получено у 9,0% впервые выявленных больных туберкулезом легких. Первичная МЛУ МБТ составила 21,1%.

Число очагов с бактериовыделением существенно сократилось. Из числа постоянных жителей России, заболевших туберкулезом, на окончание 2005 г. выделяли МБТ 123 319 человек, 2012 г. – 93 370 человек, 2013 г. – 87 459 человек, при этом один из основных индикаторов Программы – *«абациллирование контингентов больных туберкулезом»* – также последние годы существенно не увеличивается: 2010 г. – 40,8%; 2013 г. – 43,2%.

В 2013 г. к 12 месяцам лечения полости распада закрылись у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в 2005 г. – в 37,2%, в 2012 г. – в 61,5%. Одновременно в 2013 г. отмечено прекращение бактериовыделения у 69,6% больных, в 2009 г. – у 65,4%, в 2012 г. – у 70,1%. Результаты лечения больных с рецидивом туберкулеза улучшаются, но меньшими темпами, чем у впервые выявленных больных туберкулезом. В 2013 г. к 12 месяцам лечения полости распада закрылись у 41,0% больных с рецидивом туберкулеза: в 2005 г. – у 21,5%, в 2012 г. – у 41,7%. Соответственно, бактериовыделение прекратилось у 47,4% пациентов. В 2009 г. этот показатель составлял 43,5%, в 2012 г. – 48,6%.

Существенной динамики показателей излечения туберкулеза в 2010-2013 гг. не происходило. Это свидетельствует о том, что достигнут максимально возможный эффект от улучшения лекарственного обеспечения. Дальнейшее повышение эффективности лечения возможно только при внедрении новых организационных мероприятий (стандартизация оказания медицинской помощи, развертывание стационарзамещающих технологий, специализированных отделений, усиление контроля химиотерапии и т. д.). При сохранении существующих стереотипов работы выполнить индикаторы Программы даже после их существенной корректировки будет сложно.

С недостатками организации лечения туберкулеза связан рост доли пациентов с туберкулезом

с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ – до 40%. При этом в 2013 г. отмечается стабилизация распространенности МЛУ-ТБ среди контингентов, состоящих на учете на окончание года: 24,3 на 100 тыс. населения в 2012 г. и 24,2 на 100 тыс. населения в 2013 г.

Высока доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской (51,5%), Воронежской (52,8%), Калужской (64,2%), Ленинградской (50,4%), Мурманской (51,4%), Нижегородской (56,0%), Новгородской (57,2%), Новосибирской (53,1%), Пензенской (51,8%), Псковской (64,3%) и Томской (50,6%) областях, республиках Алтай (72,5%), Тыва (58,6%) и Хакасия (52,7%), Ямало-Ненецком автономном округе (52,4%).

Среди впервые выявленных доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ в 2009-2013 гг. стабилизировалась на уровне 4,0-4,1 на 100 тыс. населения, при туберкулезе органов дыхания среди бактериовыделителей она увеличилась до 17,4%.

Число и доля впервые выявленных больных туберкулезом в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) ежегодно снижаются: в 2005 г. они составляли 12,5% от всех заболевших, в 2013 г. – 10,2%. Лишь в отдельных субъектах Российской Федерации сохраняется существенный вклад ФСИН в показатель заболеваемости – во Владимирской области (31,2%), республиках Коми (23,0%) и Мордовия (29,8%). К 2020 г. вклад ФСИН в показатель заболеваемости предполагается сократить до 8,8%.

Величина целевых индикаторов Государственной программы развития здравоохранения России существенно варьирует по отдельным субъектам Федерации даже внутри одного федерального округа (табл. 2). В постановлении Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294 представлены показатели, которые необходимо достигнуть к 2020 г., по всем субъектам России – заболеваемость туберкулезом и смертность от туберкулеза. При формировании индикаторов учитывали мнение представителей субъектов России, но в последующем они будут скорректированы в зависимости от многих параметров, в том числе от уровня ВИЧ-инфекции, наличия мест лишения свободы, уровня МЛУ-ТБ. Многие субъекты Российской Федерации представили невыполнимые значения показателя заболеваемости туберкулезом к 2020 г.

Возможность достижения индикаторов и показателей Программы в значительной степени зависит от уровня развития противотуберкулезных организаций. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 22.10.2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 г. и на плановый период 2014 и 2015 г.» [3] туберкулез пока не будет финансироваться из средств фонда обязательного медицинского страхования.

Таблица 2

**Индикаторы Программы, утвержденные постановлением Правительства Российской Федерации
от 15 апреля 2014 г. № 294, за 2012-2013 гг.**

Федеральные округа (ФО) и отдельные субъекты Российской Федерации	Заболеваемость (на 100 тыс. населения)		Смертность (на 100 тыс. населения)		Охват профи- лактическими осмотрами (%)		Абациллирование контингентов (%)		ФСИН среди впервые зарегист- рированных (%)	
	2012 год	2013 год	2012 год	2013 год	2012 год	2013 год	2012 год	2013 год	2012 год	2013 год
Россия	68,1	63,0	12,5	11,3	65,7	65,8	42,5	43,2	10,4	10,2
Центральный ФО	47,8	41,4	7,1	6,1	61,6	62,1	48,9	51,4	8,0	8,3
Белгородская обл.	39,1	29,3	1,9	1,9	75,4	63,9	63,1	70,6	7,3	9,1
Московская обл.	43,1	37,0	7,8	6,8	43,2	42,3	36,9	37,8	2,8	2,5
Смоленская обл.	74,8	71,6	20,6	15,3	76,7	76,4	29,2	29,5	7,4	6,8
г. Москва	40,1	31,8	3,4	3,3	61,5	64,7	59,1	62,3	3,0	3,6
Северо-Западный ФО	52,0	47,4	9,0	7,8	54,5	53,0	47,8	50,9	11,8	11,9
Архангельская обл.	43,0	40,3	6,7	5,7	48,4	46,8	106,0	100,2	14,0	12,5
Ленинградская обл.	63,9	56,6	12,5	11,4	48,1	46,4	47,5	45,9	11,0	9,8
г. Санкт-Петербург	45,2	40,6	7,3	6,7	47,6	47,3	49,0	51,8	10,3	9,7
Южный ФО	70,3	62,7	15,7	14,1	71,7	71,3	43,9	45,0	11,4	9,7
Краснодарский край	63,2	55,0	10,4	8,7	77,7	79,1	45,2	45,3	11,5	9,5
Астраханская обл.	105,6	98,0	25,3	21,5	60,6	66,6	45,5	53,3	12,1	9,4
Волгоградская обл.	86,5	79,4	14,8	13,4	73,8	64,4	48,9	50,4	10,8	10,7
Северо-Кавказский ФО	44,6	42,7	7,0	6,7	65,4	64,8	41,5	39,1	6,4	5,8
Республика Дагестан	40,7	36,8	5,6	5,5	78,3	74,7	48,7	42,0	1,9	2,0
Республика Ингушетия	59,4	49,8	7,8	7,8	72,4	58,0	39,0	42,7	0,4	0,4
Приволжский ФО	62,7	61,3	10,9	10,1	68,9	68,4	42,6	42,9	12,5	12,4
Пермский край	81,6	80,2	17,5	15,1	69,1	68,8	46,8	46,4	14,4	13,6
Оренбургская обл.	88,0	89,3	15,1	15,3	72,4	71,9	35,4	39,5	13,9	15,0
Самарская обл.	83,7	95,6	15,5	14,0	76,5	79,4	41,4	39,9	14,9	13,5
Уральский ФО	86,6	77,1	15,8	14,5	70,0	70,9	42,2	42,6	11,2	10,8
Курганская обл.	125,6	95,0	32,5	31,4	75,4	78,1	45,3	41,0	16,7	12,5
Ханты-Мансийский АО	68,4	58,7	6,7	6,3	76,7	75,9	39,2	47,5	7,4	7,5
Сибирский ФО	109,5	104,7	23,7	21,7	69,4	70,5	38,2	38,3	9,8	10,3
Республика Тыва	205,2	186,1	58,7	59,5	87,5	92,9	22,2	26,0	12,7	10,9
Забайкальский край	88,1	80,6	16,4	14,1	81,5	80,6	61,2	67,5	13,1	10,8
Томская обл.	62,5	67,2	5,8	5,7	50,6	50,4	64,5	56,5	10,0	11,6
Дальневосточный ФО	122,4	115,5	22,5	19,2	66,2	67,0	36,8	37,7	11,5	9,8
Республика Саха (Якутия)	81,5	78,9	8,1	6,6	74,2	78,9	45,0	46,4	13,1	11,1
Магаданская обл.	72,3	69,4	7,8	9,3	63,8	70,4	42,5	31,3	10,8	7,6
Крымский ФО										
Республика Крым	76,6	76,3	16,0	13,8	—	—	—	—	—	—
г. Севастополь	61,7	59,5	13,7	12,3	—	—	—	—	—	—

Ранее численность туберкулезных коек почти не приводилась к потребности в них при наличии необоснованно завышенных нормативов на 2013 г. и на плановый период 2014 и 2015 г. [6]. При наличии на 31 декабря 2012 г. 73 032 туберкулезных стационарных коек норматив составлял 100 549 коек. При этом койка работала существенно меньше нормативных 338 дней в году.

Ситуация изменилась в 2013 г. [7], когда были утверждены новые нормативы на 2014 г. и на плановый период 2015 и 2016 г. (табл. 3). На 31 декабря 2013 г. в России было 67 844 туберкулезные стационарные койки. Необходимо сократить (или перепрофилировать в места дневного стационара при туберкулезных поликлиниках) 3 063 койки, что составляет 4,5%. При этом при новых норма-

тивах число больных туберкулезом на одну стационарную туберкулезную койку не только не увеличилось, а даже сократилось – с 3,2 до 3,1.

Был увеличен норматив средней длительности госпитализации на туберкулезной койке – с 91,2 до 93,8 дня, что было обусловлено ростом доли и числа пациентов с МЛУ-ТБ, длительность лечения которых в стационаре должна быть дольше, чем больных туберкулезом без МЛУ МБТ. Кроме того, в настоящее время наблюдается избыточная госпитализация больных в туберкулезные стационары, что является нарушением порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом [10]. Часть пациентов должна лечиться в условиях дневного стационара при туберкулезных поликлиниках, а не в туберкулезных круглосуточных стационарах, как это происходит в настоящее время.

При нормативной работе койки 338 дней в году норматив оборота туберкулезной койки составляет 3,6.

В структуре лиц, состоявших на окончание 2013 г. на диспансерном учете по поводу различных проявлений туберкулезной инфекции, больные туберкулезом составляли только 14,6% (в том числе впервые выявленные больные и больные с рецидивом туберкулеза – 5,8%, бактериовыделители – 6,0%, больные МЛУ-ТБ – 2,4%). Остальные пациенты – это лица из групп риска по туберкулезу: неактивный туберкулез – 15,6%; лица из контакта с больными туберкулезом – 37,8%; инфицированные МБТ – 26,6%; нуждающиеся в уточнении диагноза туберкулеза – 5,4%. На 1 занятую должность врача-фтизиатра участкового приходится в среднем 30 больных туберкулезом, в том числе 5 имеют МЛУ-ТБ, а по всем группам учета – 205 человек.

Возможности интенсивно и качественно работать с больным активным туберкулезом, в том числе с МЛУ-ТБ и при сочетании с ВИЧ-инфекцией, у службы есть. Туберкулезная стационарная койка для взрослых в 2013 г. работала всего 316,2 дня, для детей – 315,1 дня. Средняя длительность госпитализации составила 87,7 дня на туберкулезной стационарной койке для взрослых и 94,7 – на койке для детей. При туберкулезе органов дыхания длительность госпитализации составляла: взрослых – 98,4 дня; детей – 138,2 дня. Оборот туберкулезной

койки для взрослых составил 3,6, туберкулезной койки для детей – 3,3.

Следует констатировать, что медицинские организации, оказывающие противотуберкулезную помощь населению, по-прежнему преимущественно маломощные и имеют плохое оснащение. В противотуберкулезных диспансерах для диагностики имеются бактериологические лаборатории (в 46,4% случаев), биохимические лаборатории (в 6,8%), кабинеты функциональной диагностики и ЭКГ (в 64,3%), кабинеты ультразвуковой диагностики (в 46,0%), кабинеты эндоскопии (в 37,9%), флюорографические кабинеты (в 44,7%). Цитологических (3,8%) и серологических (5,1%) лабораторий практически нет, так же как и патолого-анатомических отделений (4,7%). Физиотерапевтические кабинеты в диспансерах есть в 65,1% случаев. Редко имеются аптеки (23,4%) и АСУ (7,2%). Рентгеновские отделения/кабинеты функционируют в большинстве диспансеров (96,6%) и клиничко-диагностических лабораториях (94,0%). В то же время следует отметить, что не ясно, каким образом противотуберкулезные диспансеры, не имеющие даже рентгеновского кабинета и клиничко-диагностической лаборатории, получили лицензию для осуществления стационарного лечения больных туберкулезом.

Всего в 2013 г. работала 331 бактериологическая лаборатория, 219 из них (66,2%) выполняли тесты на лекарственную чувствительность МБТ к ПТП. Остальные лаборатории работали как посевные пункты – применялся бактериологический (культуральный) метод выявления МБТ (посев патологического материала) с передачей материала, в котором определялись колонии МБТ, в другие лаборатории для определения лекарственной чувствительности.

На окончание 2013 г. использовалось 79 бактериологических анализаторов (Bactec). Люминесцентная микроскопия проводилась в 273 лабораториях, выполняющих микроскопию мокроты. Системой GeneXpert DX с картриджами Xpert MTB для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis* и локусов устойчивости к рифампицину были оснащены 73 лаборатории. Молекулярно-генетический анализ

Таблица 3

Нормативы стационарных туберкулезных коек

Число госпитализаций на 1 000 населения	Число койко-дней на 1 000 населения			Средняя длительность госпитализации (дни)	Оборот койки	Число коек (работа койки 338 дней)	
	всего	для взрослых	для детей			норматив	наличие
Письмо Минздрава России от 25 декабря 2012 г. № 11-9/10/2-5718: нормативы на 2013 г. и на плановый период 2014 и 2015 г.							
2,6	237,12	213,7	23,42	91,2	3,7	100 549	73 032
Письмо Минздрава России от 8 ноября 2013 г. № 11-9/10/2-8309: нормативы на 2014 г. и на плановый период 2015 и 2016 г.							
1,6	150,08	135,25	14,83	93,8	3,6	64 781	67 844

(ПЦР) осуществлялся в 42 медицинских организациях, биочипы были в 14 лабораториях, LiPA – в 6 лабораториях.

Следует отметить недостаточную доступность тестирования лекарственной чувствительности МБТ к ПТП резервного ряда. Тестирование лекарственной устойчивости к офлоксацину и канамицину было доступно в 77 субъектах Федерации, капреомицину и этионамиду – в 70, циклосерину – в 67, ПАСК – в 63, амикацину – в 28, хинолонам III и IV поколений – в 2-3 субъектах России.

В рамках мероприятий в 2013 г. было запланировано финансирование из федерального бюджета в размере 5 046 021,5 тыс. руб. следующих мероприятий:

- предоставление иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации на финансовое обеспечение закупок антибактериальных лекарственных препаратов и ПТП (резервного ряда), применяемых при лечении больных туберкулезом с МЛУ, и диагностических средств для выявления, определения чувствительности МБТ и мониторинга лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в размере 3 400 021,5 тыс. руб.;

- предоставление субсидий из федерального бюджета федеральным бюджетным учреждениям, находящимся в ведении Минздрава России и Российской академии медицинских наук, на финансовое обеспечение реализации мероприятий в размере 466 000,0 тыс. руб.;

- перечисление бюджету ФСИН России на финансовое обеспечение реализации мероприятий (на финансовое обеспечение закупок антибактериальных и ПТП, применяемых при лечении больных туберкулезом, для федеральных государственных учреждений, оказывающих медицинскую помощь, подведомственных Федеральной службе исполнения наказаний) в размере 80 000,0 тыс. руб.;

- предоставление субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации на софинансирование расходных обязательств субъектов Российской Федерации, связанных с реализацией мероприятий в размере 1 000 000,0 тыс. руб.

Следует отметить, что в 2013 г. на софинансирование мероприятий из федерального бюджета в бюджеты 10 субъектов Российской Федерации были перечислены остатки средств неизрасходованных субсидий, выделенных субъектам Российской Федерации в 2011 и 2012 г. Субъектам было возвращено 114 920,95 тыс. руб.

Общее финансирование противотуберкулезных мероприятий в 2013 г. составило 67 846,047 млн руб., в том числе:

- федеральный бюджет – 10 201,363 млн руб. (15,0%), бюджет субъектов Российской Федерации – 48 546,043 млн руб. (71,6%), муниципаль-

ный бюджет – 522,643 млн руб. (0,8%), средства ФОМС – 2 854,173 млн руб. (4,2%);

- финансирование противотуберкулезных учреждений – 54 931,462 млн руб., прочих организаций здравоохранения – 12 914,585 млн руб.;

- финансирование закупок ПТП – 3 676,879 млн руб., в том числе основных – 765,612 млн руб. (20,8%) и резервных – 2 911,267 млн руб. (79,2%), аллергена туберкулезного очищенного (в стандартном разведении или сухой) и аллергена туберкулезного рекомбинантного – 922,848 млн руб., вакцины БЦЖ – 39,406 млн руб.;

- финансирование поставок расходных материалов для исследования мазков мокроты, культуры, тестов на лекарственную чувствительность МБТ, включая молекулярно-генетические методы, – 875,309 млн руб.;

- финансирование приобретения оборудования – 3 168,330 млн руб., в том числе для проведения микробиологических исследований, включая молекулярно-генетические методы, – 429,582 млн руб. (13,6%);

- финансирование социальной поддержки больных туберкулезом – 327,149 млн руб., в том числе приобретения продуктовых наборов – 126,325 млн руб. (38,6%), приобретения жилья – 188,968 млн руб. (57,8%).

Обеспеченность медицинских организаций субъектов Российской Федерации ПТП основного ряда зафиксирована на окончание 2013 г. на уровне 88,0%, а ПТП резервного ряда – на уровне 81,0%. Полная обеспеченность ПТП основного ряда зафиксирована в 51 субъекте Российской Федерации, а полная обеспеченность резервными ПТП – в 42 субъектах.

В 2013 г. финансирование противотуберкулезных мероприятий на одного жителя России составило 473,30 руб. (табл. 4). Большая часть средств (81%) – это финансирование противотуберкулезных организаций. Туберкулезные койки и кабинеты есть также в учреждениях общей лечебной сети, которые выполняют основную функцию по выявлению и профилактике туберкулеза.

Затраты на одну койку (стационарную и реабилитационную) в противотуберкулезных организациях существенно отличаются по федеральным округам и субъектам Российской Федерации. Самая дорогая койка в Дальневосточном ФО (996,8 тыс. руб.) и Центральном ФО (824,4 тыс. руб.), самая дешевая – в Северо-Кавказском ФО (468,4 тыс. руб.). Из субъектов Российской Федерации самые дорогие койки (более 1 500 тыс. руб.) в г. Москве, Ненецком и Ямало-Ненецком автономных округах, Чеченской Республике, Камчатском крае. Самые дешевые койки (менее 300 тыс. руб.) в Новгородской области, республиках Дагестан, Кабардино-Балкарская и Марий Эл, Забайкальском крае.

Финансовое обеспечение диспансерного наблюдения и лечения одного больного туберкулезом

Финансирование противотуберкулезных мероприятий в 2013 г.

Федеральные округа (ФО) и отдельные субъекты Российской Федерации	Всего на 1 жителя (руб.)	Противотуберкулезные организации				Бюджет субъекта РФ		Закуп ПТП	
		% от всего	на 1 жителя (руб.)	на 1 койку (тыс. руб.)	на 1 больного (тыс. руб.)	% от всего	на 1 жителя (руб.)	% от всего	на 1 больного (тыс. руб.)
Россия	473,30	81,0	383,21	678,63	259,23	71,6	338,66	5,4	17,35
Центральный ФО	394,07	88,3	347,88	824,38	419,67	91,1	358,85	3,5	16,70
Белгородская обл.	214,57	83,6	179,39	460,72	429,91	86,5	185,56	2,5	13,02
Московская обл.	341,47	85,4	291,73	943,19	267,03	94,5	322,63	1,9	5,85
Смоленская обл.	302,87	83,3	252,35	487,31	139,43	92,1	278,89	9,2	15,33
г. Москва	546,93	97,9	535,55	1 562,12	1 157,22	99,8	545,75	3,0	35,85
Северо-Западный ФО	391,19	80,4	314,47	638,33	334,25	80,2	313,74	5,4	22,56
Архангельская обл.	175,14	91,9	160,97	691,27	379,36	90,4	158,32	3,7	15,43
Ленинградская обл.	316,25	69,6	220,19	435,69	188,83	74,7	236,25	14,3	38,66
г. Санкт-Петербург	485,42	80,4	390,49	809,64	485,63	87,8	426,21	3,1	18,84
Южный ФО	407,11	83,6	340,41	558,85	189,33	79,7	324,62	4,8	10,98
Краснодарский край	436,65	80,9	353,42	622,94	267,96	82,2	359,06	2,6	8,68
Астраханская обл.	496,78	82,5	409,84	593,59	169,80	67,5	335,28	7,3	15,10
Волгоградская обл.	238,16	84,5	201,14	329,65	95,91	87,5	208,46	2,2	2,54
Северо-Кавказский ФО	261,03	80,3	209,69	468,41	141,80	79,0	206,12	9,1	16,13
Республика Дагестан	172,70	80,5	139,00	290,43	121,77	79,4	137,16	13,8	20,83
Ингушетия	359,42	94,7	340,38	792,30	212,92	88,7	318,79	9,0	20,31
Приволжский ФО	366,27	76,2	279,12	548,04	202,78	65,4	239,58	6,5	17,42
Пермский край	346,48	79,6	275,66	413,09	148,78	82,6	286,24	4,4	8,18
Оренбургская обл.	445,39	83,2	370,58	551,78	185,34	79,1	352,11	5,8	12,95
Самарская обл.	423,08	77,5	327,95	820,08	186,61	69,8	295,25	13,1	31,55
Уральский ФО	633,30	71,7	453,97	763,14	244,95	64,7	409,67	4,3	14,74
Курганская обл.	653,72	89,0	581,90	621,00	233,33	60,4	394,66	6,1	15,98
Ханты-Мансийский АО	1 116,63	58,7	655,44	1 483,23	482,24	56,6	631,72	3,0	25,04
Сибирский ФО	468,23	76,9	359,85	534,46	146,74	74,9	350,59	9,9	18,82
Республика Тыва	1 285,32	98,6	1 266,96	608,89	189,56	85,9	1 103,87	4,0	7,70
Забайкальский край	124,64	69,6	86,72	208,73	54,02	85,2	106,22	6,8	5,28
Томская обл.	534,28	90,4	483,00	977,25	553,32	79,0	421,95	5,1	31,48
Дальневосточный ФО	1 082,71	73,6	796,96	996,83	294,32	73,7	798,42	5,3	21,25
Республика Саха (Якутия)	1 647,42	90,4	1 490,01	1 441,12	871,37	90,5	1 490,60	2,4	22,68
Магаданская обл.	2 586,20	90,2	2 332,55	987,17	1 326,05	94,5	2 444,77	2,0	29,21

самое большое в Центральном ФО (419,7 тыс. руб.), а самое маленькое – в Северо-Кавказском ФО (141,8 тыс. руб.) и Сибирском ФО (146,7 тыс. руб.). Более миллиона рублей затрачено в г. Москве, Ненецком автономном округе и Магаданской области. Менее 150 тыс. руб. – в Волгоградской, Иркутской, Курской, Новосибирской, Смоленской областях, в республиках Алтай, Дагестан, Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Карелия, Марий Эл, Северная Осетия – Алания, Чеченская, в Алтайском, Забайкальском, Красноярском и Пермском краях.

ПТП покупались более чем на 30 тыс. руб. на одного больного туберкулезом в г. Москве, Ненецком АО, Ивановской, Иркутской, Ленинградской, Самарской, Сахалинской, Томской, Тюменской и Ульяновской областях, в Камчатском крае. Менее 10 тыс. руб. потрачены на ПТП в Волгоградской, Московской, Новосибирской, Тульской, Челябинской и Ярославской областях, в республиках Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Карелия, Калмыкия, Северная Осетия – Алания, Тыва, Удмуртская и Хакасия, в Забайкальском, Краснодарском и Пермском краях, в Чукотском АО.

Таким образом, не происходит выравнивания финансирования противотуберкулезных мероприятий по субъектам Российской Федерации. Годовое финансовое обеспечение одного больного туберкулезом различается в 40 раз, в том числе на приобретение ПТП – в 63 раза.

Заключение

Оценка целевых индикаторов и показателей Программы развития здравоохранения до 2020 г. по противотуберкулезной помощи населению позволяет определить возможности их выполнения в целом по Российской Федерации и выявить сложности, этому препятствующие. К сложностям можно отнести:

- низкий уровень организации выявления туберкулеза в ряде субъектов Российской Федерации; в этих условиях при выполнении индикатора «охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез» показатель «заболеваемость туберкулезом» не только не снизится, а вырастет;
- продолжающееся развитие эпидемии ВИЧ-инфекции, которая не позволит существенно снизить показатель «заболеваемость туберкулезом» в ряде субъектов Российской Федерации;
- недостаточное развитие бактериологической диагностики лекарственной чувствительности МБТ к ПТП, что приводит к неадекватному лечению пациентов и развитию МЛУ-ТБ; это, в свою очередь, может затруднить выполнение индикатора «абациллирование контингентов», а в ряде субъектов Российской Федерации приведет к росту смертности от туберкулеза;
- неравномерное финансирование противотуберкулезных мероприятий по субъектам Российской Федерации; годовое финансовое обеспечение одного больного туберкулезом различается в 40 раз, в том числе на приобретение ПТП – в 63 раза.

С нашей точки зрения, без финансовой помощи со стороны федерального бюджета на приобретение лекарственных средств резервного ряда и расходных материалов для микробиологических исследований диагностировать МЛУ и излечить больных с МЛУ-ТБ за счет средств субъектов Российской Федерации невозможно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О. Б. Финансирование противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации // Туб. – 2013. – № 11. – С. 10-16.
2. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И., Кучерявая Д. А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туб. – 2013. – № 12. – С. 40-49.
3. О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 г. и на плановый период 2014 и 2015 г.: постановление Правительства Российской Федерации от 22 октября 2012 г. № 1074. [Интернет]. 2012. URL:

<http://www.rg.ru/2012/10/26/zdorovie-dok.html> (Дата обращения 18 октября 2013 г.).

4. О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»: постановление Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. № 892 (ред. от 30.12.2005 г.). [Интернет]. URL: <http://base.garant.ru/12125227/> (Дата обращения 18 октября 2013 г.).

5. О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598. [Интернет]. 2012. URL: <http://base.garant.ru/70170948/> (Дата обращения 30 октября 2013 г.).

6. О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 г. и на плановый период 2014 и 2015 г.: письмо Минздрава России от 25 декабря 2012 г. № 11-9/10/2-5718. [Интернет]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140437/ (Дата обращения 3 июля 2014 г.).

7. О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 г. и на плановый период 2015 и 2016 г.: письмо Минздрава России от 8 ноября 2013 г. № 11-9/10/2-8309. [Интернет]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_154635/ (Дата обращения 3 июля 2014 г.).

8. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294. [Интернет]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162178/ (Дата обращения 16 июня 2014 г.).

9. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2011 г. № 51н. [Интернет]. URL: <http://www.privivka.ru/ru/expert/russian/?id=154> (Дата обращения 8 июля 2014 г.).

10. Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 932н. [Интернет]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70240750/> (Дата обращения 18 октября 2013 г.).

11. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24.12.2012 г. № 2511-р, утвердившее Государственную программу развития здравоохранения Российской Федерации [Интернет]. URL: <http://правительство.пф/gov/results/22177/> (Дата обращения 30 апреля 2013 г.).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Нечаева Ольга Борисовна

Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в РФ.
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Тел./факс: 8 (495) 618-16-51, 8 (495) 619-38-40.
E-mail: nechaeva@mednet.ru

Поступила 15.07.2014

ПОЛНОТА РЕГИСТРАЦИИ СЛУЧАЕВ ПОВТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ

С. А. СТЕРЛИКОВ, С. В. СМЕРДИН, Т. С. РАДИНА

COMPLETENESS OF REGISTRATION OF CASES OF TUBERCULOSIS RETREATMENT AND ITS RESULTS

S. A. STERLIKOV, S. V. SMERDIN, T. S. RADINA

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Изучены характеристики больных, получающих курсы повторного лечения по поводу туберкулеза, включая больных с рецидивом туберкулеза, лечение после неэффективного курса химиотерапии, лечение после прерывания курса химиотерапии и прочие случаи повторного лечения. Установлено, что для лечения регистрируется лишь часть больных от общего количества показанных к лечению случаев. Наиболее сложной для лечения была категория больных, получающих лечение после предшествовавшего неэффективного курса химиотерапии. Среди них была велика доля случаев с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации, а также больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. У больных с рецидивом туберкулеза легких наиболее частой причиной неблагоприятного исхода является выявление множественной лекарственной устойчивости возбудителя, в других случаях повторного лечения – недостаточная приверженность больных к лечению.

Ключевые слова: повторное лечение, туберкулез.

The characteristics of patients receiving tuberculosis retreatment cycles, including those with recurrent tuberculosis, treatment after an ineffective chemotherapy cycle or discontinuation of a chemotherapy cycle, and other retreatment cases were studied. Only a portion of the total number of cases to be treated was established to be registered for treatment. A category of patients receiving treatment after a previous ineffective chemotherapy cycle is most difficult to treat. Among them, there are a very large proportion of cases with positive sputum smear microscopy results and that of patients with multidrug-resistant tuberculosis. The most common cause of a poor outcome was the detection of multidrug-resistant pathogen in patients with recurrent pulmonary tuberculosis and poor compliance in other retreatment cases.

Ключевые слова: retreatment cycles, tuberculosis.

Несмотря на снижение распространения туберкулеза, доля пациентов с хроническим туберкулезом по-прежнему высока. В 2010 г. такие больные составляли 34,7% среди всех пациентов с туберкулезом, или 34,5% среди пациентов с туберкулезом органов дыхания [6]. Высокая доля больных с хроническим течением болезни свидетельствует о сохранении в России сложной эпидемической ситуации по туберкулезу [8]. Лица с хроническим течением заболевания являются постоянным источником распространения инфекции среди населения. Нередко такие больные становятся источником микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к противотуберкулезным препаратам. По результатам выборочного исследования [3] установлено, что вторичная лекарственная устойчивость МБТ, включая МЛУ МБТ, чаще всего (в 53,5% случаев) формируется у пациентов с хроническим течением туберкулеза через 3 года и более после первичной регистрации. Существенную роль в формировании контингентов с хронически активным туберкулезом, в том числе с лекарственной устойчивостью МБТ, играет досрочное прекращение лечения больных [2].

Еще одна угроза стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу – распространение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [4]. ВИЧ-инфекция является самостоятельным независимым фактором риска развития туберкулеза с МЛУ МБТ [11], снижает эффективность противотуберкулезной терапии и способствует длительному сохранению туберкулезного процесса. Кроме того, ВИЧ-инфекция является фактором риска рецидива туберкулеза [9].

Указанные причины способствуют формированию широкого круга пациентов, подлежащих лечению в соответствии с категориями «рецидив», «лечение после неэффективного курса химиотерапии», «лечение после прерывания курса химиотерапии», «прочие». Эффективность лечения этих пациентов оказывает влияние на процесс распространения туберкулезной инфекции, а также на общее санитарно-эпидемическое благополучие населения.

Цель исследования – анализ полноты регистрации пациентов для повторного лечения, изучение эффективности, а также причин, препятствующих эффективному лечению.

Материалы и методы

К повторным случаям относили лечение больных с рецидивом туберкулеза, а также лечение после неэффективного курса химиотерапии или после прерывания курса химиотерапии. В исследование включены случаи лечения, не относящиеся к вышеуказанным, так называемые «прочие». Анализировали сведения, содержащиеся в формах отраслевого статистического наблюдения № 2-ТБ, 7-ТБ, 8-ТБ для случаев лечения пациентов с туберкулезом, зарегистрированных в 2011 г. Расчет показателей производили с использованием рекомендованных методик [1, 7]. Для определения полноты регистрации использовали сведения из отчетной формы Федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (ф. 33). Полноту регистрации пациентов с рецидивом туберкулеза оценивали путем сопоставления числа случаев лечения рецидивов туберкулеза, зарегистрированных в форме 2-ТБ (таблица 1 000, строка 2, графа 3), с числом пациентов с рецидивом туберкулеза, указанных в таблице 2 300 ф. 33 (сумма граф 3 и 9 по строке 1). Ожидаемое число пациентов, подлежащих повторному лечению по категориям «другие случаи повторного лечения» («после неэффективного курса химиотерапии», «после прерывания курса химиотерапии» и «прочие»), определяли как число пациентов, состоящих на учете на окончание отчетного года (ф. 33, таблица 2 100, строка 7, графа 7). Исключение составляли впервые выявленные пациенты (ф. 33, строка 7, графа 4), пациенты с рецидивом туберкулеза (ф. 33, таблица 2 300, строка 1, графы 3 и 9), прибывшие (ф. 33, таблица 2 300, строка 3, графы 3 и 9) и некурабельные лица с туберкулезом, состоящие на учете во 2Б группе диспансерного наблюдения (ф. 33, таблица 2 110 графа 9). При этом учитывали, что ожидания по регистрации других случаев повторного лечения можно рассматривать лишь как ориентировочные. Например, пациент может быть зарегистрирован по 4-му режиму химиотерапии в предыдущем году и продолжать лечение в отчетном году. В то же время один и тот же пациент может в течение года проходить несколько курсов лечения.

При статистической обработке информации использовали тест Шапиро – Уилка [10], квартильный анализ, определяли достоверность различий (p), рассчитывали 95%-ные доверительные интервалы.

Результаты и обсуждение

В 2011 г. для лечения было зарегистрировано 12 697 случаев рецидива туберкулеза. В процессе лечения диагноз туберкулеза снят у 136 больных, что составило 1,1% от зарегистрированных. Это на 625 (3,8%) больше, чем число пациентов с рецидивом, включенных в ф. 33 (12 222 пациента). Этот факт связан с двумя причинами. Во-первых, в число

случаев рецидива туберкулеза, зарегистрированных для лечения, входят пациенты, не состоящие на диспансерном учете, – мигранты, лица БОМЖ и др. Во-вторых, в число случаев лечения рецидива туберкулеза по ф. 7-ТБ должны включаться пациенты с обострением туберкулеза после успешного курса лечения, которые не попадают под определение рецидива при составлении ф. 33. В целом регистрация для лечения случаев рецидива туберкулеза в 2011 г. была адекватна.

В 2011 г. было зарегистрировано 30 247 других случаев повторного лечения, из них: 15 089 (49,9%) случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии, 5 059 (16,7%) – после прерывания курса химиотерапии, 10 099 (33,4%) – из категории «прочие». Полнота регистрации других случаев повторного лечения в целом по России составила 0,32 от ожидаемого числа, что явно недостаточно. При расчете этого показателя по субъектам Федерации установлено, что медианное* его значение составляет 0,34; 25% квартиль – 0,20; 75% квартиль – 0,56. Несмотря на то что регистрация других случаев повторного лечения все еще ниже ожидания, показатели 2011 г. выше, чем 2010 г., когда медиана составляла 0,30; 25% квартиль – 0,17; 75% квартиль – 0,41.

Для того чтобы оценить полноту регистрации отдельных групп пациентов для повторного лечения, провели графический анализ, в котором сопоставили частоту явления, приводящего к необходимости регистрации повторного лечения, с частотой регистрации случаев повторного лечения (рис. 1).

Расхождение между числом случаев лечения, завершившихся неэффективно (в том числе по причине выявления МЛУ МБТ), и зарегистрированными случаями лечения после неэффективного курса химиотерапии в период с 2009 по 2011 г. снизилось с 36,8 до 8,6%. С учетом того, что в число регистрируемых исходов «неэффективный курс химиотерапии» не входят пациенты, получающие лечение по 4-му режиму химиотерапии [5], регистрацию случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии следует признать недостаточной. Расхождения между количеством исходов «прервал курс химиотерапии» и зарегистрированными случаями лечения после прерывания курса химиотерапии сократились с 45,7 до 31,9%. Вместе с тем почти треть пациентов, прервавших курс лечения, в последующем его не возобновляют. С учетом оценочных данных полноты регистрации других случаев повторного лечения в целом, а также сведений, полученных в ходе регистрации для лечения отдельных категорий случаев повторного лечения, их регистрацию для лечения следует признать недостаточной.

Одна из важных характеристик, отражающих тяжесть заболевания, – наличие бактериовыделе-

* С использованием теста Шапиро – Уилка установлено, что распределение этого показателя по регионам отличается от нормального.

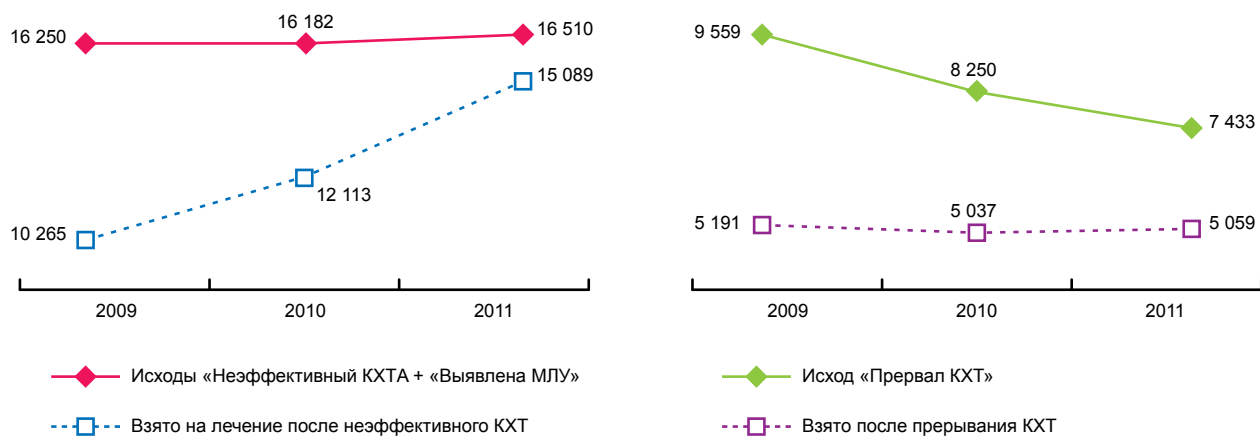


Рис. 1. Количество отдельных исходов курса химиотерапии и случаев лечения, соответствующих этим исходам в 2009-2011 гг.

ния, определяемого с помощью метода микроскопии мокроты. В целом по России доля бактериовыделителей (по микроскопии мокроты) среди случаев лечения рецидива туберкулеза легких составила 37,6% (среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких – 33,9%; $p < 0,01$). Среди случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии доля бактериовыделителей составила 53,9%, среди случаев лечения после прерывания курса химиотерапии – 44,4%, а среди прочих случаев лечения – 48,3%. Таким образом, наибольшую эпидемическую опасность представляли пациенты, подлежащие лечению после неэффективного курса химиотерапии.

Другим фактором, оказывающим влияние на эпидемическую опасность больных туберкулезом, эффективность и стоимость лечебных мероприятий является МЛУ МБТ. У пациентов с рецидивом туберкулеза МЛУ МБТ, имевшая место до начала лечения, чаще всего устанавливается в процессе химиотерапии, поскольку культуральная диагностика и проведение тестов на лекарственную чувствительность возбудителя занимают некоторое время. В других случаях повторного лечения

профиль лекарственной устойчивости возбудителя чаще всего известен до начала курса лечения, однако сведения об уровне МЛУ МБТ на основании статистических сведений можно установить лишь косвенно, по назначении им 4-го режима химиотерапии. МЛУ МБТ до начала лечения у пациентов с рецидивом туберкулеза легких, тестированных на лекарственную чувствительность МБТ, составила 37,0% (среди впервые выявленных больных туберкулезом легких – 19,1%; $p < 0,01$). В случаях лечения после неэффективного курса лечения доля 4-го режима химиотерапии составила 66,5%, после прерывания курса химиотерапии – 23,2%, прочих случаях лечения – 30,4%, а в целом среди других случаев повторного лечения – 47,2%.

Система статистического наблюдения за случаями лечения пациентов с рецидивом туберкулеза легких позволила проанализировать динамику результатов их лечения с 2005 г. по настоящее время (рис. 2).

Снижение эффективности случаев лечения рецидива туберкулеза легких началось с 2006 г. В настоящее время эффективно завершается менее чем в половине случаев. По-видимому, снижение

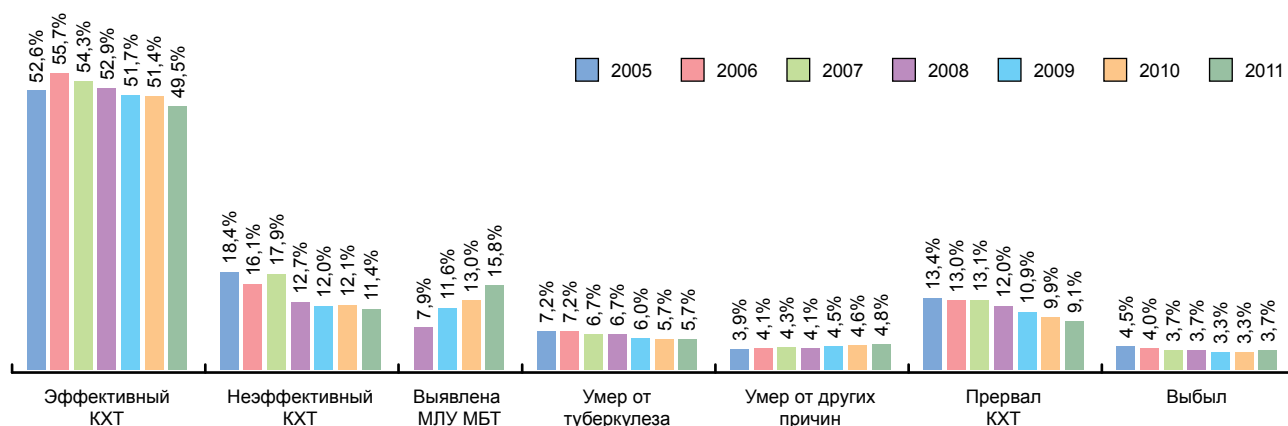


Рис. 2. Результаты лечения случаев рецидива туберкулеза легких в 2005-2011 гг.

Исходы случаев повторного лечения туберкулеза, зарегистрированных в 2011 г.

Исходы КХТ	Рецидив туберкулеза легких		Другие случаи повторного лечения с М+*
	все	с М+*	
Эффективный курс химиотерапии	52,6 (48,6-50,4)	36,9 (35,5-38,3)	32,7 (31,6-33,8)
Неэффективный курс химиотерапии	11,4 (10,9-12,0)	13,2 (12,3-14,2)	17,3 (16,4-18,1)
Выявлена МЛУ МБТ	15,8 (15,2-16,5)	25,4 (24,1-26,7)	10,8 (10,1-11,5)
Умер от туберкулеза	5,7 (5,3-6,1)	8,8 (8,0-9,6)	10,7 (10,1-11,4)
Умер от других причин	4,8 (4,4-5,1)	5,2 (4,5-5,8)	5,2 (4,7-5,7)
Прервал курс химиотерапии	9,1 (8,6-9,7)	7,2 (6,5-8,0)	14,8 (14,0-15,7)
Выбыл	4,0 (3,6-4,3)	3,2 (2,7-3,8)	8,6 (8,0-9,2)

Примечание: в скобках указаны 95%-ные доверительные интервалы показателя;

* М+ – с положительным результатом микроскопии мокроты.

доли исхода «неэффективный курс химиотерапии» в 2008 г. связано с разделением исходов на «неэффективный курс химиотерапии» и «выявлена МЛУ МБТ»; далее доля исхода «неэффективный курс химиотерапии» изменяется незначительно. Следует отметить, что наиболее ярко выраженная тенденция последних четырех лет – рост доли исхода «выявлена МЛУ МБТ».

Отчетливо прослеживается тенденция уменьшения доли исхода «прервал курс химиотерапии». Тем не менее считать данную динамику результатом улучшения работы по психосоциальной адаптации пациентов с туберкулезом преждевременно, поскольку проводимое внедрение ускоренных методов культуральной диагностики позволяет выявлять МЛУ МБТ на ранних сроках лечения. Это приводит к снижению доли пациентов, прервавших курс химиотерапии, в силу того, что прерывание лечения может происходить уже после перерегистрации пациента для лечения на 4-й режим как случая лечения после неэффективного курса химиотерапии.

Исходы других случаев повторного лечения, зарегистрированных в 2011 г., представлены в таблице.

Весьма актуальной проблемой при лечении пациентов с рецидивом туберкулеза следует признать МЛУ МБТ. На втором месте находится недостаточная приверженность пациентов к лечению (исходы «прервал курс химиотерапии» и «выбыл» суммарно составляют 12,8%), а также недостаточный контроль химиотерапии (исход «неэффективный курс химиотерапии» составил 11,4%).

Исходы других случаев повторного лечения полностью проанализировать не удастся ввиду того, что в форму 8-ТБ включаются только результаты лечения случаев повторного лечения с бактериовыделением без МЛУ МБТ. Обращает внимание тот факт, что среди этих, не требующих длительного лечения по 4-му режиму химиотерапии, пациентов эффективный курс лечения регистрируется менее чем в 1/3 случаев. Основная причина снижения эффективности лечения этих курсов – недостаточ-

ная приверженность пациентов к лечению (исходы «прервал курс химиотерапии» и «выбыл» суммарно составляют 23,4%, или 34,8% от всех неблагоприятных исходов лечения). Второе место по значимости занимает недостаточный контроль лечения – исход «неэффективный курс химиотерапии» регистрируется в 17,3% случаев в целом, или 25,6% от всех неблагоприятных исходов лечения. Исход «выявлена МЛУ МБТ» у этих пациентов указывает на развитие вторичной МЛУ МБТ. Она составляет 10,8%, или 16,0% от всех неблагоприятных исходов лечения. Кроме того, именно в ходе повторного лечения каждый десятый случай заканчивается летальным исходом от туберкулеза. Летальность от других причин в других случаях повторного лечения сопоставима с таковой в остальных случаях лечения туберкулеза.

Анализ результатов лечения пациентов, включенных в другие случаи повторного лечения, показывает сложность этой проблемы и позволяет предположить, что результаты лечения пациентов с туберкулезом, вызванным МЛУ МБТ, как минимум не лучше тех, которые имеются при лечении других случаев повторного лечения без МЛУ.

Таким образом, следует добиваться прежде всего эффективного излечения впервые выявленных пациентов и профилактики рецидивов туберкулеза. Исходя из результатов повторного лечения, первоочередное внимание следует обратить на усиление их приверженности к контролируемому лечению под непосредственным наблюдением медицинских работников.

Выводы

1. Тяжесть туберкулезного процесса у больных, проходящих повторное лечение (наличие бактериовыделения и МЛУ МБТ), больше, чем у впервые выявленных пациентов. Наиболее сложными для повторного лечения являются больные после неэффективного курса химиотерапии, проведенного ранее.

2. Регистрация случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии и после прерывания курса химиотерапии недостаточна.

3. Начиная с 2008 г. отмечается устойчивый рост доли исхода «выявлена МЛУ МБТ», что отражает усугубление проблемы туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

4. Наиболее эффективными мерами по предотвращению формирования группы пациентов, которым требуется проведение курсов повторного лечения, представляются эффективное лечение впервые выявленных пациентов с туберкулезом и профилактика рецидива заболевания.

5. При оказании медицинской помощи пациентам, нуждающимся в проведении повторного лечения, первоочередное внимание следует уделять мероприятиям по психосоциальной помощи с целью предотвращения досрочного прекращения лечения и улучшения контроля приема противотуберкулезных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Михайлова Л. А., Данилова И. Д. и др. Расчет показателей регистрации и лечения больных туберкулезом с использованием когортного анализа: Метод. рекомендации. – М., 2008. – 24 с.

2. Богородская Е. М., Стерликов С. А. Результаты лечения больных туберкулезом легких // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 3. – С. 19-24.

3. Нечаева О. Б., Стерликов С. А. Причины формирования множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Свердловской области // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2003. – № 3. – С. 33-35.

4. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения.

– 2011. – № 3 (19). Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/315/30/lang.ru/>

5. Отдельные разъяснения по заполнению учетно-отчетной документации, утвержденной Приказом Минздрава России от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза». Информационное письмо от 19.12.2008 г. – М., 2008. – 10 с.

6. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений за 2010-2011 гг. (статистические материалы). Режим доступа: http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/protivotuberkuleznaya_slujba/RF_Tuberkulez_Resursy_2010-2011.pdf

7. Стерликов С. А., Сон И. М., Богородская Е. М. и др. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2010-2011 гг. Анализ основных показателей и принятие управленческих решений. – М., 2012. – 81 с.

8. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. – М., 2011. – 280 с.

9. Crofts J. P., Andrews N. J., Barker R. D. et al. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005 // Thorax. – 2010. – Vol. 65, № 4. – P. 310-314.

10. Shapiro S. S., Wilk M. B. An analysis of variance test for normality // Biometrika. – 1965. – № 52-54. – P. 591-611.

11. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A. et al. Multi-drug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors // Bull. WHO, 2013. – Vol. 91, № 1. Режим доступа: <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/1/12-104588.pdf>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стерликов Сергей Александрович

НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

кандидат медицинских наук,

заведующий отделом мониторинга и организации

противотуберкулезной помощи,

127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

E-mail: sterlikov@list.ru

Поступила 15.05.2014

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Э. Б. ЦЫБИКОВА¹, Е. Н. ДОЛЖЕНКО², Л. И. ВИНОГРАДОВА², А. В. КРОШИЛИН², Т. П. САБГАЙДА¹

ESTIMATION OF RISK FACTORS INFLUENCING THE RESULTS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS

E. B. TSYBIKOVA¹, E. N. DOLZHENKO², L. I. VINOGRADOVA², A. V. KROSHILIN², T. P. SABGAIDA¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»
Минздрава России, г. Москва

²Рязанский областной клинический противотуберкулезный диспансер

Для объективной оценки результатов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких возникла потребность в оценке факторов риска, оказывающих влияние на результаты лечения.

Цель исследования: оценка факторов риска, оказывающих влияние на результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, для обоснования новых подходов к их регистрации и оценке результатов лечения.

Материалы и методы. Сведения о 237 больных туберкулезом легких, зарегистрированных для лечения в Рязанском областном противотуберкулезном диспансере в 2011 г., были получены из отчетных форм Минздрава России. Для анализа разработан опросный лист, состоящий из 32 характеристик. Использованы методы многофакторного анализа.

Результаты многофакторного анализа показали наличие глубокой взаимосвязи между двумя факторами – наличием бактериовыделения и полостей распада в легких. Определено, что число когорт для регистрации больных туберкулезом легких должно быть увеличено с четырех до шести. Эффективный исход лечения, или «клиническое излечение больного», свидетельствует о наличии двух признаков – прекращении бактериовыделения и закрытии полостей распада в легких, и является единым критерием для оценки результатов лечения всех больных туберкулезом легких независимо от когорты, в которой они были зарегистрированы. При изменении режима лечения требуется перерегистрация больного в другую соответствующую когорту.

Ключевые слова: туберкулез легких, когортный анализ, многофакторный анализ, регистрация и оценка исходов лечения.

A demand arose for estimating the risk factors influencing the results of treatment for their objective assessment in patients with new-onset pulmonary tuberculosis.

Objective: to estimate risk factors influencing the results of treatment in patients with new-onset pulmonary tuberculosis to provide a rationale for new approaches to their registration and treatment assessment.

Subjects and methods. Information about 227 pulmonary tuberculosis patients registered to be treated in the Ryazan Regional Tuberculosis Dispensary in 2011 was obtained from the reporting forms of the Ministry of Health of Russia. For their analysis, an inquiry schedule consisting of 32 characteristics was worked out. The methods of a multifactorial analysis were applied.

Results. The multifactorial analysis showed that there was a deep relationship between two factors: bacterial excretion and pulmonary cavitation. It was determined that the number of cohorts of pulmonary tuberculosis patients to be registered should be increased from 4 to 6. An effective treatment outcome, or clinical resolution, is indicative of the presence of two signs (cessation of bacterial excretion and closure of pulmonary cavities) and it is a uniform criterion for assessing the results of treatment in all patents with pulmonary tuberculosis regardless of the cohort they had been registered in. Changing a treatment regimen requires that the patient should be re-registered in another respective cohort.

Key words: pulmonary tuberculosis, cohort analysis, multifactorial analysis, registration and treatment assessment.

В России в 2004 г. для анализа результатов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких был внедрен когортный анализ [4-6, 9]. Особенностью когортного анализа является проведение регистрации больного в определенной когорте и оценка результатов лечения в соответствии с одним и тем же критерием. Сегодня таким критерием является наличие или отсутствие бактериовыделения [5-9]. Другие критерии, например наличие полостей распада в легких, во внимание не принимаются.

Оценка результатов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких только по одному критерию – прекращению бактериовыделения – приводит к искусственному увеличению доли больных с эффективным исходом лечения, поскольку в эту группу включают больных, у которых остались незакрытыми полости распада в легких [1, 2]. В дальнейшем у больных туберкулезом легких с эффективным исходом лечения, но имевших незакрытые полости в легких, нередко возникают рецидивы заболевания [1].

Цель исследования – оценка факторов риска, оказывающих влияние на результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких для обоснования новых подходов к их регистрации и оценке результатов лечения.

Материалы и методы

Для проведения многофакторного анализа был разработан опросный лист, состоящий из 32 характеристик. В исследование были включены 237 впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных для лечения в Рязанском областном противотуберкулезном диспансере с 01 января по 31 декабря 2011 г. Сведения были получены за 2011 г. из учетных и отчетных форм Минздрава России, утвержденных приказом № 50 от 13.02.2004 г.

Для анализа статистической информации использовали методы многофакторного анализа. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) применяли точный тест Фишера (для 2 параметров) и χ^2 (для 3 параметров и более). Для определения меры риска неблагоприятного исхода лечения вычисляли относительный риск развития события (relative risk), отношения шансов (odds ratio), их 95%-ные доверительные интервалы и *p*. Для обработки данных применяли стандартные пакеты статистических программ Statistica.

Результаты и обсуждение

С помощью методов многомерной статистики предварительно провели формальный анализ имеющейся информации. Проанализировали все 32 характеристики больных туберкулезом легких. Факторный анализ показал, что при использовании метода главных компонент (без вращения) 32 анализируемые характеристики формируют лишь один фактор. Для него было получено шесть характеристик с достоверно отличными от нуля факторными нагрузками, которые определяют более 70% всей нагрузки данного фактора и позволяли обозначить его как «активность проявления туберкулезного процесса в легких» (табл. 1).

Кластерный анализ, проведенный по значениям выделенных характеристик, позволил образовать два кластера, состоящих из 108 и 129 больных туберкулезом легких (всего – 237 больных). В табл. 2 приведены средние значения шести выбранных количественных характеристик, которые были прямо пропорциональны степени активности туберкулезного процесса в легких.

У всех больных туберкулезом легких, входящих в 1-й кластер, выявлено бактериовыделение (МБТ+), в то время как доля больных с МБТ+, входящих во 2-й кластер, составляла лишь 7% от их общего числа. Массивность МБТ+ (фактор 17), подтвержденная в начале лечения с помощью метода простой микроскопии мокроты, была в 2,1 раза

Таблица 1

Шесть значимых факторных нагрузок характеристик, взятых из регистра впервые выявленных больных туберкулезом легких, оцененных методом главных компонент (без вращения)

Характеристики	Факторные нагрузки
13 (наличие МБТ+ при выявлении)	0,845
14 (наличие КВ+ при выявлении)	0,721
15 (размеры КВ+ на начало лечения)	0,773
17 (массивность МБТ+ бактериоскопия)	0,834
18 (массивность МБТ+ по посеву)	0,877
19 (химиопрепараты, к которым был определен ТЛЧ)	0,821
Общая дисперсия	4,799636
Необъясненная доля общей дисперсии	0,299977

Таблица 2

Средние значения шести характеристик впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2 кластерах, %

Характеристики	Кластер 1	Кластер 2
Число больных (человек)	108	129
8 (длительность заболевания от первых жалоб до начала лечения) (мес.)	1,53	1,24
15 (размеры полости распада в легких на начало лечения) (см)	1,65	1,22
17 (массивность МБТ+ бактериоскопия) (1+,2+,3+)	2,27	1,07
18 (массивность МБТ+ по посеву) (1+,2+,3+)	2,86	1,01
24 (количество принятых доз ПТП в интенсивной фазе лечения)	112,69	85,98
25 (количество принятых доз ПТП в фазе продолжения лечения)	117,63	146,71

более интенсивной среди больных, зарегистрированных в 1-м кластере, по сравнению с больными из 2-го кластера (табл. 2). Исследование культуры мокроты в начале лечения (фактор 18) показало, что массивность МБТ+ была в 2,8 раза выше среди больных, зарегистрированных в 1-м кластере, по сравнению с больными из 2-го кластера, что свидетельствовало о большей чувствительности данного метода по сравнению с простой микроскопией мокроты.

Больные туберкулезом легких, зарегистрированные в 1-м кластере, приняли в 1,3 раза больше доз противотуберкулезных препаратов (ПТП) в интенсивной фазе лечения по сравнению с больными из 2-го кластера (112,69 против 85,98 соответственно) (фактор 24), что указывало на большую продолжительность интенсивной фазы лечения у больных с МБТ+. Больные, зарегистрированные в 1-м кластере, в фазе продолжения лечения, напротив, приняли в 1,2 раза меньше доз ПТП по сравнению с больными из 2-го кластера (117,63 против 146,71 соответственно) (фактор 25), что было обусловлено различием в уровне смертности. Доля умерших больных в 1-м кластере составляла 4,8% от их общего числа, что было в 1,3 раза выше по сравнению с таковой из 2-го кластера.

Таким образом, выявленные различия показали целесообразность проведения раздельного анализа в группах больных туберкулезом легких с МБТ+ и без него (МБТ-).

Содержательный анализ базы данных был проведен для 117 впервые выявленных больных туберкулезом легких, разделенных на две группы: 1-я группа – 58 больных с МБТ+ (49,4% от их общего числа), 2-я группа – 59 больных с МБТ- (50,6% от их общего числа) (табл. 3).

Результаты анализа показали, что среди больных туберкулезом легких с МБТ+, лечение ко-

торых было успешным, доля мужчин была низкой и составляла 47,1% от их общего числа, что было в 1,8 раза меньше по сравнению с больными с МБТ-, среди которых доля успешно излеченных мужчин составляла 84,7% (табл. 3). Среди больных туберкулезом легких с МБТ+ доля женщин, лечение которых было эффективным, составляла 50,0% от их общего числа, что было в 2 раза меньше по сравнению с больными с МБТ-, среди которых доля успешно излеченных больных составляла 97,6%. У каждого пятого больного туберкулезом легких с МБТ+ (21,8% мужчин и 20,0% женщин) после проведенного лечения остались незакрытыми полости распада в легких, в то время как среди больных с МБТ- доля таких больных среди мужчин составляла всего 5,6%, а среди женщин 2,4% от их общего числа (табл. 3). Среди умерших больных, причиной смерти у которых явился туберкулез, доля больных с МБТ+ среди мужчин в 4,8 раза превышала таковую по сравнению с больными с МБТ-. Среди умерших мужчин, причиной смерти которых явились другие заболевания, преобладали больные с МБТ-, доля которых в 1,6 раза превышала долю больных с МБТ+, по-видимому, за счет больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Среди больных туберкулезом легких с МБТ+ как среди мужчин, так и среди женщин, значительно чаще регистрировались перерывы в лечении, доля таких больных составляла 6,9 и 6,7% от их общего числа соответственно.

Таким образом, результаты сравнительного анализа показали, что эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+ была значительно ниже по сравнению с больными с МБТ-: среди больных с МБТ+ доля эффективно излеченных больных составляла среди мужчин и женщин 47,1 и 50% от их общего числа соответственно, в то время как среди боль-

Таблица 3

Результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+ (1-я группа), 58 человек и с МБТ- (2-я группа), 59 человек, %

Исходы	Бактериовыделение			
	МБТ+		МБТ-	
	муж.	жен.	муж.	жен.
Эффективный КХТ*	47,1	50,0	84,7	97,6
Полости распада в легких сохранились	21,8	20,0	5,6	2,4
Неэффективный КХТ по результатам посева (кроме МЛУ и ШЛУ)	14,9	16,7	0,0	0,0
Неэффективный КХТ – МЛУ-ТБ первичный	14,9	13,3	0,0	0,0
Перерыв в лечении	6,9	6,7	2,6	0,0
Умер от туберкулеза**	6,2	0,0	1,3	0,0
Умер от других причин***	2,5	3,7	3,9	0,0
Выбыл	1,2	0,0	2,6	2,3

Примечание: КХТ* – курс химиотерапии; причина смерти – туберкулез**, причина смерти – другие заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция***

ных с МБТ- она достигала 84,7 и 97,6%. Также среди больных с МБТ+ была выше доля умерших больных и чаще регистрировались перерывы в лечении.

При статистическом исследовании с использованием критерия χ^2 достоверные различия выявили между группами эффективно излеченных больных туберкулезом легких с МБТ+ и МБТ-. Среди них доля мужчин и женщин, больных туберкулезом легких с МБТ-, была достоверно выше по сравнению с таковой с МБТ+ ($p < 0,0001$). Среди больных туберкулезом легких с МБТ- доля больных с эффективным исходом лечения была выше среди женщин (относительный риск = 1,20). Среди больных туберкулезом легких с МБТ+ статистически достоверных различий между мужчинами и женщинами с эффективным КХТ не выявлено.

Таким образом, доля больных с эффективным КХТ была достоверно выше среди больных туберкулезом легких с МБТ- по сравнению с больными с МБТ+. В структуре больных туберкулезом легких с МБТ- с эффективным КХТ преобладали лица женского пола.

Далее был проведен поиск факторов, оказывающих влияние на результаты лечения больных туберкулезом легких с МБТ+ и МБТ-. В рамках данной публикации приведены результаты многофакторного анализа только той группы факторов, которая отражала клиническое течение заболевания и используемые методы лечения. Среди них наибольшее влияние на результаты лечения оказали два фактора – наличие полостей распада в легких и бактериовыделения.

Огромное влияние на результаты лечения больных туберкулезом легких оказывают размеры полостей распада в легких (табл. 4). В 2 группах больных туберкулезом легких с МБТ-, не имевших полостей распада в легких и имевших полости распада диаметром от 2 до 3 см, с помощью точного теста Фишера выявили статистически значимое различие в частоте наступления эффективного исхода лечения ($p = 0,04$; относительный риск = 1,75)

(табл. 4). С помощью критерия χ^2 также обнаружили статистически значимое различие в частоте успешного завершения лечения в группах больных с МБТ-, не имевших полостей распада в легких и имевших полости распада диаметром менее 2 см ($p = 0,0001$; относительный риск = 2,97).

Вероятность успешного завершения лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+, имевших полости распада в легких диаметром от 2 до 3 см, была в 3 раза ниже по сравнению с больными, не имевшими полостей распада в легких (табл. 4). Среди больных туберкулезом легких с МБТ+ была выявлена достоверно значимая высокая вероятность успешного завершения лечения в группе больных, не имевших полостей распада в легких, по сравнению с группами больных, имевших полости распада различного диаметра: менее 2 см ($p = 0,005$; относительный риск = 1,65); от 2 до 3 см ($p = 0,0001$; относительный риск = 3,02); более 3 см ($p = 0,0001$, точный тест Фишера; относительный риск = 8,87) (табл. 4). В группе больных туберкулезом легких с МБТ+, имевших полости распада в легких, диаметр которых не превышал 2 см, отмечена достоверно более частая вероятность успешного завершения лечения по сравнению с больными с МБТ+, у которых диаметр полостей распада в легких превышал 3 см ($p = 0,016$, точный тест Фишера; относительный риск = 5,38).

Расположение полостей распада в легких оказывало огромное влияние на результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких. При одностороннем их расположении вероятность успешного исхода лечения у больных туберкулезом легких 5-кратно превышала таковую по сравнению с больными, имевшими двустороннее расположение полостей распада в легких ($p = 0,002$; относительный риск = 5,52) (табл. 4).

Проведенное исследование показало, что МБТ+, определяемое методом посева мокроты, более четко дифференцировало результаты лечения больных туберкулезом легких по сравнению

Таблица 4

Влияние размера и расположения полости распада легочной ткани в начале лечения на результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+ (1-я группа) и МБТ- (2-я группа), %

Наименование	Бактериовыделение	
	1-я группа (МБТ+)	2-я группа (МБТ-)
Размеры полости распада (см)		
нет полости	80,6	87,6
малая – < 2	48,9	79,2
средняя – 2 - 3	26,7	50,0
большая – > 3	9,1	100
Расположение полости распада		
одностороннее	46,0	76,7
двустороннее	8,7	0,0

с простой микроскопией мокроты, что было обусловлено разной чувствительностью сравниваемых методов (табл. 5).

Чем более массивным было МБТ+ (2++ или 3+++) у больных туберкулезом легких, выявленное до начала лечения, тем меньше была вероятность успешного завершения лечения (табл. 5). Эта закономерность прослеживалась при определении МБТ+ как с помощью метода простой микроскопии мокроты, так и при исследовании культуры. Если у больных туберкулезом легких с МБТ+ имелись полости распада в легких, то их размеры были прямо пропорциональны частоте успешного завершения лечения тогда, когда массивность МБТ+ была умеренной (1+) или выраженной (2++) (табл. 5).

Эффективность лечения впервые выявленных туберкулезом легких с МБТ+ была невысокой: доля больных с эффективным курсом химиотерапии (КХТ) при использовании 1-го режима лечения составляла 58,3% от их общего числа, 3-го режима – 33,3%, а 2Б режима – лишь 17,9%. Среди больных туберкулезом легких с МБТ- наибольшая доля больных с эффективным КХТ, составлявшая 82,9 и 88,2% от их общего числа, зарегистрирована среди тех из них, кто лечился по 1-му и 3-му режимам КХТ соответственно. Доля больных с МБТ- с эффективным КХТ, лечившихся по 2Б режиму КХТ, была ниже и составляла 67,7% от их общего числа. Причиной неэффективного КХТ у 6 больных (13,7% от их общего числа) была первичная множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя, а у одного больного – приобретенная МЛУ.

Если доля умерших больных туберкулезом легких с МБТ+, лечившихся по 1-му режиму КХТ, была низкой и составляла 1,2% от их общего числа, то среди больных, получавших режим 2Б, она была выше в 12 раз и составляла 14,3%. Среди больных туберкулезом легких с МБТ-, получавших 3-й режим КХТ, смертельных исходов не зарегистрировано.

Наличие МБТ+ существенно ограничивало показания к использованию хирургических методов в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с КВ+ (КВ – каверна). Если доля больных с КВ+МБТ+, получивших консультацию торакального хирурга, составляла 72,6% от их общего числа, то доля больных, подвергнутых хирургическому лечению, была ниже и составляла лишь 4,3% от их общего числа. Число больных туберкулезом легких с МБТ+, у которых остались незакрытыми полости распада в легких, в лечении которых хирургические методы не применялись, насчитывало 25 человек (21,4% от их общего числа), причем у половины из них была выявлена МЛУ возбудителя.

Проведенный многофакторный анализ подтвердил наличие глубокой взаимосвязи между двумя изученными факторами (наличием бактериовыделения и полостей распада в легких), обусловленной особенностями развития туберкулезного процесса в легких. Наличие данной взаимосвязи позволило разработать новые подходы к регистрации впервые выявленных больных туберкулезом легких за счет расширения числа когорт до шести.

На рисунке представлено 6 когорт для регистрации впервые выявленных больных туберкулезом легких для лечения, которые сформированы в соответствии с принципами когортного наблюдения, когда регистрация больного в когорте и оценка результатов лечения проводятся по одному и тому же критерию. В 1-й группе больных единым критерием явилось одновременное наличие как МБТ+, так и полостей распада в легких (МБТ+КВ+); во 2-й группе – только наличие МБТ+; в 3-й группе – только наличие КВ+; в 4-й группе – одновременное отсутствие как МБТ-, так и КВ-; в 5-й группе – наличие первичной МЛУ-ТБ и в 6-й – наличие первичной МЛУ-ТБ и КВ+ (рис.).

Между 1-4 и 5-6 когортами существует взаимосвязь и происходит обмен больными. Если в процессе лечения больного туберкулезом легких один из признаков, входящих в структуру единого кри-

Таблица 5

Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+, обнаруженным в начале лечения разными методами, и имевшими полости распада в легких, %

Массивность МБТ+	Размеры полости распада в легких (см)			Всего
	отсутствует	< 2	> 2	
Результаты микроскопии мокроты				
отрицательный	93,3	50,0	–	70,4
1+	71,4	65,2	45,5	60,0
2++ и 3+++	50,0	16,7	25,0	25,0
Результаты посева мокроты				
отрицательный	100,0	80,0	–	77,8
1+	86,4	54,5	28,6	62,3
2++	–	62,5	28,6	43,8
3+++	60,0	10,0	25,0	23,1

терия в когорте исчезает, то это требует проведения перерегистрации данного больного в другую соответствующую когорту. Например, прекращение бактериовыделения у больного, зарегистрированного в 1-й когорте, требует его перерегистрации в 3-ю когорту, а закрытие полостей распада – во 2-ю когорту (рис.).

Новые подходы к регистрации впервые выявленных больных туберкулезом легких позволили расширить критерии оценки результатов лечения. Во-первых, единым критерием является эффективный исход лечения, или «клиническое излечение больного», который свидетельствует о том, что в результате проведенного лечения как прекратилось бактериовыделение, так и закрылись полости распада в легких (МБТ-КВ-). Этот критерий является единым для всех больных туберкулезом легких независимо от когорты, в которой они были зарегистрированы.

Во-вторых, два дополнительных критерия, свидетельствующих или о прекращении бактериовыделения (МБТ-), или о закрытии полостей распада в легких (КВ-), используются только для предварительной оценки результатов лечения в тех когортах, где имеет место сочетание 2 вышеуказанных признаков (1-я и 6-я когорты). Эти критерии являются промежуточными, поскольку их значения завышены и учитывают положительные результаты лечения только по одному признаку тогда, когда второй признак таковым не является. Например, предварительная оценка результатов лечения у больного туберкулезом легких в 1-й когорте (МБТ+КВ+), когда бактериовыделение прекратилось, но еще не закрылись полости распада в легких (КВ+).

Если у больного туберкулезом легких в процессе лечения был изменен режим лечения или клинический диагноз, то его необходимо перерегистрировать в другую соответствующую когорту. Например, при выявлении в процессе лечения у больного туберкулезом легких с МБТ+ первичной МЛУ он должен быть перерегистрирован из 1-й или 2-й когорты в 5-ю или 6-ю когорту с указанием даты выбытия и прибытия в соответствующую когорту (рис., табл. 6). Подведение результатов лечения в каждой из когорт проводится у больных, состоящих в когорте на конец отчетного периода (квартала, года) (табл. 6). Если в течение года было проведено несколько перерегистраций одного и того же больного, то при составлении ежеквартальных и годового отчетов результаты его лечения оцени-

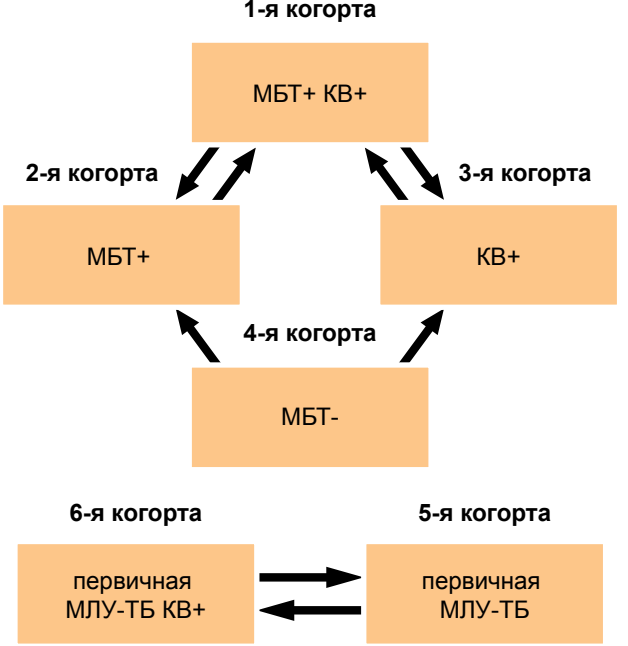


Рис. Шесть когорт впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных для лечения

ваются в соответствии с результатами последней перерегистрации (табл. 6).

В табл. 6 представлено движение больных в каждой из 6 когорт в течение квартала. Сумма всех больных, состоящих на конец отчетного периода (квартала, года) в каждой из 6 когорт, должна быть равна числу впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных для лечения в начале отчетного периода (квартала, года).

После составления годового отчета все больные, лечение которых в течение года было признано неэффективным, должны быть обязательно перерегистрированы для проведения повторного курса лечения.

Выводы

- 1. Среди больных с МБТ+ доля эффективно излеченных больных составляла: мужчин – 47,1% и женщин – 50%, в то время как среди больных с МБТ- она достигала 84,7 и 97,6% от их общего числа соответственно.
- 2. Вероятность успешного завершения лечения среди впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+, имевших полости распада в легких диаметром от 2 до 3 см, была в 3 раза ниже по срав-

Таблица 6

Группы впервые выявленных больных туберкулезом легких, в которых проводится оценка результатов лечения; № когорты для регистрации впервые выявленных больных туберкулезом легких для лечения в течение квартала

Всего зарегистрировано больных на начало квартала	Перерегистрировано больных в течение квартала		Состоит больных на конец квартала
	Прибыло из другой когорты (№ когорты)	Выбыло в другую когорту (№ когорты)	

нению с больными, не имевшими полостей распада в легких.

3. При одностороннем расположении полостей распада в легких вероятность успешного исхода лечения у больных туберкулезом легких 5-кратно превышала таковую по сравнению с больными, имевшими двустороннее расположение.

4. Число когорт, предназначенных для регистрации впервые выявленных больных туберкулезом легких, должно быть увеличено до 6 в соответствии с принципами когортного наблюдения, когда регистрация и оценка результатов лечения проводятся по одному и тому же признаку.

5. Эффективный исход лечения, или «клиническое излечение больного», является единым критерием для оценки результатов лечения всех больных туберкулезом легких независимо от когорты, в которой они были зарегистрированы.

6. Если у больного туберкулезом легких в процессе лечения был изменен режим лечения или клинический диагноз, то требуется его перерегистрация в другой соответствующей когорте, а результаты лечения должны оцениваться в соответствии с последней перерегистрацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левашев Ю. Н., Репин Ю. М. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. – 515 с.
2. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Васильева И. А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. – 2002. – № 12. – С. 18-23

3. Мотус И. Я., Голубев Д. Н., Баженов А. В. и др. Хирургия туберкулеза легких // Туб. – 2012. – № 6. – С. 14-20.

4. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы / пер. с англ. – М.: Весь мир, 2004. – 387 с.

5. Chaulk C. P., Kazandjian V. A. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 943-948.

6. Espinal M. A., Kim S. J., Suarez P. G. et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2537-2545.

7. Faustini A., Hall A. J., Perucci C. A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 158-163.

8. Implementing the WHO Stop TB strategy: a handbook for national tuberculosis control program. World Health Organization. – Geneva, 2008. – 125 pp.

9. World Health Organization. The global plan to stop TB 2006-2015. Geneva, Switzerland: Stop TB Partnership, 2006. http://www.who.int/tb/features_archive/global_plan_to_stop_tb

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Цыбикова Эржени Батожаргаловна

ФГБУ «Центральный НИИ организации

и информатизации здравоохранения» Минздрава России, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела анализа статистики здоровья населения.

127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Факс: 8 (495) 619-38-40.

E-mail: erzheny@bk.ru

Поступила 7.04.2014

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА, ПРЕРВАВШИХ КУРС ХИМИОТЕРАПИИ

А. И. ГАЙДА¹, Е. И. НИКИШОВА², А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ²

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT IN MULTIDRUG-RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PATIENTS INTERRUPTING A CHEMOTHERAPY CYCLE

A. I. GAIDA, E. I. NIKISHOVA, A. O. MARYANDYSHEV

¹ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер»

²ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»

Изучены отдаленные результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), прервавших курс химиотерапии, в гражданском секторе Архангельской области. С января 2005 г. по декабрь 2009 г. у 211 пациентов было зарегистрировано прерванное лечение МЛУ-ТБ. Все больные были разделены на 4 группы: 1-ю группу составили 74 пациента, которые приняли менее 100 доз, 2-ю группу – 64 пациента, получившие от 100 до 200 доз, 3-ю группу – 34 больных, получившие от 200 до 300 доз, 4-ю группу – 39 пациентов, которые приняли более 300, но менее 720 доз противотуберкулезных препаратов (ПТП). Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных МЛУ-ТБ легких, прервавших лечение, показал, что процент клинического излечения увеличивается, а смертность от туберкулеза уменьшается в зависимости от числа принятых доз лекарственных препаратов. Выявлено, что показатель клинического излечения больных, прервавших лечение МЛУ-ТБ и принявших более 300, но менее 720 доз (более 10 мес.), высокий и равен 79,5%. Рецидив туберкулеза у пациентов, завершивших курс лечения МЛУ-ТБ, возникает в 5,2% случаев в среднем в течение двухлетнего периода наблюдения. Среди пациентов, которые получали лечение МЛУ-ТБ более 10 мес. и прервали курс химиотерапии, в 10,2% случаев зарегистрирован повторный курс химиотерапии. Для решения вопроса о необходимости сокращения курса химиотерапии МЛУ-ТБ до 10-12 мес. необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость возбудителя, химиотерапия.

The long-term results of treatment were studied in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients who had interrupted a chemotherapy cycle in the civil sector of the Arkhangelsk Region. In January 2005 to December 2009, interrupted treatment for MDR-TB was registered in 211 patients. All the patients were divided into 4 groups: 1) 74 patients who had taken less than 100 doses of antituberculosis drugs; 2) 64 patients who had received 100 to 200 doses; 3) 34 patients who had 200 to 300 doses; 4) 39 patients who had more than 300 but less than 720 doses. A comparative analysis of the long-term results of treatment in MDR-TB patients who had interrupted treatment showed that the percentage of clinical resolution increased and tuberculosis death rates decreased in relation to the number of taken drug doses. The clinical resolution rate in the patients who had interrupted treatment for MDR-TB and received more than 300 but less than 720 doses (for more than 10 months) was ascertained to be high and equal to 79.5%. In the patients who had completed a treatment cycle for MDR-TB, the latter recurred in 5.2% of cases on average during a 2-year follow-up. A repeated chemotherapy cycle was recorded in 10.2% of the patients who had been treated for more than 10 months and who had interrupted a chemotherapy course. Further investigations are needed to decide whether MDR-TB chemotherapy cycle should be reduced to 10-12 months.

Ключевые слова: multidrug-resistant tuberculosis, chemotherapy.

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире у 3,7% впервые заболевших и 20% пациентов, ранее получавших лечение, туберкулез вызван микобактериями (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью. Почти 60% случаев в мире приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации, Южной Америки [3].

Результаты национальных программ борьбы с туберкулезом, подкрепленные данными математического моделирования, указывают на то, что выявление 70% новых случаев туберкулеза с бактериовыделением в течение одного года и излечение по крайней мере 85% таких больных позволяет добиться ежегодного снижения заболеваемости на 5-10% [4].

Однако целевой показатель успешного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в 75% достигнут лишь в 30 странах из 107, представивших данные о результатах лечения [6]. Для лечения данной формы туберкулеза рекомендовано как минимум 5 противотуберкулезных препаратов (ПТП), продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ должна составить 20 мес. [5].

Частыми причинами досрочного прекращения курса химиотерапии являются низкая мотивация больных к лечению, длительный период химиотерапии и наличие нежелательных эффектов ПТП.

Неполный курс химиотерапии может предотвратить гибель пациента от туберкулеза, но не га-

рантирует стойкого прекращения бактериовыделения и может способствовать распространению инфекции [1].

В научной литературе публикуется недостаточно данных, полученных при проведении исследований отдаленных результатов лечения больных, которые прервали курс химиотерапии, и взаимосвязи длительности сроков лечения с результатом химиотерапии у больных МЛУ-ТБ.

Цель исследования – изучение отдаленных результатов лечения больных МЛУ-ТБ, прервавших курс химиотерапии, в гражданском секторе Архангельской области.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены все пациенты, начавшие лечение МЛУ-ТБ органов дыхания и внелегочного туберкулеза (туберкулезный плеврит и туберкулез почек), у которых был зарегистрирован такой результат лечения, как прерванное лечение МЛУ-ТБ, в гражданском секторе Архангельской области с 01.01.2005 г. по 31.12.2009 г.

В Архангельской области регистрация МЛУ-ТБ осуществлялась на основании данных тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ), которые централизованно выполняли в бактериологической лаборатории Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера (АКПТД). У всех больных МЛУ-ТБ исследование чувствительности МБТ осуществляли с помощью метода посева мокроты на среду Левенштейна – Йенсена. С 2005 г. начали использовать автоматизированную систему BacT/ALERT с ростом МБТ и проведением ТЛЧ на жидкой среде. С сентября 2009 г. ТЛЧ определяется методом Genotype MTBDRplus и MTBsl (Hain, Lifescience GmbH, Германия). При получении лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину, а также возможного сочетания лекарственной устойчивости и к другим ПТП пациент представлялся на центральную врачебную комиссию для регистрации случая МЛУ-ТБ и назначения схемы химиотерапии. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) регистрировался при получении устойчивости МБТ одновременно к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и как минимум к одному из трех инъекционных лекарственных средств второй линии (капреомицину, канамицину или амикацину). Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от результатов ТЛЧ [8]. Схема ежедневного приема ПТП включала: пиразинамид всем больным, этамбутол при получении лекарственной чувствительности на среде Левенштейна – Йенсена, а также инъекционные препараты – канамицин или капреомицин, препарат группы фторхинолонов – офлоксацин/левофлоксацин/моксифлоксацин, бактериостатические препа-

раты – протионамид, циклосерин, натриевая соль парааминосалициловой кислоты. Дополнительно назначали препараты третьего ряда: амоксициллин/клавулановая кислота и/или кларитромицин при определении устойчивости к инъекционному препарату или фторхинолону.

Все пациенты начинали лечение в стационарном отделении для больных МЛУ-ТБ. При получении двух отрицательных результатов исследования мокроты на МБТ методом микроскопии при ежемесячном исследовании больные переводились на амбулаторное лечение по месту жительства под контролем медицинского персонала.

Оценку результатов лечения выполняли на основании бактериологических и клинико-рентгенологических методов обследования пациентов. Эффективный курс химиотерапии регистрировался у больных, получивших 720 доз препаратов, предусмотренных режимом химиотерапии, и к концу курса регистрировалось по крайней мере пять отрицательных результатов посева мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 мес. лечения [5].

Неэффективный курс химиотерапии регистрировался в тех случаях, когда возобновлялось бактериовыделение не менее чем в 2 из 5 наблюдений, подтвержденное методом микроскопии мазка мокроты и посева, в течение последних 12 мес. лечения МЛУ-ТБ. Лечение также признавалось неэффективным при его досрочном прекращении по клиническим показаниям из-за плохой переносимости или развития неустраняемых побочных эффектов [5].

Прерванный курс химиотерапии регистрировался у больных, прервавших лечение по любым причинам в течение 2 последовательных месяцев и более [5].

Учитывая, что в Приказе № 109 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» нет определения клинического излечения [7], регистрация клинического излечения у больных МЛУ-ТБ, прервавших лечение, осуществлялась при отсутствии бактериовыделения методом микроскопии мазка мокроты и посева, а также при стабильной и положительной рентгенологической динамике при ежеквартальном обследовании в течение более двухлетнего периода наблюдения.

В наше исследование включены пациенты из групп «МЛУ-ТБ из нового случая» и «МЛУ-ТБ у больного с рецидивом болезни». В 2005 г. начали лечение 176 больных, в 2006 г. – 123, в 2007 г. – 168, в 2008 г. – 151, в 2009 г. – 164. [6] (табл. 1).

По итогам результатов лечения с 2005 по 2009 г. у 211 пациентов было зарегистрировано прерванное лечение МЛУ-ТБ. Все пациенты находились под наблюдением фтизиатра: выполняли ежемесячное бактериологическое и ежеквартальное рентгенологическое обследование до 24 мес. с момента начала

Таблица 1

Результаты лечения больных МЛУ-ТБ, включенных в исследование

Результат лечения	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
	n = 176	n = 123	n = 168	n = 151	n = 164
Эффективный курс лечения	81 (46,0%)	71 (57,7%)	81 (48,2%)	77 (51,0%)	77 (46,9%)
Прерванное лечение	43 (24,4%)	27 (22,0%)	46 (27,3%)	46 (30,1%)	49 (30,0%)
Неэффективный курс химиотерапии /из них в период терапии сформировался ШЛУ-ТБ	10/4 (5,7/2,3%)	5/2 (4,1/1,6%)	19/9 (11,3/5,3%)	11/3 (7,3/2,0%)	7/2 (4,3/1,2%)
Умер от туберкулеза	20 (11,4%)	12 (9,7%)	7 (4,2%)	6 (4,0%)	6 (3,6%)
Умер не от туберкулеза	19 (10,8%)	7 (5,7%)	11 (6,5%)	9 (6,0%)	18 (10,9%)
Выбыл	3 (1,7%)	1 (0,8%)	4 (2,4%)	2 (1,3%)	6 (3,6%)

терапии и затем ежеквартальное бактериологическое и рентгенологическое обследование в течение двух лет. Оценка отдаленных результатов лечения проведена через 3-7 лет после регистрации прерванного лечения.

В зависимости от числа принятых доз ПТП больные, которые прервали курс химиотерапии, были разделены на 4 группы: 1-ю группу составили 74 пациента, которые приняли менее 100 доз, 2-ю группу – 64 пациента, получившие от 100 до 200 доз, 3-ю группу – 34 больных – от 200 до 300 доз, 4-ю группу – 39 пациентов, которые приняли более 300, но менее 720 доз ПТП. Среднее количество принятых доз в 4-й группе больных составило 380 ($\bar{x} = 372$). Статистический анализ данных проводили с помощью программ Epi Info version 3.5.3, Microsoft Excel 2010. Для анализа качественных признаков использовали относительный риск (RR), 95%-ный доверительный интервал (95% CI), а также точный критерий Фишера. Полученные результаты оценивали как статистически достоверные при значении $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что число пациентов с бактериовыделением, определяемым методами микроскопии мазка мокроты и посева, на момент прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ уменьшается в зависимости от количества принятых доз ПТП (табл. 2).

Среди пациентов, которые приняли менее 100 доз ПТП на момент прерывания лечения, бактериовыделение, подтвержденное методами микроскопии мазка мокроты и посева, сохранялось у 24,3%, методом посева с отрицательным мазком – у 23,0%. В группе больных, принявших от 100 до 200 доз ПТП, бактериовыделение определялось у 26,6 и 11,0%, принявших от 200 до 300 доз ПТП – у 8,8 и 11,8% соответственно методами микроскопии, посева и только методом посева. У больных, принявших более 300 доз ПТП, бактериовыделение определялось на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ у 2,5% с помощью методов микроскопии мазка мокроты и посева.

Отдаленные результаты эффективности лечения в четырех группах, сформированных с учетом числа принятых доз ПТП, представлены в табл. 3.

Следует отметить, что из 74 больных, которые приняли менее 100 доз ПТП, у 3 (4%) был зарегистрирован туберкулез с ШЛУ возбудителя; из 64 больных, которые приняли от 100 до 200 доз, – у 1 (1,6%); из 34 больных, которые приняли от 200 до 300 доз, – у 4 (11,8%). Среди пациентов, которые приняли более 300 доз ПТП, не зарегистрированы больные ШЛУ-ТБ.

Результат «клиническое излечение» был установлен у 97 (46%) из больных всех групп. Выявлено, что эффективность лечения увеличивается в зависимости от количества доз принятых препаратов. Определена статистически значимая разница результата «клиническое излечение» между 1-й и 3-й

Таблица 2

Бактериологический статус больных на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ

Бактериовыделение	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Положительные результаты микроскопии мазка мокроты и посева	18	17	3	1
Отрицательный результат микроскопии мазка мокроты и положительный результат посева	17	7	4	0

Таблица 3

Результаты динамического наблюдения за пациентами, которые прервали лечение МЛУ-ТБ

Результат лечения	1-я группа, <i>n</i> = 74	2-я группа, <i>n</i> = 64	3-я группа, <i>n</i> = 34	4-я группа, <i>n</i> = 39
Клиническое излечение	19 (25,6%)	24 (37,5%)	23 (67,6%)	31 (79,5%)
Умер от туберкулеза	13 (17,6%)	7 (9,4%)	1 (2,9%)	–
Умер не от туберкулеза	10 (13,5%)	6 (9,4%)	4 (11,8%)	1 (2,6%)
Выбыли	3 (4,1%)	4 (6,3%)	1 (2,9%)	3 (7,6%)
Повторно начали лечение МЛУ-ТБ	26 (35,1%)	20 (32,8%)	5 (14,7%)	4 (10,2%)
Отказ от лечения	3 (4,1%)	3 (4,7%)	–	–

группами пациентов, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 2-й и 4-й ($p < 0,05$) (табл. 4).

Вероятность летального исхода имела обратную корреляцию с количеством принятых доз. Установлена статистически достоверная разница результата «умер от туберкулеза» между пациентами 1-й и 3-й групп, 1-й и 4-й, 2-й и 4-й ($p < 0,05$) (табл. 4). Среднее время от момента прерывания лечения МЛУ-ТБ до смерти пациента от туберкулеза составило 17 мес.

Выявлена статистически значимая разница результатов «клиническое излечение» и «умер от туберкулеза» среди пациентов, которые приняли менее 200 доз ПТП и более 200 доз ПТП ($p < 0,05$).

На конец декабря 2013 г. в АКПТД наблюдались 6 пациентов с активным туберкулезным процессом, которые прервали лечение МЛУ-ТБ с 2005 по 2009 г. и отказались от повторного лечения. Из 1-й группы 3 больных, которые являлись бактериовыделителями, из 2-й группы – 3, из них 2 с бактериовыделением и один без бактериовыделения. В 3-й и 4-й группах больных с активным туберкулезным процессом, прервавших лечение МЛУ-ТБ, не наблюдалось.

Среди 211 пациентов, прервавших курс химиотерапии МЛУ-ТБ, повторно начали лечение 55 (26,1%) больных в течение двухлетнего периода наблюдения: в 1-й группе – 35,1%, во 2-й – 32,8%, в 3-й – 14,7%, в 4-й – 10,2%. Время возобновления лечения – от 1 до 60 мес. и среднее время появления признаков прогрессирования МЛУ-ТБ – 11 мес. У 5 больных лечение возобновлено в течение 2 мес.

после регистрации прерывания курса химиотерапии МЛУ-ТБ.

Сравнительный анализ частоты возникновения рецидивов туберкулеза среди пациентов с МЛУ-ТБ, которые получили полный курс химиотерапии и были излечены, и пациентов, прервавших лечение, но которым был поставлен диагноз клинического излечения, представлен в табл. 5.

Из 387 больных, у которых был зарегистрирован «эффективный курс химиотерапии МЛУ-ТБ», у 20 (5,2%) в течение семилетнего периода наблюдения выявлен рецидив заболевания. Из 97 больных с клиническим излечением после прерванного лечения МЛУ-ТБ у 3 (3,1%) больных был зарегистрирован рецидив МЛУ-ТБ через 2 года и более динамического наблюдения после регистрации клинического излечения.

Вместе с тем среди всех больных, прервавших лечение, в течение двухлетнего периода наблюдения 52 (24,6%) пациента начали повторный курс лечения МЛУ-ТБ в связи с возобновившимся бактериовыделением и отрицательной клинико-рентгенологической динамикой.

Выявлена статистически значимая разница между пациентами с рецидивом МЛУ-ТБ, которые завершили курс лечения, и пациентами, которые прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв менее 300 доз ПТП ($p < 0,05$) и повторно вернулись к лечению МЛУ-ТБ в период двухлетнего наблюдения. Не выявлено статистически значимой разницы среди пациентов с рецидивом МЛУ-ТБ, которые завершили курс лечения, и пациентами, которые

Таблица 4

Статистическая значимость сравнительной эффективности результатов лечения в четырех группах больных МЛУ-ТБ

Результат лечения	Группа 1 и 2 <i>p</i>	Группа 1 и 3 <i>p</i>	Группа 1 и 4 <i>p</i>	Группа 2 и 3 <i>p</i>	Группа 2 и 4 <i>p</i>	Группа 3 и 4 <i>p</i>
Клиническое излечение	0,134	0,00003	0,00005	0,004	0,0001	0,250
Умер от туберкулеза	0,234	0,048	0,005	0,239	0,025	0,281

Таблица 5

Статистическая значимость частоты случаев повторной терапии среди прервавших лечение и рецидивов у больных, эффективно завершивших курс лечения

Повторно начали лечение МЛУ-ТБ/рецидив МЛУ-ТБ	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
<i>p</i>	0,0000001	0,0000001	0,024	0,189

прервали курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняли более 300 доз ПТП и повторно вернулись к лечению МЛУ-ТБ ранее двухлетнего периода наблюдения (RR = 0,5; 95% CI 0,18-1,40; точный критерий Фишера составил 0,167; *p* =0,189) (табл. 5).

Число пациентов с бактериовыделением на момент повторного курса лечения МЛУ-ТБ снижается в зависимости от количества доз принятых ПТП впервые (табл. 6).

Среди пациентов, которые приняли менее 100 доз ПТП на момент повторного курса лечения МЛУ-ТБ, бактериовыделение, подтвержденное методами микроскопии мазка мокроты и посева, имело место у 76,9% больных, методом посева с отрицательным мазком – у 11,5%. В группе больных, получивших от 100 до 200 доз ПТП, – у всех больных определялось бактериовыделение с помощью методов микроскопии и посева. В группе больных, получивших от 200 до 300 доз ПТП, у 80% – методами микроскопии мазка мокроты и посева и у 20% – только методом посева. Среди пациентов, которые получили более 300 доз, – у всех больных определялось бактериовыделение с помощью методов микроскопии мазка мокроты и посева.

Обсуждение

За последние годы мы не нашли научных исследований, посвященных изучению влияния досрочного прекращения лечения впервые выявленного МЛУ-ТБ на эффективность проводимого лечения, выполненных на основании данных когортного анализа.

Проведенное исследование показало, что эффективность лечения (результат «клиническое излечение») пациентов увеличивается в зависимости от количества принятых доз ПТП, а количество летальных исходов от туберкулеза снижается.

Целевой показатель успешного лечения МЛУ-ТБ равен 75% [3]. Наше исследование показало, что пациенты, которые получали лечение МЛУ-ТБ более чем 300 дозами ПТП, в 65,1% слу-

чаев переведены в 3-ю группу диспансерного учета на фоне регулярного бактериологического и рентгенологического обследования.

Выявлена статистически значимая разница по результатам динамического наблюдения «клиническое излечение» между пациентами, которые приняли менее 100 доз и более 300 доз ПТП (*p* < 0,00005), от 100 до 200 доз ПТП и более 300 доз (*p* < 0,005). Однако статистически значимая разница не выявлена между 3-й и 4-й группами больных.

Число пациентов с бактериовыделением, подтвержденным методами микроскопии мазка мокроты и посева на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ, снижается в зависимости от увеличения числа доз принятых ПТП. Процент больных с бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопии мазка мокроты и посева, в 18 раз выше в 1-й группе, в 17 – во 2-й, в 3 раза выше в 3-й по сравнению с 4-й группой сравнения. Процент бактериовыделителей, определенный методом посева, с отрицательным результатом микроскопии мазка выше на момент прерывания лечения МЛУ-ТБ в 17 раз в 1-й группе, в 7 раз – во 2-й, в 4 раза – в 3-й по сравнению с 4-й группой сравнения.

Число больных, возвращающихся на повторное лечение МЛУ-ТБ, находится в прямой зависимости от числа принятых доз ПТП.

Сравнительный анализ результатов лечения больных туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя в Архангельской области был проведен в 2010 г. Данное исследование показало, что риск возникновения рецидива туберкулеза у больных с лекарственной чувствительностью МБТ, эффективно завершивших курс химиотерапии, составляет 5,8% [1]. В нашем исследовании среди больных МЛУ-ТБ, эффективно завершивших курс химиотерапии, рецидив МЛУ-ТБ составил 5,2% в течение 3-7 лет наблюдения. Следовательно, значимой разницы в числе рецидивов туберкулеза среди больных с эффективным курсом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза и туберкулеза с множественной лекар-

Таблица 6

Анализ регистрации пациентов, прервавших и повторно начавших лечение МЛУ-ТБ

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Положительные результаты микроскопии мокроты и посева	20	20	4	4
Отрицательный результат микроскопия мокроты и положительный результаты посева	3	–	1	0
Рентгенологическая отрицательная динамика	3	–	–	0

ственной устойчивостью возбудителя не наблюдается в Архангельской области.

Показатель повторного лечения у больных МЛУ-ТБ, которые прервали курс химиотерапии, приняв более 300 доз ПТП, составил 10,2%. Таким образом, число больных, возвращающихся на лечение, которые прерывают курс химиотерапии МЛУ-ТБ, приняв более 300 но менее 720 доз ПТП, в 2 раза выше, чем среди пациентов, успешно завершивших лечение. Тем не менее не наблюдается статистически значимой разницы между пациентами, которые возвращаются на лечение МЛУ-ТБ после прерывания курса химиотерапии, приняв более 300 но менее 720 доз ПТП, и больных с рецидивами, успешно завершивших курс лечения ($p > 0,05$). При этом средний период времени, в течение которого пациенты, прервавшие химиотерапию, повторно возвращаются к лечению практически одинаковый с периодом времени, в течение которого регистрируется рецидив МЛУ-ТБ у больных, эффективно завершивших лечение, – 11 и 18 мес. соответственно.

Заключение

Результат лечения больных МЛУ-ТБ «прерванное лечение» с 2005 по 2009 г. в гражданском секторе Архангельской области составлял от 22,0 до 30,1% случаев.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных МЛУ-ТБ легких, прервавших лечение, показал, что процент клинического излечения увеличивается, а смертность от туберкулеза уменьшается в зависимости от числа принятых доз лекарственных препаратов. Выявлено, что процент клинического излечения пациентов, прервавших лечение МЛУ-ТБ, принявших более 300, но менее 720 доз (более 10 месяцев), высокий и составляет 79,5%.

Статистически значимой разницы результатов «клиническое излечение» и «смертность от туберкулеза» не выявлено между группами больных, которые приняли от 200 до 300 доз ПТП и более 300, но менее 720 доз ПТП.

Рецидив туберкулеза у пациентов, эффективно завершивших курс лечения МЛУ-ТБ, отмечен в 5,2% случаев, а у больных, которые получали

лечение МЛУ-ТБ более 10 мес. и прервали курс химиотерапии, в 10,2% случаях зарегистрирован повторный курс химиотерапии. Тем не менее статистически значимой разницы между рецидивами и повторно начавшими курс химиотерапии после прерывания лечения не получено.

Для решения вопроса о необходимости сокращения курса химиотерапии МЛУ-ТБ до 10-12 мес. необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева О. А., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Отдаленные результаты лечения больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких, завершивших курс химиотерапии и прервавших лечение // Мед. экология. – 2010. – № 8. – С. 56-60.
2. Белиловский Е. М. Комплексный план действий по борьбе с туберкулезом в европейском регионе. [Интернет]. URL: <http://www.myshared.ru/slide>
3. ВОЗ. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2012 г. [Интернет]. URL: <http://www.who.int/tb/publications/global>
4. ВОЗ. Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулез». Справочник для национальных программ борьбы с туберкулезом. [Интернет]. URL: <http://www.euro.who.int>
5. ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. [Интернет]. URL: <http://whqlibdoc.who.int>
6. Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Мониторинг туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области // Туб. – 2012. – № 12. – С. 3-7.
7. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21 марта 2003 г.
8. Rich M., Cegielski P., Jaramillo E. et al. Guidelines for programmatic management tuberculosis. – Geneva: WHO, 2006 – P. 174

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Гайда Анастасия Игоревна

Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер,

кандидат медицинских наук.

163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

E-mail: nsovca@yandex.ru

Поступила 27.03.2014

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ИМЕЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ КОНТАКТ С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Т. Ю. САЛИНА¹, Т. И. МОРОЗОВА^{1,2}

IMMUNITY IN PATIENTS LONG OCCUPATIONALLY EXPOSED TO TUBERCULOSIS INFECTION

T. YU. SALINA¹, T. I. MOROZOVA^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ России

²Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер

Цель исследования – изучить влияние длительного профессионального контакта с туберкулезной инфекцией на показатели иммунного ответа у сотрудников противотуберкулезных стационаров. У лиц данной категории проведена оценка результатов пробы с диаскинтестом, определен количественный уровень спонтанной и стимулированной антигенами H37Rv и ESAT-6 продукции IFN-γ и антител к *M. tuberculosis* в периферической крови в сравнении с туберкулинположительными лицами без бытового и профессионального контакта. У сотрудников противотуберкулезных учреждений в результате многолетнего контакта с больными туберкулезом, выделяющими *M. tuberculosis*, не установлено истощения функциональной способности иммунокомпетентных клеток, однако среди обследованных данной категории выявлена группа лиц, имеющих латентную туберкулезную инфекцию и нуждающихся в применении превентивных мер, направленных на предупреждение развития активного туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, иммунная система, профессиональный контакт.

Objective: to study the impact of long-term occupational exposure to tuberculosis infection on the immune response of tuberculosis hospital workers. In this category of people versus tuberculin-positive persons having no household or occupational contacts, the investigators assessed the results of Diaskintest and determined the spontaneous and H37Rv and ESAT-6 antigen-stimulated production of IFN-γ and anti-*M. tuberculosis* antibodies in peripheral blood. The functional abilities of immunocompetent cells were not established to be exhausted in the workers of tuberculosis institutions due to their long-term contact with *M. tuberculosis*-excreting patients; however, among these examinees, there was a group of patients who had latent tuberculosis infection and needed preventive measures against active tuberculosis.

Key words: tuberculosis, immune system, occupational exposure.

Туберкулез – хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза. Развитие заболевания и его исход зависят как от массивности и вирулентности возбудителя, так и от состояния реактивности макроорганизма и его способности противостоять внедрению инфекции. Работники медицинских учреждений являются контингентами высокого риска заражения инфекционными болезнями, вызываемыми условно- и облигатно-патогенными микроорганизмами [7]. В структуре профессиональных заболеваний медицинских работников туберкулез органов дыхания занимает первое место, на его долю приходится более половины всех регистрируемых профессиональных заболеваний (50,4-67,9%) [7]. Заражение туберкулезом возможно как в противотуберкулезных учреждениях, так и в лечебных учреждениях общемедицинского профиля. Однако наибольшая степень риска заболевания туберкулезом наблюдается у работников бактериологических лабораторий и стационаров противотуберкулезных учреждений, имеющих длительный профессиональный контакт с живыми микобактериями туберкулеза, включая штаммы с лекарственной устойчивостью.

Постоянное и длительное влияние биологических агентов на иммунную систему может приводить к истощению функциональных резервов иммунокомпетентных клеток и развитию вторичных иммунодефицитов, поэтому оценка иммунного статуса является достоверным методом, отражающим неблагоприятное воздействие производственной среды на организм человека [4]. Изучение функционирования иммунной системы работников учреждений здравоохранения позволяет своевременно выявить лиц с разным риском развития иммунопатологических состояний и профессионально обусловленных заболеваний.

Цель исследования – изучение влияния длительного профессионального контакта с туберкулезной инфекцией на показатели иммунного ответа у сотрудников противотуберкулезных стационаров.

Материалы и методы

В зависимости от наличия контакта с туберкулезной инфекцией 36 здоровых туберкулинположительных лиц в возрасте от 35 до 65 лет разделены на 2 группы. В группу 1 включены 16 человек –

сотрудников (врачи и медицинские сестры) стационара Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера (ОКПТД), по роду работы постоянно и длительно контактирующих с больными активным туберкулезом легких с бактериовыделением и при отсутствии у них локальных изменений в легких и других органах мета- и посттуберкулезного характера. Средний стаж работы – $23,0 \pm 3,5$ года. Группу 2 составили 20 туберкулинположительных лиц, направленных в ОКПТД с диагностической целью из учреждений общей медицинской сети и не имеющих бытового и профессионального контакта с туберкулезной инфекцией. У лиц данной категории при комплексном обследовании не выявлено активного и неактивного туберкулеза легких и внелегочных локализаций. Обследованные обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту, у всех получено добровольное информированное согласие.

Выявление клеточного иммунного ответа проводили с помощью диаскинтеста, основанного на оценке гиперчувствительности замедленного типа. Применяли внутрикожное введение препарата диаскинтест в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл, содержащего белки ESAT-6 и CFP-10 («Лекко», Россия), присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза. Учет реакции оценивали визуально через 72 ч и измеряли размер папулы в мм. Результат считали отрицательным при полном отсутствии инфильтрата, сомнительным – при наличии гиперемии без инфильтрата, положительным – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера, гиперергическим – при размере инфильтрата 15 мм и более и везикулонекротических реакциях и (или) наличии лимфангоита, лимфаденита. Реакцию проводили в строгом соответствии с Приказом МЗ и СР РФ от 29.10.2009 г. № 855.

Для оценки функционального состояния Т-клеточного иммунитета определяли содержание гамма-интерферона (IFN- γ) в супернатантах 48-часовых культур разведенной в 10 раз гепаринизированной периферической крови. Культивирование осуществляли в 96 луночных культуральных планшетах в среде RPMI, содержащей 5% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМоль L-глутамин и по 100 мкг/мл пенициллина и стрептомицина при $t = 37^\circ\text{C}$ в атмосфере повышенной влажности и CO_2 . Изучали спонтанную и индуцированную продукцию IFN- γ . В качестве специфического стимулятора использовали два антигена: H37Rv в рабочей концентрации 10 мкг/мл и ESAT-6 – 15 мкг/мл. Антиген H37Rv представляет собой суспензию биомассы вирулентного штамма микобактерий туберкулеза, обработанную по специальной технологии, разработанной сотрудниками Российского НИИ фтизиопульмонологии [1]. ESAT-6 – секретлируемый пептид, продуцент метаболической активности микобактерий [8], получен из Института биоорганической химии

им. М. М. Шемякина и Ю. Н. Овчинникова. Оценку содержания IFN- γ в супернатантах культур проводили с помощью метода иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «гамма-Интерферон-ИФА-Бест», ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Концентрацию IFN- γ определяли путем построения калибровочной кривой по результатам титрования рекомбинантного IFN- γ в качестве стандарта и выражали в пг/мл. Возможность использования исследования спонтанной и индуцированной специфическими антигенами продукции IFN- γ в супернатантах культур цельной крови для оценки функциональной способности иммунокомпетентных клеток и зависимость этой продукции от особенностей течения туберкулезного процесса установлены нами ранее [6].

Для оценки гуморального иммунного ответа проводили качественное определение суммарных антител (Ig G, M, A) к *M. tuberculosis* в сыворотке крови методом ИФА с применением набора реагентов «АТ-Туб-Бест-стрип», ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Количественный учет результатов реакции ИФА оценивали на иммуоферментном анализаторе марки «Линкей», НПО «Научные приборы», г. Санкт-Петербург, при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием компьютерных программ Microsoft Excel для Windows и Statistica. Использовали методики описательной статистики, в том числе вычисление среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m), медианы, моды, интервал наименьших и наибольших значений и критерий соответствия χ^2 . Сравнение двух групп, подчиняющихся нормальному распределению, осуществляли с помощью t -критерия Стьюдента, а не подчиняющихся нормальному распределению – теста Вилкоксона, для оценки достоверности рассчитывали величину p , указывающую вероятность безошибочного прогноза. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований в группе 1 положительный результат на пробу с диаскинтестом зарегистрирован у 8 (50%) человек, включая гиперергический – у 4 (25%), сомнительный – у 3 (18,7%), отрицательный – у 5 (31,3%) обследованных. Средний размер папулы составил $7,3 \pm 2,1$ мм, медиана – 4, мода – 4, интервал колебаний 0-28 мм. В группе 2 положительный результат на пробу с диаскинтестом выявлен только у 3 (15%) человек, гиперергический результат не отмечен ни в одном случае, сомнительный выявлен у 8 (40%) человек, отрицательный – у 9 (45%), средний размер папулы составил $1,8 \pm 0,39$ мм, медиана – 2, мода – 0, интервал колебаний 0-5 мм. Результаты представлены

в табл. 1. В группе 1 получено достоверно большее число положительных результатов на пробу с диаскинтестом и установлен достоверно больший средний размер папул по сравнению с группой 2. По данным многочисленных исследований [2, 3], диаскинтест может быть использован в качестве маркера активного туберкулеза не только при локальных формах, но и при латентной туберкулезной инфекции, по-видимому, приобретающей активный характер. Поэтому полученные результаты могут указывать на наличие среди сотрудников противотуберкулезных стационаров большого числа лиц, имеющих латентную туберкулезную инфекцию с более высоким риском развития активного туберкулеза.

При оценке функциональной способности иммунокомпетентных клеток на основе изучения спонтанной и индуцированной продукции IFN-γ существенных различий в обеих группах не установлено. Среднее значение уровня спонтанной (нестимулированной) продукции IFN-γ в группе 1 составило 31,3 ± 5,8 пг/мл (медиана – 35, мода – 0)

против 48,2 ± 11 пг/мл (медиана – 40, мода – 20) в группе 2, *p* = 0,2801. Колебания индивидуальных значений спонтанной продукции IFN-γ в цельной крови составили у лиц группы 1 от 0 до 70 пг/мл и от 20 до 130 пг/мл в группе 2. При изучении индуцированной антигенами H37Rv и ESAT-6 продукции IFN-γ также не установлено достоверных различий. Среднее значение стимулированной антигеном H37Rv продукции IFN-γ составило 50,0 ± 9 пг/мл (медиана – 40, мода – 20) в группе 1 против 61,0 ± 10 пг/мл (медиана – 50, мода – 40) в группе 2. Среднее значение индуцированной антигеном ESAT-6 продукции IFN-γ составило 61,9 ± 9,3 пг/мл (медиана – 50, мода – 50) против 48,1 ± 7,0 пг/мл (медиана – 40, мода – 50) в группе 1 и 2 соответственно. Результаты представлены в табл. 2. Полученные результаты указывают на то, что у сотрудников противотуберкулезных стационаров, несмотря на длительный, многолетний профессиональный контакт с туберкулезной инфекцией, сохраняется нормальная функциональная способность иммунокомпетентных клеток.

Таблица 1

Результаты пробы с диаскинтестом у сотрудников противотуберкулезного стационара и здоровых без контакта

Показатели DST	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 20)	<i>p</i>
Положительные результаты (абс./%)	4 (25%)	3 (15%)	0,0300
Гиперергические результаты (абс./%)	4 (25%)	0	
Сомнительные (абс./%)	3 (18,7%)	8 (40%)	0,1835
Отрицательные (абс./%)	5 (31,3%)	9 (45%)	0,3976
Средний размер папулы в мм (M ± m)	7,3 ± 2,1	1,80 ± 0,39	0,0445
Медиана	4	2	
Мода	4	0	
Интервал колебаний	0-28	0-5	

Таблица 2

Продукция IFN-γ в супернатантах цельной крови у лиц с длительным профессиональным контактом с туберкулезной инфекцией и здоровых без контакта

Уровень продукции IFN-γ, пг/мл	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 20)	<i>p</i>
Спонтанная			
Средний уровень (M ± m)	31,3 ± 5,8	48,2 ± 11,0	1-2 = 0,2801
Медиана	35	40	
Мода	0	20	
Интервал колебаний	0-70	20-130	
Индуцированная антигеном H37Rv (пг/мл)			
Средний уровень (M ± m)	50,0 ± 9,0	61 ± 10	1-2 = 0,5633
Медиана	40	50	
Мода	20	40	
Интервал колебаний	20-100	30-130	
Индуцированная антигеном ESAT-6 (пг/мл)			
Средний уровень (M ± m)	61,9 ± 9,3	48,1 ± 7,0	1-2 = 0,1925
Медиана	50	40	
Мода	50	50	
Интервал колебаний	20-110	30-130	

Результаты иммуноферментного анализа (ИФА) определения антител к *M. tuberculosis* у лиц с длительным профессиональным контактом с туберкулезной инфекцией и здоровых без контакта

Группы обследованных	<i>n</i>	Антитела к <i>M. tuberculosis</i> (ОП) <i>M</i> ± <i>m</i>	Медиана	Интервал колебаний	Число пациентов с положительным результатом ИФА абс. %
Группа 1	16	0,266 ± 0,060	0,18	0,01-0,74	5 (31,3)
Группа 2	20	0,142 ± 0,020	0,15	0,01-0,36	1 (5,0)
<i>p</i>	–	0,234	–	–	0,0446

Примечание: ОП – оптическая плотность образца

При исследовании уровня антител к *M. tuberculosis* установлено большее число положительных результатов иммуноферментного анализа в группе 1 у 5 из 16 (31,3%) обследованных по сравнению с группой 2, в которой получен только 1 (5%) положительный результат исследования, $p = 0,0446$. Средний уровень оптической плотности (ОП) образцов в группе 1 существенно не отличался от таковой группы 2, так ОП в группе 1 составила $0,266 \pm 0,06$ (медиана – 0,18, мода – 0,17, интервал колебаний 0,01-0,74) против $0,142 \pm 0,02$ (медиана – 0,15, мода – 0,15, интервал колебаний 0,01-0,36) в группе 2, $p = 0,234$. Однако у 5 сотрудников противотуберкулезного стационара группы 1 выявлены высокие значения ОП от 0,28 до 0,74, что свидетельствует о напряжении гуморального иммунного ответа. Результаты представлены в табл. 3.

Выводы

1. Установлено, что длительный, многолетний профессиональный контакт с туберкулезной инфекцией не оказывает отрицательного влияния на функциональную способность иммунокомпетентных клеток, что подтверждается отсутствием изменений уровня спонтанной и индуцированной специфическими антигенами продукции IFN-γ в периферической крови.

2. Среди сотрудников противотуберкулезных учреждений достоверно чаще по сравнению со здоровыми регистрируются лица с положительной пробой с диаскинтестом и уровня антител к *M. tuberculosis*, которые представляют группу высокого риска по заболеванию туберкулезом и требуют проведения превентивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирский М. А. Иммунологические и биотехнологические методы в повышении эффективности диагностики и лечения туберкулеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
2. Литвинов В. И., Шустер А. М., Слогодская Л. В. и др. Эффективность применения нового диагностического препарата Diaskintest® у детей для выявления и диагностики туберкулеза // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 19-22.
3. Литвинов В. И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? // Туб. – 2011. – № 6. – С. 3-9.
4. Обороина С. В. Влияние факторов производственной среды на состояние иммунной системы медицинского персонала лабораторий лечебно-профилактических учреждений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2010.
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу МЗ России от 21.03.2003 г. № 109». – М., 2009.
6. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Спонтанная и индуцированная антигеном (H37Rv) продукция гамма-интерферона в цельной крови больных туберкулезом в зависимости от клинических проявлений туберкулезной инфекции // НМЖ. – 2006. – № 6. – С. 25-29.
7. Сацук А. В. Особенности эпидемиологии и профилактики туберкулеза среди работников медицинских учреждений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
8. Doherty T. M., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 704-706.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Салина Татьяна Юрьевна

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент.

410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Поступила 31.01.2014

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ Г. ВОРОНЕЖА

Н. А. СТОГОВА¹, О. С. АЛИМОВА²

INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN STUDENTS FROM THE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS OF VORONEZH

N. A. STOGOVA¹, O. S. ALIMOVA²

¹Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

²Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой

В статье представлены данные о заболеваемости туберкулезом студентов высших учебных заведений г. Воронежа в течение 2000-2013 гг. За этот период был выявлен 261 студент, средний показатель заболеваемости составил $29,09 \pm 2,12$ на 100 тыс. студентов. Большинство (75,86%) студентов заболели туберкулезом в первые 3 года учебы в вузе. Туберкулез органов дыхания выявлен у 250, формы внелегочной локализации – у 11 студентов. У 4% студентов обнаружены формы первичного, у 96% – вторичного туберкулеза органов дыхания, в том числе у 32,80% студентов – в фазе распада легочной ткани и у 33,20% – с выделением микобактерий туберкулеза с мокротой. Наиболее высокий уровень заболеваемости туберкулезом отмечен в медицинском вузе, самый низкий – в Институте физической культуры. Сделаны выводы о целесообразности проведения туберкулинодиагностики на подготовительном факультете и 1-2-м курсах вузов с целью раннего выявления туберкулеза и необходимости широкого использования разнообразных форм спортивно-оздоровительных мероприятий в вузах.

Ключевые слова: туберкулез, студенты, выявление, профилактика.

The paper gives data on the incidence of tuberculosis in students from the higher educational institutions of Voronezh during 2000-2013. In this period there were 261 sick students; the mean morbidity rate was 29.09 ± 2.12 per 100,000 students. The majority (75.86%) of the students fell ill with tuberculosis during the first 3-year study at the institution. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis was identified in 250 and 11 students, respectively. Primary pulmonary tuberculosis was detected in 4% and secondary one in 96%, including 32.80% with lung tissue breakdown and 33.20% with excretion of *Mycobacterium tuberculosis* and sputum. The incidence rate of tuberculosis was noted to be highest at the Medical Institute and least at the Institute of Physical Education. It has been concluded that it is expedient to make tuberculin diagnosis at the Preparatory Faculty and during first-second year studies in order to early detect tuberculosis and it is necessary to extensively use a variety of sports and fitness measures at the institutions.

Key words: tuberculosis, students, detection, prevention.

Данные литературы последних лет свидетельствуют о росте инфицированности и заболеваемости туберкулезом студентов в разных регионах России [1-4]. Отчетные данные Воронежского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н. С. Похвисневой свидетельствуют о достаточно высоких показателях заболеваемости подростков и лиц молодого возраста в Воронежской области (табл. 1). При этом заболеваемость лиц в возрасте 18-24 лет, соответствующем возрасту студентов, превышает уровни заболеваемости в детской и подростковой возрастных группах. Таким образом, у учащихся вузов риск заболевания туберкулезом по сравнению с дошкольным и школьным периодами возрастает. В последние годы в государственных и коммерческих высших учебных заведениях г. Воронежа и филиалах столичных вузов обучаются более 60 тыс. человек. В связи с этим возникает необходимость изучения заболеваемости туберкулезом учащихся вузов, так как проблемы здорового образа жизни, профилактики и раннего выявления туберкулеза в студенческой среде сохраняют актуальность.

Цель исследования – оценка уровня и динамики заболеваемости туберкулезом студентов высших учебных заведений г. Воронежа в течение 2000-2013 гг.

Материалы и методы

Проведены расчет и сравнительный анализ заболеваемости туберкулезом в 32 высших учебных заведениях г. Воронежа в течение 2000-2013 гг. Изучены методы выявления и структура клинических форм туберкулеза у 261 студента с впервые выявленным туберкулезом. Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

За 2000-2013 гг. в вузах г. Воронежа выявлен 261 студент с различными формами туберкулеза, в том числе 163 (62,45%) – мужского пола и 98 (37,55%) – женского. Среди них 80 (30,65%) студентов являлись гражданами иностранных госу-

Заболеваемость туберкулезом населения Воронежской области, детей, подростков, лиц молодого возраста и студентов вузов

Год	Число студентов, заболевших туберкулезом	Заболеваемость студентов (на 100 тыс. студентов)	Территориальный показатель заболеваемости населения (на 100 тыс. населения)	Территориальный показатель заболеваемости населения в возрасте 0-14 лет	Территориальный показатель заболеваемости населения в возрасте 15-17 лет	Заболеваемость постоянного населения в возрасте 18-24 лет
2000 г.	18	31,9	73,9	6,4	26,4	41,4
2001 г.	16	27,1	73,9	10,8	30,1	45,4
2002 г.	21	33,9	69,9	6,1	32,6	40,6
2003 г.	16	24,8	72,0	3,2	21,6	43,7
2004 г.	16	24,0	66,9	4,2	19,1	44,8
2005 г.	32	47,7	70,1	7,1	32,5	51,0
2006 г.	14	20,7	64,9	3,8	17,8	39,6
2007 г.	26	37,5	69,3	6,1	22,6	45,2
2008 г.	18	27,0	68,9	5,2	30,7	40,6
2009 г.	23	36,1	63,2	6,9	24,0	45,5
2010 г.	13	20,0	56,5	4,1	24,5	38,7
2011 г.	14	22,0	50,5	4,1	15,9	29,3
2012 г.	18	28,7	45,1	4,6	23,4	23,2
2013 г.	16	25,9	36,7	3,5	16,1	17,5
Всего M ± m	261	29,09 ± 2,12	63,0 ± 3,19	5,44 ± 0,56	24,09 ± 1,60	39,04 ± 2,59

дарств и 181 (69,35%) – России. При этом ежегодно выявляли от 13 до 32 студентов (табл. 1).

Большинство студентов были выявлены при очередном флюорографическом обследовании – 211 (80,84%) человек. При обращении к врачу общей лечебной сети с жалобами туберкулез диагностирован у 50 (19,16%) студентов. Туберкулез органов дыхания был установлен у 250 (95,79%) студентов, в том числе формы первичного туберкулеза выявлены у 10 (4,00%), вторичного туберкулеза – у 240 (96,00%) студентов. Различные формы внелегочного туберкулеза обнаружены у 11 (4,21%) человек.

Из 250 студентов с туберкулезом органов дыхания заболевание было выявлено при флюорографии у 211 (84,40%), при обращении к врачу – у 39 (15,60%) студентов. Все учащиеся с внелегочной локализацией туберкулеза были выявлены при обращении к врачу. Из 261 студента до выявления заболевания не проходили флюорографическое обследование более 2 лет 16 (6,13%), в том числе 14 – иностранные студенты подготовительных факультетов вузов, что свидетельствует о недостаточном контроле наличия данных о флюорографическом обследовании при приеме слушателей на подготовительные факультеты вузов.

Среди всех форм туберкулеза органов дыхания на первом месте оказался инфильтративный туберкулез легких. Он был выявлен у 175 (70,00%) студентов, в том числе в фазе распада – у 76 (43,43%),

микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте обнаружены у 67 (38,29%) из них. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностирован у 4 (1,60%) студентов, у 1 (25,00%) из них обнаружены МБТ в мокроте. Первичный туберкулезный комплекс установлен у 6 (2,40%) студентов, в том числе у 4 (66,67%) – в фазе распада, у 1 (16,67%) – с бактериовыделением. Очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации установлен у 36 (14,40%) студентов, у 7 (19,44%) из них обнаружены МБТ в мокроте. Туберкулезный экссудативный плеврит диагностирован у 17 (6,80%) студентов, МБТ в мокроте обнаружены у 3 (17,65%) из них. Диссеминированный туберкулез легких был выявлен у 6 (2,40%) студентов, в том числе в фазе распада у 1 (16,67%), МБТ в мокроте обнаружены у 2 (33,33%). Туберкулема легких установлена у 4 (1,60%) студентов, в том числе в фазе распада у одного (25,00%), туберкулез бронха с обнаружением МБТ в мокроте выявлен у 2 (0,80%) студентов. В целом у 32,80% студентов туберкулез органов дыхания был выявлен в фазе распада легочной ткани и у 33,20% – с выделением МБТ с мокротой.

Формы внелегочного туберкулеза распределились следующим образом: из 11 заболевших туберкулез периферических лимфатических узлов установлен у 5 (45,45%), туберкулез костей и суставов – у 2 (18,18%), туберкулез мочевыделительной системы – у 4 (36,36%) студентов. Все формы

внегочного туберкулеза не сопровождалось выделением МБТ во внешнюю среду.

Анализ показал, что большинство студентов заболели туберкулезом в течение первых лет учебы в вузе. Так, из 261 студента 61 (23,37%) – студент подготовительных факультетов вузов, 46 (17,62%) – студенты 1-го курса, 54 (20,69%) – 2-го курса, 37 (14,18%) – 3-го курса и у 63 (24,14%) студентов туберкулез был выявлен на 4, 5 и 6-м курсах. Проживали в общежитиях 73 (27,97%) студента.

Анализ заболеваемости туберкулезом учащихся вузов за 2000-2013 гг. показал, что этот показатель сохраняется на достаточно высоком уровне. Динамика заболеваемости туберкулезом студентов находилась в прямой зависимости от изменений общей территориальной заболеваемости туберкулезом населения Воронежской области, однако темпы снижения этого показателя среди студентов были менее выраженными (табл. 1). Пик заболеваемости отмечен в 2005 г. и составил 47,73 на 100 тыс. студентов. В последующие годы наблюдалось снижение заболеваемости с колебаниями от 37,5 в 2007 г. до 20,0 в 2010 г. В последние 2 года отмечен рост заболеваемости туберкулезом до 28,7 в 2012 г. и 25,94 в 2013 г. В целом средний показатель заболеваемости студентов оказался в 2,17 раза ниже средней величины территориальной заболеваемости населения.

При сравнении показателей заболеваемости туберкулезом студентов и лиц молодого возраста (18-24 лет) постоянного населения Воронежской области (табл. 1) установлено, что до 2011 г. заболеваемость студентов была несколько ниже заболеваемости постоянного населения аналогичного

возраста, но в 2012 и 2013 г. она стала ее превышать, что является неблагоприятной тенденцией эпидемической ситуации в регионе. В целом показатель заболеваемости студентов оказался в 1,34 раза ниже заболеваемости постоянного населения области в возрасте 18-24 лет.

Анализ заболеваемости туберкулезом студентов в отдельных гражданских вузах г. Воронежа (табл. 2) показал, что наиболее высокие показатели отмечены среди студентов Воронежской государственной медицинской академии (ВГМА), где ежегодно выявлялись от 1 до 7 студентов. За весь период было выявлено 36 студентов, а средний уровень заболеваемости составил $65,87 \pm 11,74$. На 2-м месте оказался Воронежский государственный университет инженерных технологий (ВГУИТ), в котором было выявлено 37 студентов со средней заболеваемостью $52,35 \pm 7,42$, на 3-м месте – Воронежская государственная академия искусств (ВГАИ), в которой выявлено всего 3 заболевших, но при численности студентов в вузе 425-460 человек, заболеваемость составила $47,13 \pm 25,99$. На 4-м месте оказался самый крупный вуз региона – Воронежский государственный университет (ВГУ), где выявлены 72 студента при средней заболеваемости $38,30 \pm 4,04$ на 100 тыс. студентов. Остальные вузы по уровню средней заболеваемости за 2000-2013 гг. распределились следующим образом: Воронежская государственная лесотехническая академия (ВГЛТА), в которой заболеваемость туберкулезом составила $35,92 \pm 10,83$, Воронежский государственный архитектурно-строительный университет (ВГАСУ) с заболеваемостью $28,55 \pm 6,81$, Воронеж-

Таблица 2

Заболеваемость туберкулезом студентов вузов г. Воронежа

Год	Число заболевших студентов / заболеваемость в вузе													
	ВГУ	ВГМА	ВГПУ	ВГУИТ	ВГАУ	ВГЛТА	ВГТУ	ВГАСУ	ВГАИ	ВГИФК	ВЭПИ	ВИВТ	Прочие	Всего
2000	4/35,2	4/127,9	1/20,0	1/20,7	1/20,1	0	1/17,4	4/80,8	1/235,3	0	0	0	1/9,3	18
2001	5/41,2	3/91,9	3/58,5	0	2/39,9	0	0	2/40,2	0	0	0	0	1/9,2	16
2002	6/45,7	2/59,1	2/38,2	3/60,8	1/17,5	1/31,1	1/14,0	1/20,0	0	0	0	0	4/36,0	21
2003	3/21,8	3/87,6	0	4/78,8	0	0	3/39,7	0	0	0	0	0	3/26,4	16
2004	4/29,0	2/56,8	0	1/17,9	0	3/77,6	1/12,5	1/20,4	1/206,6	0	1/97,7	0	2/17,2	16
2005	10/73,5	4/104,9	0	3/57,4	3/47,3	3/89,3	0	4/79,0	0	1/166,7	0	0	4/31,9	32
2006	2/15,6	1/24,3	1/19,3	2/36,7	1/15,2	1/24,2	3/35,8	1/19,0	0	0	0	1/96,9	1/8,0	14
2007	5/35,0	3/65,3	3/59,8	4/73,2	2/31,0	1/27,1	0	2/37,0	1/217,9	0	1/85,5	0	4/30,6	26
2008	5/36,9	1/21,8	1/18,0	3/59,3	0	1/27,7	3/36,4	1/18,3	0	0	0	1/87,0	2/18,5	18
2009	7/51,9	7/154,9	0	3/63,6	0	0	1/12,4	0	0	0	0	1/87,0	4/37,1	23
2010	5/35,9	1/20,6	1/20,3	2/41,1	0	1/27,2	0	1/18,9	0	0	0	0	2/18,5	13
2011	6/40,4	2/45,4	0	2/48,7	0	0	2/27,4	1/16,7	0	0	1/86,2	0	0	14
2012	7/50,2	2/41,1	0	4/77,9	0	2/77,5	2/32,1	1/16,5	0	0	0	0	0	18
2013	3/23,2	1/20,6	1/30,3	5/96,5	0	3/118,2	1/16,0	2/33,1	0	0	0	0	0	16
Всего	72	36	13	37	10	16	18	21	3	1	3	3	28	
М ± м	38,30 ± 4,04	65,87 ± 11,74	18,87 ± 5,23	52,35 ± 7,42	12,21 ± 4,64	35,92 ± 10,83	17,40 ± 4,05	28,55 ± 6,81	47,13 ± 25,99	11,91 ± 12,34	19,24 ± 10,62	19,34 ± 10,67	17,34 ± 3,71	261

ский институт высоких технологий (ВИВТ) – $19,34 \pm 10,67$, Воронежский экономико-правовой институт (ВЭПИ) – $19,24 \pm 10,62$, Воронежский государственный педагогический университет (ВГПУ) – $18,87 \pm 5,23$, Воронежский государственный технический университет (ВГТУ) – $17,40 \pm 4,05$ и ряд некрупных коммерческих и филиалов столичных вузов, в которых общая заболеваемость составила $17,34 \pm 3,71$ на 100 тыс. студентов. Самые низкие показатели заболеваемости отмечены в Воронежском государственном аграрном университете (ВГАУ) – $12,21 \pm 4,64$ и Институте физической культуры (ВГИФК) – $11,91 \pm 12,34$ на 100 тыс. студентов.

Низкий показатель заболеваемости туберкулезом в Институте физической культуры подтверждает роль закаливания организма и укрепления здоровья учащихся путем занятий физкультурой и спортом. Наивысший уровень заболеваемости студентов медицинского вуза, вероятно, обусловлен значительной психоэмоциональной и умственной нагрузкой на младших курсах и частым контактом с больными людьми на клинических базах во время занятий и практик. В связи с этим следует поддержать точку зрения И. А. Большаковой и Н. М. Корецкой [1] о целесообразности проведения вакцинопрофилактики туберкулеза студентам медицинского вуза, имеющим отрицательную реакцию на пробу Манту. По нашим данным, даже на 5-м курсе ВГМА в последние годы 17-20% студентов отрицательно реагируют на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Кроме того, необходимы повышение уровня информированности учащихся о мерах профилактики туберкулеза и совершенствование различных форм работы по поддержанию здорового образа жизни, улучшению условий обучения и проживания студентов, широкое использование разнообразных форм спортивно-оздоровительных мероприятий в вузе как в учебное, так и внеучебное время.

Заключение

В условиях неблагоприятной эпидемической обстановки по туберкулезу в России сохраняются достаточно высокие показатели заболеваемости туберкулезом студентов вузов. Несмотря на то что

студенты – это организованная и социально благополучная часть общества, заболеваемость туберкулезом среди них всего лишь на 25,6% ниже заболеваемости постоянного населения аналогичного возраста. В связи с этим с целью обеспечения раннего выявления туберкулеза необходимо при приеме в вуз строго контролировать наличие данных о флюорографическом обследовании абитуриентов, а во время учебы, наряду с ежегодным флюорографическим обследованием, целесообразно у учащихся подготовительных факультетов и студентов 1-2-х курсов вузов проводить туберкулинодиагностику. Студентам с выявленными гиперергическими реакциями на туберкулиновые пробы и выражом туберкулиновых проб необходимо проводить химиопрофилактическое лечение. Студентам 2-го курса медицинских вузов, имеющим отрицательные реакции на туберкулин по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, целесообразно проводить вакцинацию от туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большакова И. А., Корецкая Н. М. К вопросу о целесообразности вакцинопрофилактики туберкулеза студентам медицинского вуза // Туберкулез в России. Год 2007: Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – С. 12.
2. Большакова И. А., Корецкая Н. М. Туберкулез органов дыхания и его выявление у студентов медицинского вуза // Туб. – 2011. – № 4. – С. 59.
3. Гавришева Н. В., Новикова Т. И., Новиков В. С. Инфицированность туберкулезом лиц молодого возраста // Туб. – 2011. – № 4. – С. 97.
4. Ягафарова Р. К., Аминев Х. К., Позолотина О. В. и др. Инфицированность туберкулезом лиц молодого возраста // Туберкулез в России. Год 2007: Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – С. 42-42.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Стогова Наталья Аполлоновна

Воронежская государственная медицинская академия

им. Н. Н. Бурденко,

профессор кафедры фтизиатрии.

Тел.: 8 (473) 2-37-28-53.

E-mail: Stogova.51@mail.ru

Поступила 3.04.2014

ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИФРОВЫХ КОМПЬЮТЕРНО- ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СИСТЕМЕ MS EXCEL

Г. И. ИЛЬНИЦКИЙ

SELECTIVE TUBERCULOSIS INCIDENCE ESTIMATION BY DIGITAL COMPUTER INFORMATION TECHNOLOGIES IN THE MS EXCEL SYSTEM

G. I. ILNITSKY

Львовский национальный медицинский университет, Украина

Основываясь на цифровых компьютерно-информационных технологиях слежения, проведена избирательная оценка заболеваемости по туберкулезу в различных возрастных группах населения. С этой целью использованы ежегодные формы отчетных материалов, предусмотренных МОЗ Украины, результаты собственных наблюдений и данные банковского накопления информации в системе MS Excel. Исходные позиции формировались с учетом эпидпоказателей по Украине и Львовской области за десятилетний период (2000-2009 гг.), который в связи с различными исходными характеристиками был разделен на первый этап (2000-2004 гг.), свидетельствующий о прогрессирующем ухудшении эпидемической ситуации по туберкулезу, и второй этап (2005-2009 гг.), при котором констатировали относительную стабилизацию заболеваемости. Результаты обработали с использованием статистических и математических функций программы MS Excel параметрически и непараметрически для установления корреляционной связи при оценке динамики эпидемических параметров. Полученные результаты исследований среди общей популяции населения позволили заключить, что уровень средних показателей заболеваемости туберкулезом на Украине значительно превышал таковой во Львовской области вне зависимости от возрастного контингента населения. В то же время заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции свидетельствовала о росте данного показателя во Львовской области как среди детей и подростков, так и среди взрослых, что обосновывало более качественную реализацию лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: эпидемиология туберкулеза, информационные технологии, дети, подростки, взрослые.

The incidence of tuberculosis was estimated in different age groups of people, applying the digital computer information technologies of tracking. For this, the author used the annual forms of the reporting materials stipulated by the Ministry of Health of Ukraine, the results of his observations, and the data of bank information accumulation in the MS Excel system. The initial positions were formed in terms of the epidemiological indicators of Ukraine and the Lvov Region during a 10-year period (2000-2009) that was, in relation with different initial characteristics, divided into Step 1 (2000-2004) in which the tuberculosis epidemic situation progressively deteriorated and Step 2 (2005-2009) in which relative morbidity was relatively stabilized. The results were processed using the MS Excel statistical and mathematical functions that were parametric and nonparametric in establishing a correlation when estimating the changes in epidemic parameters. The findings of studies among the general population could lead to the conclusion that the mean tuberculosis morbidity in Ukraine was much greater than that in the Lvov Region irrespective of the age of a population. At the same time, the morbidity rate in the foci of tuberculosis infection suggested that it rose among both the children, adolescents, and adults, which provided a rationale for that therapeutic and preventive measures should be better implemented.

Key words: tuberculosis epidemiology, information technologies, children, adolescents, adults.

Важной составляющей качественного противодействия туберкулезу является всесторонний мониторинг эпидемиологических параметров с использованием не только общепринятых статистических критериев, но и современных информационных технологий для создания банка данных динамического наблюдения за каждым пациентом. Необходим поэтапный мониторинг эпидемиологических показателей с учетом территориальных и возрастных особенностей населения, что позволяет максимально объективизировать отдельные показатели и разработать качественные программы противотуберкулезной помощи населению [1, 8-10, 20].

Цель исследования – аналитическая оценка заболеваемости в 2000-2009 гг. на Украине и в Львовской области с использованием материа-

лов официальной статистики, включая ежегодные отчеты противотуберкулезных медицинских учреждений Украины, отчетные формы диспансерного наблюдения, предусмотренные инструктивными документами Минздрава Украины, а также результаты собственных наблюдений.

Материалы и методы

Упомянутый десятилетний период исследований (2000-2009 гг.) был разделен на два пятилетних этапа наблюдения: первый этап (2000-2004 гг.) характеризовался непрерывным ухудшением эпидемической ситуации по туберкулезу, для второго этапа (2005-2009 гг.) характерна относительная стабилизация основных эпидемиологических показателей. Исследование такого дифференцированного

распределения связано с тем, что за последние десять лет наблюдались некоторое замедление темпов роста заболеваемости, определенная стабилизация и умеренная тенденция к снижению данного показателя в отдельных возрастных группах населения [12, 18].

Целесообразно отметить, что эпидемиологические показатели изучали как в общей популяции населения, так и в очагах туберкулезной инфекции и сравнивали с учетом различных возрастных групп (дети, подростки, взрослые).

При выполнении расчетов применяли статистические и математические параметры программы MS Excel [6]. Все полученные данные накапливались в обработанных базах данных, а их математическую обработку выполняли с применением программных продуктов, входящих в пакет Microsoft Office Professional 2007.

Обработку и анализ результатов исследования осуществляли на персональном компьютере со следующими техническими характеристиками: процессор Intel Core Duo с частотой 1,80 ГГц, ОЗУ 1 ГГц, жесткий диск 200 Гб, операционная система Microsoft Windows XP Professional.

Выбор методов зависел от того, соответствовали или нет изучаемые цифровые ряды нормальному распределению. Проверку осуществляли с помощью специальной функции NORMSAMP_1, разработанной для Excel.

Результаты исследований обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Параметрические методы применяли при достаточном (более 30 человек) количестве однородных наблюдений, которые следовали закону адекватного распределения Гаусса. В частности, параметрический t-критерий Стьюдента использовали для оценки разницы между одноименными частицами двух выборок

[2-4]. Непараметрические методы применяли при обобщении небольшого количества наблюдений, которые не подчинялись нормальной функции распределения [7]. Для установления наличия и степени корреляционной связи между двумя независимыми выборками, которые являлись результатом номинального измерения, использовали корреляционный анализ, а для оценки динамики эпидемиологических показателей – эпидемиологическое сравнение.

Результаты и обсуждение

С целью максимальной объективизации полученных результатов и выявления определенных закономерностей изменений заболеваемости туберкулезом в процессе наблюдения использовали отдельные цифровые характеристики Украины и Львовской области, где отражена динамика заболеваемости туберкулезом за указанный десятилетний период (табл. 1).

Указанные цифровые параметры показали, что среди детей заболеваемость туберкулезом на Украине носила стабильный характер и колебалась с 9,0 до 9,3 на 100 тыс. детского населения в течение первого (2000-2004 гг.) и с 8,9 до 8,8 на 100 тыс. детского населения – второго (2005-2009 гг.) этапа наблюдения. При этом показатель заболеваемости туберкулезом подростков более чем в 3 раза превышали аналогичные показатели у детей. Такая же закономерность сохранялась как на первом, так и втором этапах исследования. По уровню средних показателей получена достоверная разница между заболеваемостью туберкулезом у детей ($9,1 \pm 0,7$) и подростков ($31,7 \pm 1,9$) на 100 тыс. населения ($p < 0,05$).

Динамика заболеваемости туберкулезом на Украине среди взрослых указывала на умеренный

Таблица 1

Динамика заболеваемости туберкулезом в различных возрастных группах населения

Годы	Заболеваемость, на 100 тыс. населения					
	на Украине			во Львовской области		
	дети	подростки	взрослые	дети	подростки	взрослые
2000	9,0	29,2	60,2	9,6	39,1	64,8
2001	9,3	30,1	68,2	6,7	36,1	67,5
2002	8,8	32,3	75,6	8,1	29,4	75,5
2003	9,1	31,4	77,5	6,9	21,8	72,4
2004	9,3	31,4	80,9	4,5	29,3	75,0
2005	8,9	33,8	84,1	7,8	27,2	78,0
2006	9,6	34,9	83,2	6,6	22,2	74,2
2007	9,4	31,2	79,8	7,0	18,5	76,0
2008	9,1	31,3	77,8	4,5	21,0	71,9
2009	8,8	31,2	79,7	5,5	14,2	73,6
Средний показатель	$9,1 \pm 0,7$	$31,7 \pm 1,9$	$76,8 \pm 2,2$	$6,7 \pm 0,5^*$	$26,7 \pm 9,8^*$	$72,9 \pm 2,3$

Примечание: * - различие средних показателей достоверно ($p < 0,05$).

рост данного показателя в течение первого этапа наблюдения с 60,2 до 80,9, в то же время на втором этапе имела место некоторая стабилизация данного показателя с неустойчивой тенденцией к его снижению с 84,1 до 79,7 на 100 тыс. населения. При этом средний показатель заболеваемости у взрослых ($76,8 \pm 2,2$) был в 8,3 раза выше относительно детей ($9,1 \pm 0,7$) и в 3,5 раза выше относительно подростков ($31,7 \pm 1,9$) на 100 тыс. населения ($p < 0,05$).

Заболеваемость туберкулезом среди различных возрастных групп населения Львовской области констатировала аналогичные тенденции, установленные на Украине. При этом во Львовской области за первый период наблюдения имело место более выраженное снижение (в 2,1 раза) заболеваемости среди детей с 9,6 до 4,5 на 100 тыс. населения по сравнению с аналогичным показателем на Украине. Такая же закономерность наблюдалась и на втором этапе исследования, когда имело место снижение (в 1,4 раза) заболеваемости во Львовской области с 7,8 до 5,5 на 100 тыс. детского населения. Необходимо отметить, что в течение всего периода наблюдения (2000-2009 гг.) установлен значительный полиморфизм указанного показателя, свидетельствующий о недостаточной результативности противо-туберкулезных мероприятий на местах. В частности, средний показатель заболеваемости среди детей ($6,7 \pm 0,5$) был достоверно ниже (в 3,9 раза) относительно аналогичного показателя у подростков ($26,7 \pm 9,8$ на 100 тыс. населения) ($p < 0,05$).

Среди взрослого населения Львовской области на первом этапе исследования (2000-2004 гг.) имел место существенный рост (в 1,2 раза) заболеваемости туберкулезом с 64,8 до 78,0 на 100 тыс. населения. На втором этапе (2005-2009 гг.) наблюдалась неустойчивая тенденция к стабилизации заболеваемости (74,2 и 73,6 на 100 тыс. населения соответственно). При этом средний показатель заболеваемости

у взрослых был выше ($72,9 \pm 2,3$ на 100 тыс. населения) относительно детского (в 10,9 раза) и подросткового (в 2,7 раза) населения соответственно ($p < 0,05$), но достоверно не отличался от аналогичного показателя у взрослых – $76,8 \pm 2,2$ на 100 тыс. населения на Украине.

Заболеваемость туберкулезом лиц подросткового возраста (2000-2009 гг.) как на Украине ($31,7 \pm 1,9$ на 100 тыс. населения), так и во Львовской области ($26,7 \pm 1,8$ на 100 тыс. населения) переживала период стабилизации с умеренной тенденцией к снижению. При этом показатель заболеваемости подростков достоверно превышал показатель у детей (в 3,5 и 3,9 раза соответственно), что свидетельствует о недостаточной лечебно-профилактической деятельности врачей общей медицинской сети и фтизиопедиатров по вопросам раннего выявления и предупреждения туберкулеза в группах с повышенным риском заболевания как на всеукраинском, так и региональном уровнях. Кроме того, показатель заболеваемости у подростков объективно отражал недостаточную эффективность противодействия туберкулезу среди взрослого населения, связанного со своевременной диагностикой и результативной антимикобактериальной терапией.

По данным литературы и результатам собственных наблюдений, особое внимание заслуживал контингент населения из групп повышенного риска заболевания туберкулезом, среди которых ведущее место занимали лица из очагов туберкулезной инфекции, которые в сегодняшних условиях требуют более качественной диагностической, лечебно-профилактической и противоэпидемической помощи [13, 19].

Дальнейшие исследования касались изучения заболеваемости у лиц из очагов туберкулезной инфекции и оценки динамики данного показателя в аналогичных группах детского, подросткового и взрослого населения (табл. 2).

Таблица 2

Динамика заболеваемости различных возрастных групп населения в очагах туберкулезной инфекции

Годы	Заболеваемость на 1 000 контактных лиц					
	на Украине			во Львовской области		
	дети	подростки	взрослые	дети	подростки	взрослые
2000	4,5	11,8	7,2	6,7	12,7	4,6
2001	4,4	10,3	6,8	3,3	17,9	4,4
2002	4,6	11,8	6,2	3,4	9,3	3,8
2003	3,6	10,6	5,3	2,8	17,4	3,4
2004	3,6	9,6	5,1	1,8	15,3	3,3
2005	5,0	10,2	5,6	1,7	15,3	6,7
2006	6,0	11,8	6,0	1,2	20,0	5,2
2007	5,6	11,9	5,9	1,1	21,7	3,9
2008	6,2	12,3	5,9	3,4	23,5	4,4
2009	6,6	12,8	5,6	5,9	25,9	3,2
Средний показатель	$4,9 \pm 0,2$	$10,3 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1^*$	$17,9 \pm 0,4^*$	$4,3 \pm 0,1^*$

Примечание: * – различие средних показателей достоверно ($p < 0,05$).

Оценивая полученные параметры, необходимо указать на существенный полиморфизм динамических сдвигов в различных возрастных группах населения. В частности, в течение первого этапа (2000-2004 гг.) исследований на Украине наблюдалось некоторое снижение заболеваемости подростков в очагах туберкулезной инфекции (с 11,8 до 9,6) на 1 000 контактных лиц ($p < 0,05$). Аналогичные результаты заболеваемости имели место среди детей (с 4,5 до 3,6 на 1 000 контактных) и взрослых (с 7,2 до 5,1 на 1 000 контактных). В то же время данные исследования, полученные на втором этапе (2005-2009 гг.), свидетельствовали о вероятной отрицательной динамике заболеваемости среди контактных лиц независимо от возрастного ценза обследованных ($p < 0,05$). Например, среди лиц детского возраста показатель заболеваемости увеличился в 1,3 раза (с 5,0 до 6,6 на 1 000 контактных), подросткового возраста – в 1,2 раза (с 10,2 до 12,8 на 1 000 контактных) при неизменном показателе у взрослых (5,6 на 1 000 контактных).

Полученные результаты исследований заболеваемости туберкулезом контактных подростков во Львовской области указывали на постоянный рост данного показателя в течение всего десятилетнего периода наблюдения. Так, на первом этапе (2000-2004 гг.) регистрировали повышение (в 1,2 раза) заболеваемости с 12,7 до 15,3 и на втором этапе (2005-2009 гг.) – с 15,3 до 25,9 (в 1,7 раза) на 1 000 контактных лиц. Необходимо подчеркнуть, что за весь период (2000-2009 гг.) наблюдения заболеваемость контактных подростков повысилась в 2 раза (с 12,7 до 25,9 на 1 000 контактных). В отличие от подростков заболеваемость контактных лиц детского возраста на первом этапе исследований снизилась с 6,7 до 1,8 на 1 000 контактных (в 3,7 раза), в то время как на втором этапе наблюдался значительный рост (в 3,5 раза) данного показателя (с 1,7 до 5,9 на 1 000 контактных).

Оценивая заболеваемость взрослых, контактных по туберкулезу, следует указать на тенденцию к снижению как на первом (с 4,6 до 3,3 на 1 000 контактных), так и втором (с 6,7 до 3,2 на 1 000 контактных) этапах проведенных исследований ($p < 0,05$). В то же время это снижение носило разнонаправленный характер, что свидетельствовало о недостаточной эффективности противотуберкулезных мероприятий профильных медицинских учреждений.

Уровень среднего показателя заболеваемости подростков из очагов туберкулезной инфекции как на Украине, так и во Львовской области был достоверно выше относительно такового у детей и взрослых. В частности, на Украине средний показатель заболеваемости подросткового населения составил $10,3 \pm 0,3$, в то время как у детей и взрослых $4,9 \pm 0,2$ и $5,9 \pm 0,1$ на 1 000 контактных соответственно ($p < 0,05$). Достоверная разница заболеваемости туберкулезом среди контактных подростков также

наблюдалась во Львовской области, где средний показатель заболеваемости у подростков был существенно выше ($17,9 \pm 0,4$) относительно детского ($3,1 \pm 0,1$) и взрослого ($4,3 \pm 0,1$) населения на 1 000 контактных ($p < 0,05$).

Таким образом, ретроспективная оценка полученных данных свидетельствовала о целесообразности проведения более качественных противоэпидемических, организационно-методических и лечебно-профилактических мероприятий по туберкулезу среди населения.

Выводы

1. Компьютерно-информационные технологии обработки исследований в системе MS Excel позволяют оперативно обобщить необходимые материалы, объективизировать и определить основные направления оптимизации лечебно-профилактических мероприятий по туберкулезу.

2. Динамическое наблюдение на Украине за уровнем среднего показателя заболеваемости туберкулезом среди подростков ($31,7 \pm 1,9$) свидетельствовало о его превышении относительно такового среди детей ($9,1 \pm 0,7$). При этом у взрослых он был выше – $76,8 \pm 2,2$. Во Львовской области среди лиц подросткового возраста ($26,7 \pm 9,8$) этот показатель был выше относительно такового среди детей ($6,7 \pm 0,5$) и ниже относительно данного показателя среди взрослых ($72,9 \pm 2,3$) на 100 тыс. населения.

3. Заболеваемость туберкулезом на Украине среди подростков в очагах туберкулезной инфекции составляла $10,3 \pm 0,3$ и была в 2,1 раза выше относительно заболеваемости детей ($4,9 \pm 0,2$) и в 1,8 раза – относительно заболеваемости взрослых ($4,3 \pm 0,1$) на 1 000 контактных лиц. Сравнение заболеваемости туберкулезом подростков из очагов туберкулезной инфекции свидетельствовало об относительной стабилизации данного показателя на Украине и существенном его повышении во Львовской области. При этом среднеукраинский показатель заболеваемости был ниже ($10,3 \pm 0,3$) относительно аналогичных показателей на региональном уровне ($17,9 \pm 0,4$), что свидетельствует о необходимости дальнейшей оптимизации лечебно-профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции во Львовской области, особенно среди подростков, контактных по туберкулезу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов И. П., Лупьян Я. А. Справочник по диагностике и прогнозированию нервных болезней в таблицах и перечнях. – Минск: Беларусь, 1986. – 288 с.
2. Асеев А. А. Использование информационных технологий в преподавании фтизиопульмонологии в медицинском вузе // Туб. – 2011. – № 4. – С. 41-46.
3. Гублер У. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л., 1978. – 295 с.

4. Двойрин М. С. Статистический анализ в организации противотуберкулезной и пульмонологической помощи населению. – Днепропетровск: Пороги, 1993. – 135 с.
5. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
6. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.
7. Ільницький Г. І. Впровадження інформаційно-цифрових технологій в умовах протитуберкульозного закладу на засадах доказової медицини // Науково-інформаційний вісник АНВО України. – Київ. – 2013. – № 4 (87). – С. 63-65.
8. Ільницький Г. І. Досвід та перспективи впровадження математичного моделювання при діагностиці туберкульозу первинного і вторинного генезу // Укр. пульмонолог. журнал. – Київ. – 2013. – № 4. – С. 36-40.
9. Ільницький Г. І. Комп'ютерно-математичне моделювання клініко-лабораторних проявів специфічного (туберкульозного) запалення при наявності обов'язкових, додаткових та факультативних діагностичних критеріїв захворювання // В кн.: Прикладні питання фтизіатрії дитячого та підліткового віку / за ред. І. Г. Ільницького, О. П. Костик, Л. І. Білозір. – Львів-Атлас. – 2013. – С. 102-142.
10. Ільницький І. Г., Костик О. П., Білозір Л. І. Основи фтизіопатології позалегової локалізації. – Львів: Атлас, 2011. – 512 с.
11. Ільницький І. Г. Синдром бронхіальної обструкції у практиці педіатра, фтизіатра і сімейного лікаря. – Київ-Львів: Атлас, 2009. – 304 с.
12. Феценко Ю. І., Мельник В. П., Ільницький І. Г. Пульмонологія та фтизіатрія (в 2-х томах). – Київ-Львів: Атлас, 2011. – 1363 с.
13. Феценко Ю. І., Мельник В. М., Ільницький І. Г. Хвороби респіраторної системи. – Київ-Львів: Атлас, 2008. – 497 с.
14. Ilnytskyi G. I. Mathematical verification of tuberculous process // Gruzlica we wspolczesnym swiecie – wystepowanie, objawy, leczenie. – Lublin, 2013. – S. 85-93.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ільницький Григорій Іванович

*Львовский национальный медицинский университет,
ассистент кафедры медицинской информатики.*

79010, г. Львов, ул. Пекарская, д. 69.

Тел. (032) 270-54-83.

E-mail: suhiv-lviv-oksana2@rambler.ru

Поступила 27.03.2014

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. И. ГОРДОН¹, И. Б. ВИКТОРОВА², С. А. ДОЛГИХ²

EXPERIENCE IN TREATING DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

A. I. GORDON¹, I. B. VIKTOROVA², S. A. DOLGIKH²

¹ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер»

²ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ и СР РФ

Представлен опыт лечения 30 больных туберкулезом с лекарственной и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекцией (медиана CD4⁺-лимфоцитов была 629 кл/мкл, антиретровирусную терапию получали 8 больных). Основной курс лечения эффективно завершили только 11 (36,7%) человек; неудача лечения констатирована у 3 (10%) больных и была связана с амплификацией лекарственной устойчивости ($n = 2$) и прогрессированием туберкулеза с генерализацией у пациента с исходно низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов (101 кл/мкл) ($n = 1$); досрочное прекращение лечения имело место в 16 (53,3%) случаях. Нежелательные реакции при лечении препаратами 2-го ряда (резерва) отмечены у 14 (46,7%) больных, среди которых преобладали аллергические ($n = 7$, 23,3%).

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, лечение, ВИЧ-инфекция.

The paper describes the experience in treating 30 patients with drug- and multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection (median CD4⁺ lymphocyte count was 629 cells/ μ l; 8 patients received antiretroviral therapy). Only 11 (36.7%) patients effectively completed a basic treatment cycle; failing therapy was stated in 3 (10%) patients and it was associated with the amplification of drug resistance ($n = 2$) and progressive tuberculosis with generalization in a patient with low baseline CD4⁺ lymphocyte counts (101 cells/ μ l) ($n = 1$); early treatment termination was seen in 16 (53.3%) cases. Fourteen (46.7%) patients were noted to have adverse events of treatment with second-line (reserve) drugs, among which allergic reactions were prevalent ($n = 7$ (23.3%)).

Key words: drug-resistant tuberculosis, multidrug resistance, treatment, HIV infection.

Проблема туберкулеза (ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией стала очевидной и приобрела особую актуальность в последнее десятилетие XX в. Эпидемии ВИЧ-инфекции и ТБ являются глобальной медико-социальной проблемой, а ТБ – лидирующей причиной смерти среди людей, живущих с ВИЧ.

Особое место занимает проблема лекарственно-устойчивого ТБ. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. в некоторых регионах мира ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя диагностирован у каждого четвертого больного [13].

В этой связи огромные опасения вызывает рост числа случаев МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией [1, 2, 7, 8, 10]. Исследователи, занимающиеся проблемой лечения МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, указывают на низкие показатели излечения (22-62%), высокие показатели смертности (20-57%) и высокую частоту досрочного прерывания лечения (12-20,9%) [3-6, 9, 11, 12]. Вместе с тем вопросы лечения МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией отображены в относительно небольшом числе зарубежных публикаций по этой теме, отечественных данных, касающихся этой темы, найти не удалось.

В Кемеровской области, где в течение ряда лет сохраняется напряженная ситуация по ТБ (за-

болеваемость ТБ всех форм в 2012 г. составила 106,53/100 тыс. населения), зафиксирована и крайне высокая заболеваемость ВИЧ-инфекцией (этот показатель в 2012 г. составил 272/100 тыс. населения).

В г. Новокузнецке (население 549 тыс. человек) в 2003 г. отмечен ежегодный неуклонный рост частоты сочетанной патологии. Доля впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией среди всех новых случаев ТБ увеличилась с 2008 по 2012 г. в 2,5 раза – с 10 до 25,7%.

В Кемеровской области в целом и в г. Новокузнецке в частности на протяжении ряда лет сохраняется высокий уровень первичной МЛУ. Показатель первичной МЛУ в г. Новокузнецке в 2012 г. составил 17,7%.

Цель и задачи – изучить эффективность лечения ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ)/МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией в г. Новокузнецке.

Материалы и методы

С 2008 по 2011 г. в г. Новокузнецке лечение ТБ с ЛУ МБТ завершили 30 больных ВИЧ-инфекцией. Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 5,2% среди всех больных ТБ с ЛУ/МЛУ МБТ ($n = 573$), завершивших лечение в указанный период.

Среди наблюдаемых больных преобладали мужчины ($n = 21$, 70%) в возрасте 20-49 лет (средний возраст 33 года).

У 70% пациентов ($n = 21$) установлен инъекционный путь заражения ВИЧ-инфекцией, 30% ($n = 9$) – заразились половым путем.

Число CD4⁺-лимфоцитов в группе в среднем составляло 586 ± 235 кл/мкл (медиана 629 кл/мкл). У 5 больных к началу химиотерапии (ХТ) ЛУ/МЛУ ТБ уровень CD4⁺-лимфоцитов был менее 350 кл/мкл. У большинства больных ($n = 20$, 66,7%) была диагностирована 3-я стадия ВИЧ-инфекции, 4А стадия имела у 6 (20%) больных, 4Б – у 4 (13,3%).

Антиретровирусную терапию (АРВТ) назначал врач-инфекционист в соответствии с национальными рекомендациями. К моменту начала лечения ЛУ-ТБ АРВТ получали 8 человек: 4 больных с 4Б стадией (100%) и 4 пациента с ВИЧ-инфекцией 4А стадии (66,7%). Двое больных впоследствии прервали АРВТ при досрочном самовольном прекращении лечения.

Вирусным гепатитом С страдали 15 (50%) больных (в том числе двое в сочетании с вирусным гепатитом В), ХОБЛ диагностирована у 5 (16,6%) человек, эпилептический синдром в анамнезе был у 3 (10%). Злоупотребление алкоголем и/или употребление инъекционных наркотиков отмечалось у 13 (43,3%) человек.

Преобладали пациенты с инфильтративным ТБ ($n = 21$, 70%), диссеминированный ТБ был у 10% ($n = 3$). Туберкулемы диагностированы у 4 (13,3%), очаговый ТБ – у 1 (13,3%) и фиброзно-кавернозный ТБ – у 1 (3,3%). Среди пациентов с диссеминированным ТБ ($n = 3$) на момент начала ХТ ЛУ-ТБ ни в одном случае не было ТБ множественных локализаций.

ЛУ к препаратам основного и резервного рядов определяли с помощью метода абсолютных концентраций в соответствии с Приказом № 109 МЗ РФ от 21.03.2003 г. ЛУ МБТ (устойчивость к изониазиду или рифампицину с наличием или без устойчивости к стрептомицину и/или этамбутолу) была у 8 (26,7%) больных, МЛУ МБТ – у 22 (73,3%) пациентов. ЛУ к препаратам 2-го ряда (резерва) определялась у 11 (36,7%) больных: у 4 больных была выявлена ЛУ к одному препарату 2-го ряда, у 4 человек была ЛУ к двум и у 3 человек – к трем препаратам резерва. Чаще других выявляли ЛУ к циклосерину ($n = 6$), к капреомицину ($n = 4$) и парааминосалициловой кислоте ($n = 4$), в трех случаях была выявлена ЛУ к проционамиду, и в двух – к канамицину. Случаев ШЛУ МБТ не выявлено.

На момент начала лечения ЛУ/МЛУ ТБ бактериовыделение было у 15 (50%) больных, полости распада – у 24 (80%).

Пациенты с МЛУ ТБ получали IV режим ХТ ($n = 22$), остальные – индивидуальный режим лечения ($n = 8$). Длительность основного курса лечения

(ОКЛ) при IV режиме составляла не менее 15 мес., при индивидуальном – не менее 12 мес.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности интенсивной фазы лечения, которую проводили в стационаре, показала, что ее завершили 17 (56,7%) больных. Неудача лечения в связи с амплификацией ЛУ и прогрессированием ВИЧ-инфекции констатирована в 1 (3,3%) случае, отрыв от лечения – 7 (23,3%) человек, выписка из стационара за грубые нарушения режима – 5 (16,6%).

При оценке результатов ОКЛ у всех 30 больных установлено, что основной курс лечения эффективно завершили только 11 (36,7%) человек. Неудача лечения констатирована у 3 (10%) больных. Такой результат был связан с амплификацией ЛУ ($n = 2$) и прогрессированием ТБ с генерализацией процесса у пациента с исходно низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов (101 кл/мкл) ($n = 1$). Досрочное прекращение лечения имело место у 16 (53,3%) больных.

Абациллирование достигнуто у 14 из 15 больных с бактериовыделением (93,3%), закрытие полостей распада – у 10 из 24 больных (41,7%), имевших деструктивные формы ТБ на момент начала ХТ ЛУ/МЛУ ТБ. Хирургическое лечение ТБ органов дыхания у пациентов с ВИЧ/ТБ не проводили.

Нежелательные реакции при лечении препаратами 2-го ряда (резерва) отмечены у 14 (46,7%) больных. Среди всех нежелательных реакций преобладали аллергические ($n = 7$, 23,3%), которые встречались значительно чаще, чем у пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ без ВИЧ-инфекции (4,8% среди 543 человек) ($p < 0,0001$). Статистических различий в частоте развития аллергических реакций среди пациентов, получавших АРВТ наряду с ХТ ТБ ($n = 8$), и пациентов, не получавших АРВТ, не выявлено ($p = 0,7$). Другими нежелательными реакциями были миалгии/артралгии – 10% ($n = 3$), токсический гепатит – 6,7% ($n = 2$), диспепсия – 6,7% ($n = 2$), развитие нейросенсорной тугоухости – 3,3% ($n = 1$) и психоэмоциональных нарушений – 3,3% ($n = 1$). При этом ни в одном случае побочные реакции не явились причиной прекращения ХТ.

При сравнении уровня CD4⁺-лимфоцитов, форм ТБ у пациентов, эффективно завершивших ОКЛ ($n = 11$) и тех, чье лечение признано безуспешным ($n = 3$), статистических различий не обнаружено.

Заключение

Частота досрочного прекращения лечения среди пациентов с ЛУ/МЛУ ВИЧ/ТБ составила 43,3% во время интенсивной фазы и 63,3% в течение всего ОКЛ. Чрезвычайно высокие показатели досрочного прекращения лечения могут быть объяснены социальными особенностями этой

группы больных (потребление наркотиков, алкоголизация).

Эффективность лечения ЛУ/МЛУ ТБ среди пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зими́на В. Н., Баты́ров Ф. А., Хали́на С. Н. и др. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // *Туб.* – 2011. – № 4. – С. 153-154.
2. Akksilp S., Wattanaamornkiat W., Kittikraisak W. et al. Multi-drug resistant TB and HIV in Thailand: overlapping, but not independently associated risk factors // *Southeast. Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2009. – № 40 (6). – P. 1264-1278.
3. Brust J. C., Gandhi N. R., Carrara H. et al. High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa, 2000-2003. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010 – № 14 (4). – P. 413-419.
4. Farley J. E., Ram M., Pan W. et al. Outcomes of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) among a cohort of south African patients with high HIV prevalence // *PLoS One.* – 2011. – № 6 (7). – P. e20436.
5. Isaakidis P., Cox H. S., Bhanumati V. et al. Ambulatory multi-drug resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a slum setting in Mumbai, India // *PLoS One.* – 2011. – № 6 (12). – P. e28066.
6. Kvasnovsky C., Kurbatova E. V., Odendaal R. et al. HIV infection in patients with multidrug-resistant tuberculosis from the preserving effective TB treatment study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. A1821.
7. Matteelli A., Richardson M. D., Sotgiu G. et al. Multidrug- and extensively drug-resistant TB in persons living with HIV // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2009. – № 3(3). – P. 245-254.

8. Migliori G. B., Dheda K., Centis R. et al. Review of multidrug-resistant and extensively drug-resistant TB: global perspectives with a focus on sub-Saharan Africa // *Trop. Med. Int. Health.* – 2010. – № 15 (9). – P. 1052-1066.

9. Palacios E., Franke M., Muñoz M. et al. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – № 16 (3). – P. 348-354.

10. Rajasekaran S., Chandrasekar C., Mahilmaran A. et al. HIV coinfection among multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis patients – a trend // *J. Indian Med. Assoc.* – 2009. – № 107(5). – P. 281-282, 284-286.

11. Satti H., McLaughlin M. M., Hedt-Gauthier B. et al. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho // *PLoS One.* – 2012. – № 7 (10). – P. e46943.

12. Seung K. J., Omatayo D. B., Keshavjee S. et al. Early outcomes of MDR-TB treatment in a high HIV-prevalence setting in Southern Africa // *PLoS One.* – 2009. – № 4 (9). – P. e7186.

13. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. – Geneva, 2010. – 71 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Викторова Ирина Борисовна

*ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru*

Поступила 18.02.2014

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ РЕЗЕРВНОГО РЯДА: ФТОРХИНОЛОНЫ, АМИКАЦИН И КАПРЕОМИЦИН

Ю. С. АЛЯПКИНА^{1,2}, Я. И. АЛЕКСЕЕВ¹, Д. А. ВАРЛАМОВ¹, Л. В. ДОМОТЕНКО³, Л. К. ШИПИНА²,
М. А. ВЛАДИМИРСКИЙ²

DEVELOPMENT OF REAL-TIME PCR TECHNOLOGY FOR THE RAPID DETECTION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS RESISTANCE TO RESERVE ANTITUBERCULOSIS DRUGS: FLUOROQUINOLONES, AMIKACIN, AND CAPREOMYCIN

YU. S. ALYAPKINA^{1,2}, YA. I. ALEKSEEV¹, D. A. VARLAMOV¹, L. V. DOMOTENKO³, L. K. SHIPINA²,
M. A. VLADIMIRSKY²

¹НПФ «Синтол»,

²НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

³НИИ прикладной микробиологии Роспотребнадзора РФ, г. Москва

На основе технологии ПЦР в реальном времени с использованием системы оригинальной конструкции аллель-специфичных, меченных флуорофорами праймеров, комплементарных к последовательности гасителя флюоресценции, разработаны метод и опытные образцы тест-системы для быстрого определения ДНК мутаций микобактерий туберкулеза (МБТ), ответственных за лекарственную устойчивость к препаратам резервного ряда: группы фторхинолонов, амикацину и капреомицину. При использовании молекулярно-генетической тест-системы «Амплитуб-МЛУ-РВ» с целью исследования лекарственной чувствительности исследованы образцы мокроты 68 больных с деструктивным туберкулезом легких, длительно лечившихся препаратами 1-го и 2-го рядов (53 пациента). В 51 (75%) случае эти пациенты выделяли МБТ с МЛУ. Все полученные образцы ДНК МБТ были также исследованы на обнаружение лекарственной устойчивости к фторхинолонам, амикацину и капреомицину как с использованием разработанного метода и опытного набора реагентов, так и с помощью традиционного культурального исследования. При использовании молекулярно-генетического анализа был установлен 90%-ный уровень чувствительности исследования при 96%-ной специфичности.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость, туберкулез, препараты резервного ряда.

Based on a real-time PCR technology using an original-design system of allele-specific, fluorophore-labelled primers complementary to the sequence of a fluorescence quencher, the authors developed a method and test system prototypes for the rapid determination of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) DNA mutations responsible for resistance to reserve anti-TB drugs, such as fluoroquinolones, amikacin, and capreomycin.

To study drug susceptibility, an Amplitube-MDR-RV molecular genetic test system was used to investigate sputum smears from 68 patients with destructive pulmonary tuberculosis who had been long treated with first- and second-line drugs (53 patients). These patients excreted multidrug-resistant MBT in 51 (75%) cases. All obtained MBT DNA samples were also examined for resistance to fluoroquinolones, amikacin, and capreomycin, by employing both the developed method and prototype reagent kits and by conventional culture methods. Molecular genetic analysis established that the study had a sensitivity of 90% and a specificity of 96%.

Key words: drug resistance, tuberculosis, reserve antituberculosis drugs.

Распространение лекарственной устойчивости микроорганизмов является одним из самых больших вызовов системе здравоохранения в новом тысячелетии. Эффективным ответом может быть быстрое развитие и применение новых лабораторных технологий, основанных на достижениях современной молекулярной биологии [6]. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом, в России отмечается неуклонный рост числа штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), т. е. с устойчивостью к наи-

более эффективным препаратам – рифампицину и изониазиду, выделяемых даже у впервые выявленных, ранее не леченных больных туберкулезом. Общие принципы управления для противодействия распространению лекарственной устойчивости при туберкулезе, изложенные в инструктивных материалах Международного противотуберкулезного союза 2013 г., рекомендуют широкое применение ускоренных культуральных методов определения лекарственной чувствительности МБТ, а также новых быстрых методов, основанных на молекуляр-

но-генетических тестах, позволяющих определять мутации ДНК, связанные с возникновением лекарственной устойчивости [3]. Список этих мутаций, ассоциированных с устойчивостью к конкретным противотуберкулезным препаратам, в основном установлен.

В 2006-2009 гг. представителями НПФ «Синтол» совместно с коллегами из НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» разработаны и внедрены тест-система «Амплитуб-МЛУ-РВ» (№ ФСР 2010/07636), лабораторная технология экспресс-определения лекарственной устойчивости клинических штаммов МБТ к изониазиду и рифампицину, основанная использовании мультиконкурентной аллель-специфичной ПЦР в реальном времени (АС-ПЦР-РВ) для определения основных мутаций ДНК возбудителя, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к этим препаратам. Показано высокое совпадение (94-99%) результатов молекулярно-генетической диагностики с данными общепринятых культуральных исследований [1].

В связи с широким применением противотуберкулезных препаратов резервного ряда или препаратов так называемой 2-й линии возникла угроза распространения штаммов МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), т. е. устойчивых, помимо рифампицина и изониазида, также и к препаратам резервного ряда – фторхинолонам и по крайней мере к одному из инъекционных антибиотиков аминогликозидного или полипептидного ряда. Решению задачи экспресс-определения лекарственной устойчивости к этим препаратам 2-й линии посвящена настоящая работа.

Материалы и методы

Штаммы и образцы

Сотрудниками Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии предоставлен 31 клинический изолят *Mycobacterium tuberculosis*, полученный от ранее леченных больных и охарактеризованный в отношении устойчивости к фторхинолонам. 19 клинических изолятов, устойчивых к амикацину и/или капреомицину, получены из лаборатории микробиологии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии и бактериологической лаборатории Нижегородского областного противотуберкулезного диспансера. Также исследованы образцы мокроты 122 больных, проходивших стационарное лечение в клинике НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Из них 53 больных получали лечение фторхинолонами, в основном левофлоксацином, в течение 2-3 мес.

Микробиологические методы исследования

Для образцов мокроты проводили первичное культивирование с помощью стандартной системы Bactec в лаборатории НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова. После получения роста

и идентификации МБТ культуры передавали в лабораторию Института прикладной микробиологии (г. Оболensk Московской обл.), где проводили дальнейшее исследование лекарственной чувствительности к препаратам офлоксацину, капреомицину и амикацину на плотных питательных средах методами пропорций и абсолютных концентраций.

Пробоподготовка и выделение ДНК

Пробоподготовку образцов и выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов для выделения ДНК «МСорб-Туб» (ЗАО «Синтол») в зависимости от вида образца в соответствии с инструкцией к набору.

Выявление МБТ и определение лекарственной устойчивости к рифампицину и изониазиду методом ПЦР-РВ

Все выделенные образцы ДНК анализировали с помощью набора реагентов для обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР-РВ «АмплиТуб-РВ» (ЗАО «Синтол») с целью идентификации и дифференциации по количественному содержанию клеток МБТ. Отобранные по количественному критерию образцы использовали для анализа на лекарственную устойчивость. Лекарственную устойчивость к рифампицину и изониазиду определяли методом ПЦР-РВ с помощью тест-системы «АмплиТуб-МЛУ-РВ» (ЗАО «Синтол»).

Проведение аллель-специфичной ПЦР-РВ (АС-ПЦР-РВ) для определения мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, капреомицину и амикацину

Для проведения исследования на участке гена *gyrA* (GeneBank L27512) были выбраны флуоресцентный линейный зонд FAM-*gyrA*_up (FAM - TC GGC TCG CCA GGC AAT GAC CCA - RTQ2) типа TaqMan, не содержащий мутаций, прямой и обратный праймеры *gyrA*-F (CGC AGC TAC ATC GAC TAT GCG A) и *gyrA*-R (CGG GCT TCG GTG TAC CTC AT) и соответствующие аллель-специфичные праймеры к кодам 88, 90, 91 и 94 AL и Alm. Из последовательности гена *rrs* (GeneBank NC_000962) были выбраны: флуоресцентные линейные зонды типа TaqMan R6G-*rrs*527_up (R6G – TT CCG GAC AAC GCT CGC ACC CTA CG - BHQ2), R6G-*rrs*1452_up (R6G – TCG CCG ATC CCA CCT TCG ACA GCT C – BHQ2), не содержащие мутаций, прямые *rrs*-F1 (CGG GTT CTC TCG GAT TGA CGG), *rrs*-F2 (CCC TTG TGG CCT GTG TGC) и обратные праймеры *rrs*-R1 (GCC CGC ACG CTC ACA GTT A), *rrs*-R2 (TGA TCC AGC CGC ACC TTC C) и соответствующие аллель-специфичные праймеры к заменам 514, 517, 1105, 1239, 1401, 1402, 1484 AL и Alm.

Праймеры и зонд были синтезированы фосфитамидным методом на олигонуклеотидном синтезаторе ASM102U (Россия, г. Новосибирск) с использованием реактивов ЗАО «Синтол» (Россия,

г. Москва) и очищены в ПААГ и с помощью ВЭЖХ. Реакционная ПЦР-смесь объемом 25 мкл включала: 2,5-кратную реакционную смесь, содержащую $MgCl_2$ и dNTP, (ЗАО «Синтол», Россия), 5 пмоль соответствующего зонда, 10 пмоль каждого праймера, 2,5 ед. Hot-Rescue Taq-полимеразы (ЗАО «Синтол», Россия) и 5 мкл образца ДНК.

Постановку АС-ПЦР-РВ осуществляли согласно инструкции на приборе АНК-32 (ИАП, г. Санкт-Петербург, Россия). Температурный протокол АС-ПЦР-РВ: 95°C – 5 мин, 50 циклов: 62°C – 50 с, 95°C – 20 с. Результаты ПЦР-РВ регистрировались автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с прибором АНК-32. Интерпретацию результатов осуществляли согласно принципу АС ПЦР.

Проведение мультиконкурентной аллель-специфичной ПЦР-РВ

Отобранные в ходе анализа частоты мутаций аллель-специфичные праймеры к кодонам 90 и 94 гена *gyrA M. tuberculosis* и заменам 514, 517, 1401, 1402 гена *rrs M. tuberculosis* синтезировали с различными флюорофорами на 5'-конце. 3'-меченные праймеры-гасители были выбраны согласно комплементарности аллель-специфичным праймерам для кодонов 90 и 94 гена *gyrA* [RTQ-*gyrA*90 (CGTCGCCGTGCGG–BHQ2), RTQ-*gyrA*94 (GTAGATCGACGCGTCC–BHQ2)] и заменам 514, 517, 1401, 1402 гена *rrs* соответственно [RTQ-*rrs*514 (GCTGGCACGTAGTTGG–RTQ2), RTQ-*rrs*517 (GCTGCTGGCACGTAGTT – RTQ2), RTQ-*rrs*1401 (GACGGGCGGTGTGTAC–BHQ2)].

Мультиконкурентную аллель-специфичную ПЦР в формате реального времени проводили на приборе АНК-32 (ИАП, Россия) в два этапа. На первом этапе проводили предварительную амплификацию с целью накопления специфических фрагментов генов *gyrA* и *rrs* соответственно. Температурно-временной режим амплификации: 95°C –

5 мин, 20 циклов: 66°C – 50 с, 95°C – 20 с. На втором этапе определяли лекарственную устойчивость к фторхинолонам и капреомицину/амикацину с помощью разработанных комплектов реагентов для определения мутаций в кодонах 90 и 94 гена *gyrA* и замен 514, 517, 1401, 1402 гена *rrs* соответственно. Реакционная смесь объемом 25 мкл включала: 2,5х-кратную реакционную смесь, содержащую $MgCl_2$ и dNTP, (ЗАО «Синтол», Россия), 5 пмоль зонда, 10 пмоль общего праймера, 5 пмоль праймера дикого типа, 10 пмоль каждого из 1-2 участвующих в данном анализе 5'-флюоресцентно-меченных аллель-специфичных праймеров, 20-30 пмоль комплементарного праймера-гасителя (из расчета 10 пмоль на каждые 10 пмоль флюоресцентных праймеров), 2,5 ед. Hot-Rescue Taq-полимеразы (ЗАО «Синтол», Россия) и 5 мкл образца ДНК. Температурный протокол ПЦР-РВ: 95°C – 3 мин, 50 циклов: 62°C – 40 с; 58°C – 40 с, 95°C – 20 с. Результаты ПЦР-РВ регистрировались автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с приборами для ПЦР-РВ.

Результаты и обсуждение

Определение частоты встречаемости мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам

Ранее установлено, что мутации, вызывающие высокую степень устойчивости к фторхинолонам, возникают на небольшом участке гена *gyrA*, кодирующего субъединицу гиразы А [2].

Для оценки частоты встречаемости мутаций в гене *gyrA M. tuberculosis*, ассоциирующихся с устойчивостью к фторхинолонам, был использован метод аллель-специфичной ПЦР-РВ, суть метода которого заключается в том, что при параллельной постановке ПЦР-РВ с праймерами, несущими замены на 3'-конце, начало роста флюорес-

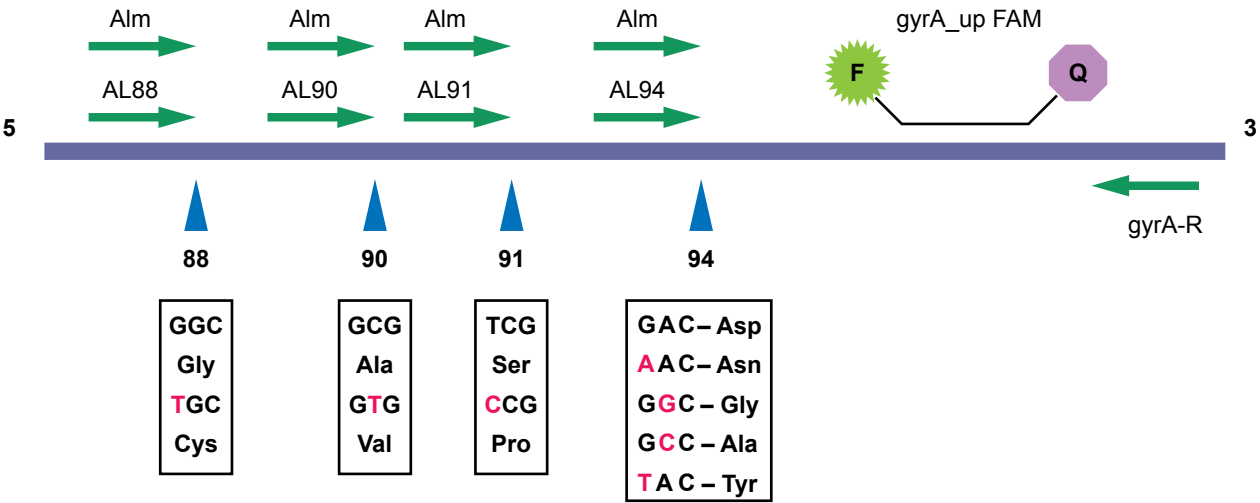


Рис. 1. Схема анализа мутаций на участке гена *gyrA M. tuberculosis* методом АС ПЦР-РВ

Таблица 1

Результаты определения мутаций на участке гена *gyrA* *M. tuberculosis* в офлаксацин-устойчивых клинических изолятах

№	Образец	Мутации
1.	4146	R gyrA 94 Alm4 GAC-TAC (Asp-Tyr)
2.	4379	R gyrA 94 Alm4 GAC-TAC (Asp-Tyr)
3.	4966	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
4.	5157	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
5.	5563	R gyrA 94 Alm4 GAC-TAC (Asp-Tyr)
6.	5573	R gyrA 94 Alm1 GAC-AAC (Asp-Asn)
7.	5579	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val)
8.	5675	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val)
9.	5688	R gyrA 94 Alm3 GAC-GCC (Asp-Ala)
10.	5693	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
11.	5829	R gyrA 94 Alm4 GAC-TAC (Asp-Tyr)
12.	6049	R gyrA 94 Alm4 GAC-TAC (Asp-Tyr)
13.	6170	R gyrA 94 Alm3 GAC-GCC (Asp-Ala)
14.	6224	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
15.	6392	R gyrA 94 Alm4 GAC-TAC (Asp-Tyr)
16.	6802	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val)
17.	1649	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
18.	1651	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
19.	1657	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val)
20.	1659	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val)
21.	1765	R gyrA 94 Alm3 GAC-GCC (Asp-Ala)
22.	1804	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val) gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
23.	1831	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val)
24.	1856	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val)
25.	1913	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
26.	1915	R gyrA 94 Alm1 GAC-AAC (Asp-Asn)
27.	1917	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
28.	1921	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val) gyrA 94 Alm3 GAC-GCC (Asp-Ala)
29.	1926	R gyrA 94 Alm3 GAC-GCC (Asp-Ala)
30.	1927	R gyrA 94 Alm2 GAC-GGC (Asp-Gly)
31.	1967	R gyrA 90 Alm10 GCG-GTG (Ala-Val)

ценции будет различным для разных праймеров, т. е. каждому праймеру соответствует свое значение порогового цикла, и чем меньше это значение, тем более специфичен праймер. По разнице в значениях пороговых циклов между праймером дикого типа (AL) и аллель-специфичными праймерами с соответствующими мутациями на 3'-конце (Alm) можно судить о наличии мутации в определенном образце. В качестве контрольного выступает образец без мутаций с определенными значениями порогового цикла и разницей для каждого аллель-специфичного праймера.

Для проведения исследования на участке гена *gyrA* нами были выбраны флюоресцентный зонд, не содержащий мутаций, прямой и обратный праймеры и соответствующие аллель-специфичные праймеры к кодонам 88, 90, 91 и 94 AL и Alm. Схема анализа приведена на рис. 1.

Результаты скрининга 31 офлоксацин-устойчивого образца представлены в табл. 1.

Среди 31 устойчивого к фторхинолонам клинического изолята распределение мутаций было следующим:

- 8 образцов – 90 кодон Ala-Val (GCG-GTG);
- 21 образец – 94 кодоны (2 – Asp-Asn (GAC-AAC); 9 – Asp-Gly (GAC-GGC); 4 – Asp-Ala (GAC-GCC); 6 – Asp-Tyr (GAC-TAC);
- 2 образца – 90 и 94 кодоны [Asp-Gly (GAC-GGC); Asp-Ala (GAC-GCC)].

Мутаций в 88-м и 91-м кодонах гена *gyrA* не найдено. Таким образом, для обеспечения высокой диагностической чувствительности анализа были выбраны 5 наиболее часто встречающихся мутаций в гене *gyrA* *M. tuberculosis*, ассоциирующиеся с устойчивостью к фторхинолонам (табл. 2). Эти мутации составили 3 комплекта реагентов для их определения с помощью метода мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ. Анализ мутаций с помощью мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ включает два этапа. На первом этапе проводится ПЦР-РВ с целью накопления специфического фрагмента гена *gyrA*, в котором могут содержаться мутации, ассоциирующиеся с лекарственной устойчивостью. Стадия предварительной ПЦР-РВ специально введена для повышения чувствительности и специфичности анализа. Особенно это важно при анализе клинических образцов, так как они содержат большое количество неспецифической ДНК (ДНК человека и др.). С целью предотвращения контаминации режим амплификации предварительной ПЦР-РВ специально включает только 20 циклов, при этом рост флюоресценции обычно еще не регистрируется прибором. Исследуемые образцы после постановки предварительной ПЦР-РВ разводят в тех же пробирках, и полученная смесь является исходной для дальнейшей постановки всех реакций мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ. Второй этап анализа включает обнаружение конкретных мутаций в определенных кодонах (90 и 94) гена

Таблица 2

Мутации в гене *gyrA* *M. tuberculosis*, выявляемые с помощью мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ

Кодоны	Замены	Число пробирок в ПЦР-РВ
90	Ala – Val GCG – GTG	1
94	Asp – Asn GAC – AAC Asp – Gly GAC – GGC Asp – Ala GAC – GCC Asp – Tyr GAC – TAC	2

gyrA, ассоциирующихся с устойчивостью к фторхинолонам.

Интерпретация результатов в методе мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ заключается в следующем [1]. Образец считается чувствительным (не имеет мутаций в данном кодоне), если рост флюоресценции наблюдается только по флюорофору гибридизационного зонда, который не содержит мутаций и является маркером, контролируя ингибирование реакции и наличие в образце специфического фрагмента гена *gyrA M. tuberculosis*. Образец считается устойчивым к фторхинолонам (имеет мутацию в каком-либо кодоне), если рост флюоресценции наблюдается по каналу флюоресцентного зонда и по одному или нескольким каналам на мутации.

Определение частоты встречаемости мутаций, ассоциированных с устойчивостью к капреомицину/амикацину

По данным литературы, мутации, ассоциирующиеся с устойчивостью к амикацину, находятся в гене *rrs*, кодирующем 16S рРНК, а мутации, ассоциирующиеся с устойчивостью к капреомицину, – в гене *rrs*, кодирующем 16S рРНК, и гене *tly* [4, 5]. В соответствии с данными литературы лекарственная устойчивость к этим двум препаратам в большинстве случаев является перекрестной. Мы исследовали именно мутации гена *rrs*, так как они более изучены и чаще описаны. Оценку частоты встречаемости мутаций в гене *rrs M. tuberculosis*, ассоциирующихся с устойчивостью к капреомицину и амикацину, проводили аналогично мутациям, ассоциированным с устойчивостью к фторхинолонам, методом АС-ПЦР-РВ, как описано выше.

Для этого из последовательности гена *rrs* были выбраны: флюоресцентные зонды, не содержащие мутаций, прямые и обратные праймеры и соответствующие аллель-специфичные праймеры к заменам 514, 517, 1105, 1239, 1401, 1402, 1484 AL и Alm.

Результаты скрининга 19 бактериологически охарактеризованных в отношении устойчивости к капреомицину и/или амикацину клинических изолятов представлены в табл. 3.

В 18 образцах были найдены *rrs* мутации (замены в позициях 514, 517 и 1401). В 1 образце, устойчивом к капреомицину, мутаций в *rrs* гене не найдено. По-видимому, устойчивость здесь обусловлена другими мутациями, например *tly* гена. Таким образом, по результатам исследований с помощью АС-ПЦР-РВ и с учетом данных литературы, выбрали следующие мутации для создания комплектов реагентов на основе мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ: A514C, C517T, A1401G.

Определение мутаций, ассоциирующихся с устойчивостью к капреомицину/амикацину, с помощью метода мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ проводится аналогично определению мутаций гена *gyrA*, как описано выше, и состоит из двух этапов:

накопления специфических фрагментов гена *rrs* и последующего определения мутаций – замен A514C, C517T, A1401G.

Результаты сравнительных испытаний определения лекарственной устойчивости к фторхинолонам, капреомицину/амикацину в клинических образцах молекулярно-генетическим и бактериологическими методами

Сравнительные исследования осуществляли при анализе одних и тех же образцов мокроты, которые после их лизиса и получения осадков были поделены для проведения культурального исследования и молекулярно-генетического ПЦР-РВ-анализа. Первичное культивирование выполняли в жидкой питательной среде с помощью системы Bactec. После получения роста и идентификации МБТ исследовали лекарственную чувствительность полученных культур к фторхинолонам, капреомицину и амикацину на плотных питательных средах методами пропорций и абсолютных концентраций. Все клинические образцы, передаваемые для анализа молекулярно-генетическим методом, были зашифрованы сотрудниками ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

Таблица 3

Результаты определения мутаций на участке гена *rrs M. tuberculosis* в устойчивых клинических изолятах

№	Образец	Мутации	Данные микробиологии
1.	554	R <i>rrs</i> C517T	АМ
2.	2072	R <i>rrs</i> C517T	АМ
3.	4145	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
4.	5153	R <i>rrs</i> A514C R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
5.	5155	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
6.	5293	R <i>rrs</i> A514C R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
7.	5829	мутации <i>rrs</i> не найдены	CAP
8.	5841	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
9.	6254	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
10.	6624	R <i>rrs</i> A514C R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
11.	7430	R <i>rrs</i> A514C R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
12.	11416	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
13.	11536	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
14.	11787	R <i>rrs</i> A1401G	АМ
15.	12192	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
16.	12333	R <i>rrs</i> A514C R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
17.	12345	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
18.	12648	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP
19.	13615	R <i>rrs</i> A1401G	АМ + CAP

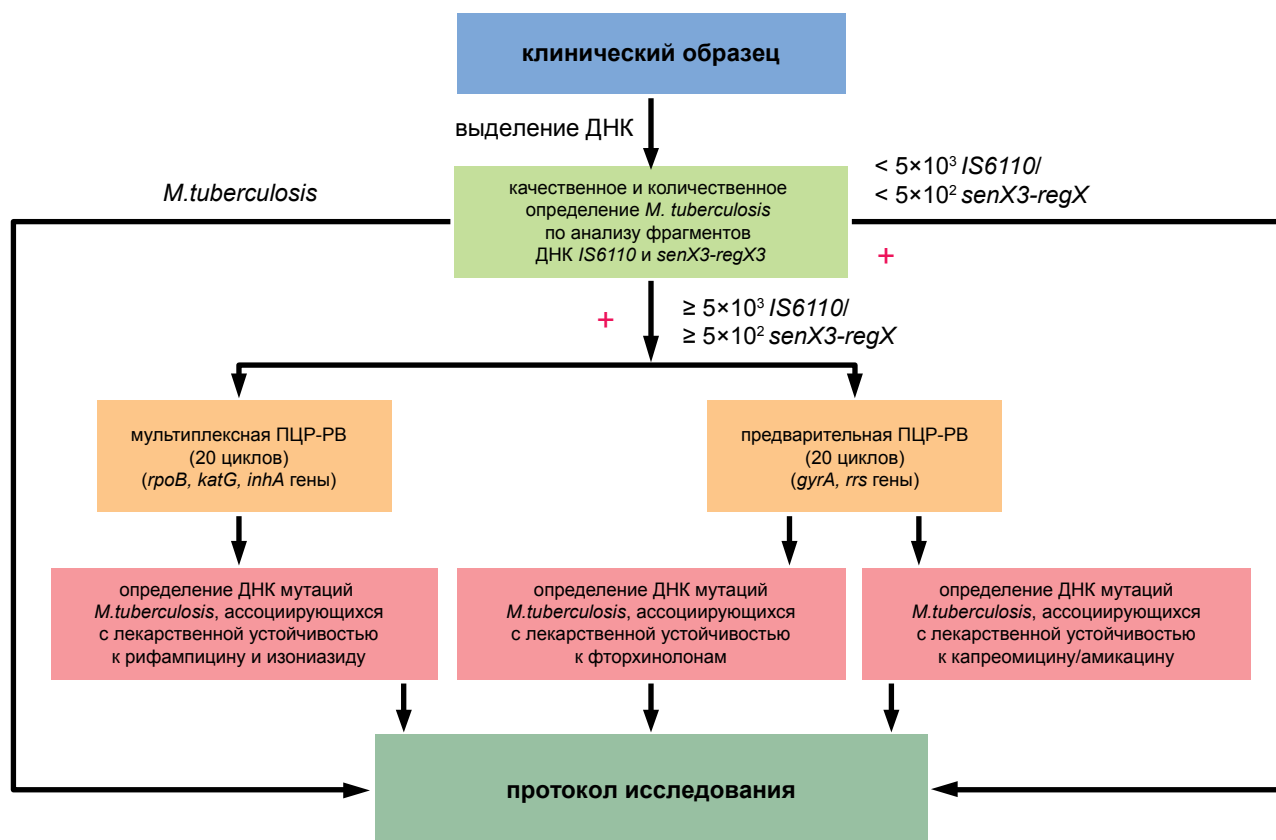


Рис. 2. Схема анализа клинического образца на наличие МБТ и определение антибиотикоустойчивости к рифампицину и изониазиду, фторхинолонам, капреомицину/амикацину с помощью метода ПЦР-РВ

Алгоритм анализа клинических образцов молекулярно-генетическим методом показан на рис. 2.

Все выделенные образцы ДНК анализировали с помощью набора реагентов для обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР-РВ «АмплиТуб-РВ» (ЗАО «Синтол») с целью идентификации и дифференциации по количественному содержанию клеток МБТ. Тест-система «АмплиТуб-РВ» позволяет выявлять в образце наличие ДНК *M. tuberculosis* complex одновременно по фрагментам генов *IS6110* и *regX3*.

Из 122 образцов для анализа на лекарственную устойчивость были отобраны 68 образцов с содержанием геномных копий не менее 5×10^2 в 5 мкл образца ДНК по *regX3*, что составляет не менее 100 КОЕ в 1 мл образца мокроты. Вначале с помощью молекулярно-генетической тест-системы определяли лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину с помощью ранее разработанной тест-системы «АмплиТуб-МЛУ-РВ».

Больных, выделяющих устойчивые МБТ к рифампицину и изониазиду, т. е. с МЛУ, выявлено 51 из 68 (75%). Больных туберкулезом, выделяющих МБТ с моноустойчивостью к изониазиду, – 7 (10,3%), с моноустойчивостью к рифампицину – 2 (2,9%). Число чувствительных образцов – 8 (11,8%).

МБТ, чувствительные к рифампицину и изониазиду, были также чувствительными к препаратам

2-го ряда. Из 51 образца, устойчивого к рифампицину и изониазиду, устойчивость к офлоксацину определена методом ПЦР у 22 (43,1%) пациентов, а к капреомицину/амикацину – у 25 (49%). Из 22 больных, выделяющих МБТ с устойчивостью к фторхинолонам, у 12 отмечена устойчивость и капреомицину/амикацину (54,5%), из 25 больных, выделяющих МБТ с устойчивостью к капреомицину/амикацину, устойчивость к фторхинолонам отмечена у 12 (48%) пациентов.

Таким образом, в исследуемой группе больных туберкулезом, ранее длительно лечившихся различными препаратами, выявлено 12 (23,5%) пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

Сопоставление результатов с данными традиционного культурального анализа было проведено у 49 больных. Уровень совпадений результатов определения лекарственной чувствительности между культуральными исследованиями и методом ПЦР-РВ составил: по двум типам антибиотиков (фторхинолоны и капреомицин/амикацин) – 87%; по фторхинолонам – 84,1%; по капреомицин/амикацину – 89,6%. Чувствительность анализа методом ПЦР-РВ по сравнению с культуральным составила 90% (фторхинолоны – 90%, капреомицин/амикацин – 90%), а специфичность – 98% (фторхинолоны – 96%, капреомицин/амикацин – 100%).

Выводы

На основе технологии мультиконкурентной аллель-специфичной ПЦР в реальном времени разработана молекулярно-генетическая тест-система быстрого определения лекарственной устойчивости к препаратам фторхинолонового ряда, а также к резервным антибиотикам: капреомицину и/или амикацину.

Проведены сравнительные исследования образцов мокроты, полученных от 68 длительно лечившихся больных туберкулезом легких, в том числе 49 больных с установленной МЛУ, в которых были использованы как разработанные на основе ПЦР-РВ методы молекулярно-генетического анализа ДНК мутаций, связанных с возникновением МЛУ и устойчивости к фторхинолонам, капреомицину/амикацину, так и традиционные культуральные исследования для фенотипического определения устойчивости к этим препаратам.

Установлен в среднем 87%-ный уровень совпадений разработанного молекулярно-генетического метода определения лекарственной устойчивости к изученным препаратам 2-й линии (фторхинолоны, амикацин и капреомицин) при высокой 98% специфичности исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирский М. А., Аляпкина Ю. С., Алексеев Я. И. и др. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения

и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза // Пробл. туб. – 2008. – № 4. – С. 38-44.

2. Cheng A. F. B., Yew W. W., Chan E. W. C. et al. 2004. Multiplex PCR amplimer conformation analysis for rapid detection of gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – Vol. 48, № 2. – P. 596-601.

3. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis, Paris, France, 232 p.

4. Maus C. E., Pliskaytis B. B., Shinnick T. M. 2005. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – Vol. 49, № 8. – P. 3192-3197.

5. Suzuki Y., Katsukawa C., Tamaru A. et al. 1998. Detection of kanamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by identifying mutations in the 16S rRNA gene // J. Clin. Microbiol. – Vol. 36, № 5. – P. 1220-1225.

6. van Belkum A., Dunne W. M. Next-generation antimicrobial susceptibility testing // J. Clin. Microbiology. – 2013. – Vol. 51, № 7. – P. 2018-2023.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Владимирский Михаил Александрович
НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4

Поступила 28.03.2014

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ И НЕ СОДЕРЖАЩИХ ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

К. И. УСОВ, Г. Г. ЮШКОВ, А. В. МАШАНОВ

ACUTE TOXICITY OF PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE-CONTAINING AND NONCONTAINING ANTITUBERCULOSIS DRUGS (AN EXPERIMENTAL STUDY)

K. I. USOV, G. G. YUSHKOV, A. V. MASHANOV

НИИ биофизики, лаборатория токсикологических испытаний и исследований,
ИЛЦ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия», Иркутская область

Экспериментальное исследование посвящено установлению DL_{50} (мг/кг), степени токсичности и класса опасности для 17 противотуберкулезных препаратов производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск. Эксперименты проведены на экспериментально-биологических моделях – белых нелинейных крысах ($n = 3\ 400$) и мышах ($n = 3\ 400$). Установлено, что включение пиридоксина гидрохлорида в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов позволило значительно уменьшить их токсичность.

Ключевые слова: острая токсичность, противотуберкулезные препараты, пиридоксина гидрохлорид.

This experimental study established DL_{50} (mg/kg), the degree of toxicity, and a hazard class for 17 antituberculosis drugs (OAO «Farmasintez», Irkutsk). Experiments were performed on experimental biological models: albino outbred rats ($n = 3\ 400$) and mice ($n = 3\ 400$). The incorporation of pyridoxine hydrochloride into combined antituberculosis drugs was found to considerably decrease their toxicity.

Key words: acute toxicity, antituberculosis drugs, pyridoxine hydrochloride.

Основным методом лечения больных туберкулезом является этиотропная химиотерапия. Противотуберкулезные препараты необходимо назначать в оптимальных дозах и комплексно. Оптимальность доз активных веществ и комплексность реализуются через расчет доз противотуберкулезных препаратов врачом-фтизиатром с учетом индивидуальных особенностей организма пациента и использованием комбинированных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) [1, 7]. Такая терапия предотвращает развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к лекарственным веществам и обуславливает более выраженный клинический эффект.

В то же время применение изониазида (основного представителя группы гидразидов изоникотиновой кислоты и, как правило, включаемого в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов) сопровождается разнообразными побочными эффектами, многие из которых связаны с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата, который является коэнзимом, необходимым для разнообразных превращений аминокислот. В связи с этим для предупреждения побочных эффектов (например, невритов) одновременно с изониазидом назначают пиридоксина гидрохлорид (витамин B_6) [12].

В состав некоторых современных противотуберкулезных препаратов, не содержащих изониазид, тоже стали включать пиридоксина гидрохлорид. Такая витаминизация препаратов обусловлена тем, что при длительном их приеме они сами могут вызывать нарушение синтеза и обмена витамина B_6 в организме пациента. Зачастую пациенты, которые вынуждены по назначению врача-фтизиатра принимать множество препаратов одновременно на протяжении длительного времени лечения туберкулеза, срывают режим терапии или просто отказываются от нее. Основными причинами отказа пациента от химиотерапии являются значительная лекарственная нагрузка на его организм, а также психологический аспект, связанный с одновременным приемом целого ряда препаратов (антибактериальные, симптоматические, витаминные и др.) на протяжении длительного периода лечения [2, 6, 13].

В связи с этим Всемирная организация здравоохранения и Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями рекомендуют замену сочетанной терапии лечением КПФД, по крайней мере на этапе интенсивной терапии [8]. Современные технологии получения лекарственных средств, модернизированное и новое оборудование фармацевтических заводов позво-

ляют получать комбинированные препараты с четко фиксированными дозами действующих веществ. Данные препараты необходимы для перехода на новую схему лечения, что позволит исключить ряд проблем, связанных с громоздкостью и неудобством традиционных режимов и схем химиотерапии.

К преимуществам КПФД относят: 1) упрощение дозировки препаратов, поскольку состав сбалансирован в одной многокомпонентной таблетке; 2) адекватность массы тела пациента, что исключает необходимость расчета индивидуальной дозы каждого из 3-5 препаратов в отдельности; 3) снижение вероятности первичной лекарственной устойчивости возбудителя, являющейся негативным моментом в практике монотерапии, так как устойчивость к комбинированным препаратам может развиваться только при несоблюдении режима приема и при многократном прерывании лечения; 4) упрощение процедуры подбора препарата, а также взаимодействия врач – пациент [11].

В последние годы в России достигнуты известные успехи в химиотерапии туберкулеза легких, позволившие стабилизировать уровень заболеваемости туберкулезом [3]. Однако по-прежнему актуальным остается продолжение поиска способов лечения этой опаснейшей социальной болезни в сочетании со скорейшей регистрацией и внедрением противотуберкулезных препаратов, в том числе и комбинированных, в медицинскую практику. Обеспечению реализации этой цели, в свою очередь,

способствует установление величины среднесмертельной дозы (DL₅₀) на этапе экспериментального доклинического исследования противотуберкулезных препаратов, в том числе воспроизводимых, как обязательного. Это требование регламентируется Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», согласно которому разрешение на клинические испытания нового или воспроизводимого лекарственного средства должно выдаваться только при представлении результатов, в том числе и токсикологических исследований острого действия. Исследования проводили согласно правилам, заложенным в руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [10].

Цель работы: установить величину DL₅₀, степень токсичности, класс опасности комбинированных противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск.

Материалы и методы

Острую токсичность устанавливали по Керберу [4] на белых нелинейных мышах массой тела 18-20 г, белых нелинейных крысах массой тела 180-200 г. Для каждого препарата было сформировано по 10 групп животных по 20 особей в каждой (n = 10 М, n = 10 F). Характеристика исследуемых препаратов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика противотуберкулезных препаратов производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск

Название препарата	Количество действующих веществ, мг
1. Изониазид®	Изониазид – 300 мг
2. Фтизоактив®	Изониазид – 300 мг, пиридоксина г/х – 15 мг
3. Протубэтам®	Изониазид – 300 мг, этамбутола г/х – 800 мг
4. Протубэтам В ₆ ®	Изониазид – 300 мг, этамбутола г/х – 800 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
5. Протубипира®	Изониазид – 300 мг, пиразинамид – 750 мг
6. Протубипира В ₆ ®	Изониазид – 300 мг, пиразинамид – 750 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
7. Протуб-2®	Изониазид – 300 мг, рифампицин – 450 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
8. Протуб-3®	Изониазид – 150 мг, рифампицин – 225 мг, пиразинамид – 750 мг
9. Протуб-4®	Изониазид – 75 мг, рифампицин – 150 мг, пиразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 275 мг
10. Протуб-4 плюс®	Изониазид – 75 мг, рифампицин – 150 мг, пиразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 275 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
11. Протуб-5®	Ломефлоксацина г/х – 200 мг, протионамид – 188 мг, пиразинамид – 400 мг, этамбутола г/х – 360 мг, пиридоксина г/х – 20 мг
12. Протуб-лومه®	Изониазид – 135 мг, ломефлоксацина г/х – 200 мг, пиразинамид – 370 мг, этамбутола г/х – 325 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
13. Протубутин®	Рифабутин – 75 мг, пиразинамид – 370 мг, этамбутола г/х – 325 мг, пиридоксина г/х – 10 мг
14. ПАСК®	Натрия пара-аминосалицилата – 1 000 мг
15. Изопаск®	Изониазид – 33,33 мг, натрия пара-аминосалицилата – 1 145 мг
16. Теризидон®	Теризидон – 300 мг
17. Теризидон В ₆ ®	Теризидон – 300 мг, пиридоксина г/х – 10 мг

Примечание: г/х – гидрохлорид.

Препарат (1) «Изониазид®» испытывали в дозах 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 мг/кг с шагом дозы 10 мг/кг для мышей; 1 200, 1 300, 1 400, 1 500, 1 600, 1700, 1 800, 1 900, 2 000 мг/кг с шагом дозы 100 мг для крыс. Животным вводили препарат однократно, внутривентриально в виде суспензии с дистиллированной водой с помощью металлического атравматичного зонда. При введении препаратов животным оболочка таблеток убиралась, ядро растиралось в ступке. Однократный объем вводимой суспензии не превышал для белых мышей 0,5 мл, для белых крыс – 5 мл (И. М. Трахтенберг и др., 1978). Для достижения больших доз препараты вводили дискретно в 2-3 приема на протяжении 6 ч. Контрольная группа животных получала соответствующий объем кипяченой охлажденной дистиллированной воды. Расчет вводимой дозы (дозирование) комбинированных препаратов проводили на сумму активных компонентов таблеток.

Диапазон доз других исследуемых препаратов составил: (2) – от 500 до 2 100 мг/кг (мыши), от 2 500 до 8 000 мг/кг (крысы); (3) – от 3 000 до 10 000 мг/кг (мыши), от 7 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (4) – от 4 000 до 11 000 мг/кг (мыши), от 9 000 до 16 000 мг/кг (крысы); (5, 6) – от 3 000 до 11 000 мг/кг (мыши), от 7 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (7) – от 500 до 6 000 мг/кг (мыши), от 1 000 до 7 000 мг/кг (крысы); (8) – от 500 до 4 500 мг/кг (мыши), от 1 000 до 7 000 мг/кг (крысы); (9) – от 2 000 до 10 000 мг/кг (мыши), от 3 000 до 12 000 мг/кг (крысы); (10) – от 4 000 до 13 000 мг/кг (мыши), от 7 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (11) – от 2 500 до 6 000 мг/кг (мыши), от 4 000 до 11 000 мг/кг (крысы); (12) – от 3 000 до 6 000 мг/кг (мыши), от 4 000 до 11 000 мг/кг (крысы); (13) – от 1 000 до 8 000 мг/кг (мыши), от 2 000 до 10 000 мг/кг (крысы); (14) – от 5 000 до 13 000 мг/кг (мыши), от 7 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (15) – от 1 000 до 9 000 мг/кг (мыши), от 5 000 до 15 000 мг/кг (крысы); (16, 17) – от 2 000 до 12 000 мг/кг (мыши, крысы).

Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 сут. Регистрировали выживаемость животных, клиническую картину, поведение, подход к корму, в конце наблюдения выполняли диагностическое вскрытие выживших животных. По окончании эксперимента определяли DL_{50} или максимально введенную дозу. Эвтаназию выживших животных проводили путем декапитации.

Все эксперименты осуществляли в полном соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г.), а также приложений к «Правилам» (№ 1 «Оборудование экспериментальной лаборатории», № 2 «Уход за животными в виварии (экспериментально-биологической клинике)», № 3 «Порядок проведения процедур на животных», № 4 «Порядок проведения эвтаназии

(умерщвления животного)» [9], а также с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях, Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. При выполнении экспериментов соблюдали «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) от 6.04.1973 г. № 1045-73» [5]. На выполнение работ получено разрешение локального этического комитета.

Для создания базы данных эксперимента использовали MS Excel.

Результаты и обсуждение

Полученные данные токсикометрии острого отравления для 17 препаратов приведены в табл. 2.

Введение в состав препарата 2 пиридоксина гидрохлорида не только повлияло на картину интоксикации, но и существенно изменило показатели летальности (препарат 2 примерно в 4 раза менее токсичен, чем препарат 1), что с точки зрения лекарственной токсикологии можно отнести к явлениям положительным, смещающим препарат из разряда малотоксичных в практически нетоксичные. Препарат 4 по отношению к препарату 3 в 1,1 раза менее токсичен. Препараты 6, 10 по сравнению с препаратами 5, 9 оказались примерно в 1,3 раза менее токсичны.

Включение в препарат 7 пиридоксина гидрохлорида в количестве 20 мг практически не повлияло на снижение летальности. Утверждается, что комбинация изониазида с рифампицином значительно усиливает у людей токсичность первого, что объясняет данный феномен [13]. Препараты 11, 12, несмотря на наличие изониазида в составе препарата 12, по показателям токсичности резких отличий не имели, что, возможно, свидетельствует о положительной стороне включения в данные препараты пиридоксина гидрохлорида.

Расчет среднесмертельных доз при однократном воздействии препаратами 16, 17 провести не удалось (даже на режиме прерывистого введения) в связи с недостижением факта гибели животных. Предельно возможной для введения препарата 16, 17 оказалась доза 12 000 мг/кг. В связи с отсутствием случаев гибели в вышеуказанном диапазоне и достижением предела технических возможностей однократного введения эксперимент было решено остановить, в том числе и по причине достаточности сведений о препаратах-аналогах для классифицирования препаратов 16, 17 по показателям токсичности и опасности.

Исследованные препараты (Фтизоактив®, Протубэтам®, Протубэтам В₆®, Протубпира®, Протубпира В₆®, Протуб-4®, Протуб-4 плюс®, Протуб-5®, Протуб-леме®, Протубутин®, ПАСК®, Изопаск®,

Таблица 2

Среднесмертельные дозы (DL₅₀), степень токсичности, класс опасности
исследованных противотуберкулезных препаратов

Название препарата	DL ₅₀ , мг/кг				Степень токсичности	Класс опасности
	мыши М	мыши F	крысы М	крысы F		
1. Изониазид®	163,0 ± 4,8	160,0 ± 4,3	1 667,0 ± 48,5	1 683,0 ± 48,5	4	3
2. Фтизоактив®	1 900,0 ± 68,6	1 900,0 ± 61,3	6 750,0 ± 216,8	6 657,0 ± 216,8	5	4
3. Протубэтам®	7 500 ± 430	8 000 ± 484	13 000 ± 306	13 000 ± 306	5	4
4. Протубэтам В ₆ ®	8 000 ± 376	8 667 ± 430	14 000 ± 307	14 000 ± 307	5	4
5. Протубипира®	6 500 ± 484	7 830 ± 532	12 000 ÷ 15 000		5	4
6. Протубипира В ₆ ®	8 667 ± 376	9 333 ± 434	12 000 ÷ 15 000		5	4
7. Протуб-2®	3 417 ± 406	2 667 ± 376	4 500 ± 406	3 667 ± 376	4	3
8. Протуб-3®	2 334 ± 242	2 334 ± 242	4 334 ± 287	4 334 ± 287	4	3
9. Протуб-4®	8 975 ± 791	8 975 ± 791	10 000 ÷ 12 000		5	4
10. Протуб-4 плюс®	9 500 ± 484	9 667 ± 484	Больше 13 000 ÷ 15 000		5	4
11. Протуб-5®	4 750 ± 329	4 750 ± 329	Больше 11 000		5	4
12. Протуб-ломе®	4 417 ± 217	4 417 ± 217	Больше 11 000		5	4
13. Протубутин®	5 417,0 ± 433,6	5 667,0 ± 375,5	6 833 ± 434	7 333 ± 375,5	5	4
14. ПАСК®	10 250 ± 2 500	10 750 ± 1 500	13 000 ÷ 15 000		5	4
15. Изопаск®	5 833 ± 430	5 833 ± 430	13 000 ÷ 15 000		5	4
16. Теризидон®	Больше 12 000		Больше 10 000		5	4
17. Теризидон В ₆ ®	Больше 12 000		Больше 10 000		5	4

Примечание: по степени токсичности (Hodge and Sterner) оценочное понятие 4 – малотоксично, 5 – практически нетоксично. По классификации опасности химических веществ: 3-й класс – умерено опасные, 4-й класс – малоопасные.

Теризидон®, Теризидон В₆®) при внутрижелудочном введении мышам и крысам по параметрам острой токсичности (ГОСТ 12.007-76) отнесены к IV классу опасности – «вещества малоопасные», препараты Изониазид®, Протуб-2®, Протуб-3® отнесены к III классу опасности – «вещества умерено опасные».

Заключение

Таким образом, включение пиридоксина гидрохлорида (витамина В₆) в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов позволило значительно уменьшить их токсичность, что подтверждено в эксперименте фактом снижения летальности животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия гидразинов / под ред. Н. И. Портяной, Г. Г. Юшкова. – Ангарск: Изд-во Ангарской государственной технической академии, 2005. – 92 с.
2. Колпакова Т. А., Прихина В. Н. Тяжелые лекарственные осложнения в клинике туберкулеза // XIV съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 5-7 октября 1999. – Йошкар-Ола, 1999. – С. 81.

3. Кораблев В. Н. Модернизация организационно-экономической модели как основа повышения эффективности здравоохранения в современных условиях: Монография. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=133>.
4. Лойт А. О., Савченков М. Ф. Профилактическая токсикология: руководство для токсикологов-экспериментаторов. – Иркутск: Изд-во Иркут. университета, 1996. – С. 76-77.
5. Лукьянов А. С., Лукьянова Л. Л., Чернавская Н. М. и др. Биоэтика. – М., 1996. – 360 с.
6. Мишин В. Б., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. – М.: Медицина, 2004. – 208 с.
7. Основы фармакотерапии и клинической фармакологии / под ред. М. Д. Гаевого, В. И. Петрова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2010. – С. 316-327.
8. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по внедрению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (ВОЗ, 2002) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/91691/1/WHO_CDS_TB_2002.308_rus.pdf?ua=1/.
9. Руководство к практическим занятиям по физиологии человека и животных: Учеб. пособие / под ред. И. П. Ашмарина, А. А. Каменского, Г. С. Суховой. – М.: МГУ, 2004. – С. 16-21.

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

11. Хабиб О. Новая стратегия ВОЗ в лечении туберкулеза – использование комбинированных препаратов // Consilium Medicum. [Электронный ресурс]. – 2000. – Т. 2, № 1. – Режим доступа к журн.: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2000/novaya_strategiya_voz_v_lechenii_tuberkuleza_ispolzovanie_kombinirovannykh_preparatov/.

12. Харкевич Д. А. Фармакология: Учебник. – 9-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с.

13. Hall L., Jude K. P., Clark S. L. et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex for first and second line DRUGS by broth dilution in a microtiter plate format // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 24, № 52. – P. 3791-3794.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Усов Константин Ильич

*ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная
техническая академия»,*

кандидат биологических наук,

*заведующий лабораторией токсикологических испытаний
и исследований ИЛЦ НИИ биофизики.*

665830, Иркутская область, г. Ангарск,

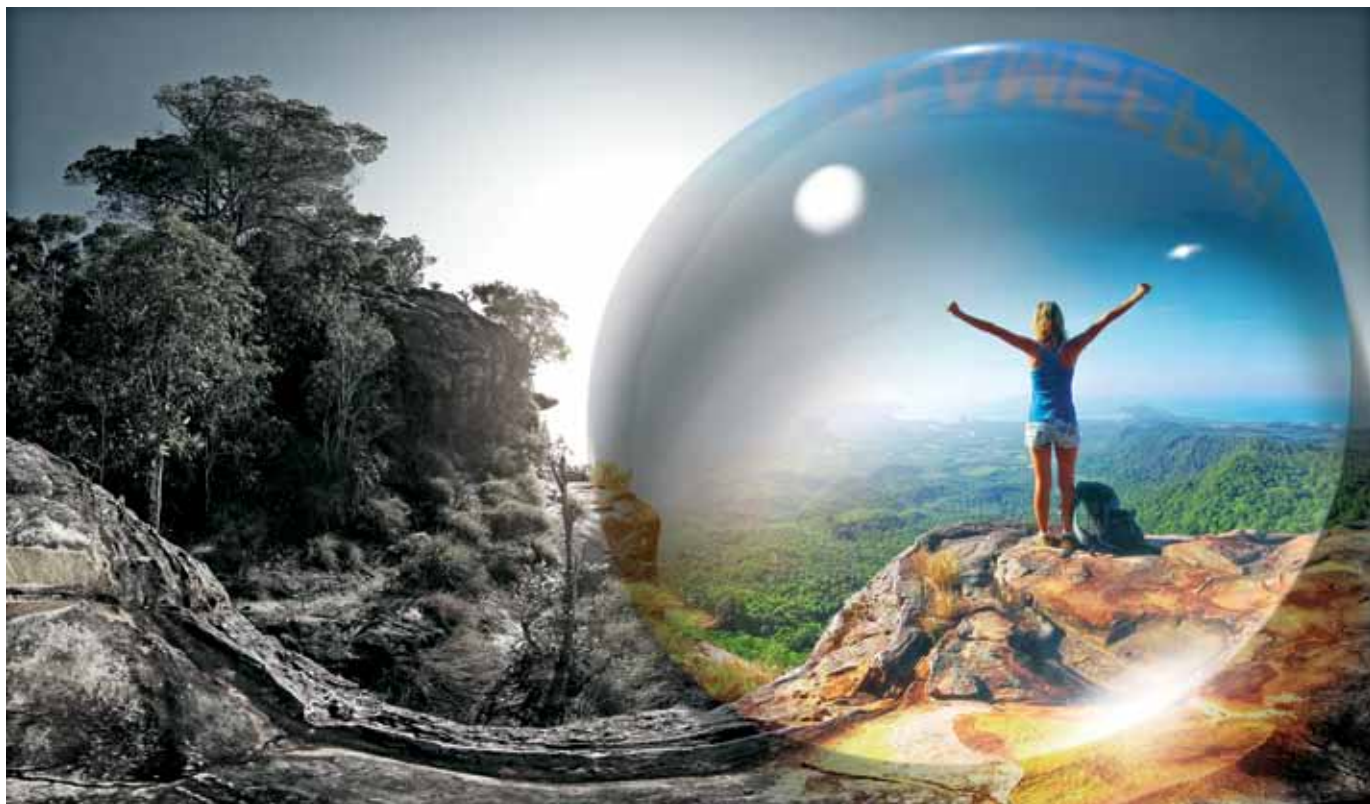
ул. Партизанская, д. 2, а/я 4380.

Тел.: 8 (3955) 95-70-68.

E-mail: konstausov@ya.ru

Поступила 20.05.2014

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ. РЕАМБЕРИН®



РЕАМБЕРИН®

15 ЛЕТ НА РЫНКЕ. ПРИМЕНЯЕТСЯ В 15 СТРАНАХ.



Форма выпуска:

Раствор для инфузий 1.5% в бутылках по 200 или 400 мл. или в контейнерах полимерных по 250 или 500 мл.

- ➔ Сбалансированный инфузионный раствор (на основе янтарной кислоты и электролитов).
- ➔ Оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке.
- ➔ Уменьшает продукцию свободных радикалов.
- ➔ Восстанавливает энергетический потенциал клеток.



Интеллект на защите
здоровья

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

Россия 192102, Санкт-Петербург,
ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А
Тел.: +7(812) 710-82-25
Факс: +7(812) 764-62-84



ВНИМАНИЕ!

подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

Журнал выходил под названиями:

- 1923-1931 гг. – «Вопросы туберкулёза»
- 1932-1935 гг. – «Борьба с туберкулёзом»
- 1936-2003 гг. – «Проблемы туберкулёза»
- 2003 г. – 06.2009 г. – «Проблемы туберкулёза и болезней лёгких»
- с 07.2009 г. – «Туберкулёз и болезни лёгких»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

Оформить подписку можно следующими способами:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ
 - Индекс **71460** – для частных лиц
 - Индекс **71461** – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: podpiska@fiot.ru



Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: tuberculez@fiot.ru www.fiot.ru

© САДОВНИКОВ А. А., ПАНЧЕНКО К. И., 2014

УДК 616.24:616.43:611.814.1

ЛЕГОЧНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА (ГИСТИОЦИТОЗ X)

А. А. САДОВНИКОВ¹, К. И. ПАНЧЕНКО²

PULMONARY LANGERHANS CELL GRANULOMATOSIS (HISTIOCYTOSIS X)

A. A. SADOVNIKOV¹, K. I. PANCHENKO²

¹Костромской областной противотуберкулезный диспансер

²Ярославская государственная медицинская академия

Легочный гранулематоз из клеток Лангерганса является редким заболеванием. Причины его возникновения неизвестны, а точных данных о его распространенности нет. Это заболевание характеризуется образованием в легочной ткани гранулем, состоящих из активированных клеток Лангерганса, лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов. Оно преимущественно встречается у молодых людей в возрасте от 20 до 40 лет, как правило, злостных курильщиков. Для установления достоверного диагноза требуется выполнение биопсии легкого с последующим тщательным морфологическим исследованием полученных биопсийных препаратов. В далеко зашедшей стадии даже при гистологическом исследовании диагноз гранулематоза из клеток Лангерганса поставить очень трудно. Поражение легкого может быть первичным и единственным или сочетаться с экстрапульмональными поражениями в других органах и тканях. Представлено клиническое наблюдение легочного гранулематоза из клеток Лангерганса.

Ключевые слова: клетка Лангерганса, гранулематоз, легочный гранулематоз, эозинофильная гранулема, гистиоцитоз X.

Pulmonary Langerhans cell granulomatosis is a rare disease. Its causes are unknown and accurate data on its prevalence are lacking. This disease is characterized by the formation of lung tissue granulomas consisting of activated Langerhans cells, lymphocytes, eosinophils, and macrophages. It is mainly encountered in young 20-40-year-olds, generally in heavy smokers. To establish its valid diagnosis, lung biopsy, followed thorough morphological examination of its obtained specimens, is needed for a valid diagnosis. Langerhans cell granulomatosis in its very advanced stage is very difficult to diagnose even histologically. Lung lesion may be primary and sporadic or concurrent with extrapulmonary lesions in other organs and tissues. The paper describe case of pulmonary Langerhans cell granulomatosis.

Key words: Langerhans cell, granulomatosis, pulmonary granulomatosis, eosinophilic granuloma, histiocytosis X.

В 1973 г. R. M. Steinman из Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке ввел термин «дендритные клетки». К ним относятся: 1) клетки Лангерганса, 2) интердигитатные (переплетенные) клетки, 3) интердигитатные клетки центров размножения и 4) дендритные клетки центров размножения. Это гетерогенная популяция антигенпрезентирующих клеток костно-мозгового происхождения. Они имеют достаточно крупные размеры (15-20 мкм), круглое, овальной или полициклической формы эксцентрически расположенное ядро и многочисленные отростки. У человека выделяют две субпопуляции дендритных клеток: миелоидные дендритные клетки, которые локализуются в различных органах и тканях (клетки Лангерганса, интердигитатные клетки и клетки, происходящие из моноцитов); плазматоидные дендритные клетки лимфоидного происхождения, морфологически напоминающие плазматические клетки.

Важной особенностью дендритных клеток является их способность захватывать из окружающей среды различные антигены при помощи фа-

гоцитоза, пиноцитоза и рецепторопосредованного эндоцитоза.

В 1868 г. Paul Langerhans, студент-медик из Германии, проводя окраску эпидермиса кожи человека, обнаружил и описал новую клетку, которая в настоящее время носит его имя. Сейчас эта клетка относится к представителям дендритной системы клеток.

При ультрамикроскопическом исследовании клетка Лангерганса имеет характерные признаки: ядро с одним или более цитоплазматическими вдавлениями или псевдомультисегментированное с едва заметным ядрышком, тельца Birbeck, развитый аппарат Гольджи, рассеянные или расположенные группами цистерны в эндоплазматической сети, митохондрии, липосомы и поверхностные филоподии.

Клетка Лангерганса, являясь специфической иммунной клеткой, берет начало из костного мозга и подвергается дифференцировке под влиянием различных факторов роста. Предшественником клеток Лангерганса следует считать CD34⁺ [3].

В клетках Лангерганса обнаружены рецепторы Fc и C3. Они продуцируют интерлейкин-1 и определенные антигены и ферменты (неспецифическую эстеразу). Эти клетки захватывают чужеродные микроорганизмы и затем мигрируют в лимфатические узлы. Там они стимулируют производство лимфоцитов, попутно настраивая их на борьбу с конкретным противником. Основной функцией клеток Лангерганса является презентация антигенов Т-клеткам.

В легком дендритные клетки находятся в соединительнотканых тяжах, содержащих сосуды, обеспечивающие питание бронхиального дерева, в интерстиции рядом с альвеолами, в лимфоидной ткани, связанной с бронхами и в висцеральной плевре. Клетки Лангерганса в паренхиме легкого обнаруживаются почти исключительно среди эпителии трахеобронхиального дерева, где их длинные отростки, переплетаясь между эпителиальными клетками, образуют развитую сеть. Хотя небольшое количество этих клеток имеется среди альвеолярного эпителия, они инфильтрируют определенные раковые опухоли легкого и области альвеолярной гиперплазии, наблюдаемые у курильщиков или у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких.

Клетки Лангерганса могут быть причиной образования в легком гранулем, приводя к развитию легочного гранулематоза. По современным представлениям о возникновении данного заболевания, эти клетки накапливаются в легочной ткани вместе с макрофагами, лимфоцитами и эозинофилами, образуя типичные гранулемы, концентрирующиеся вокруг мелких дыхательных путей. Легочный гранулематоз из клеток Лангерганса встречается крайне редко и диагностируется менее чем у 5% пациентов с интерстициальными поражениями легких, которым была выполнена биопсия.

В 1953 г. L. Lichtenstein ввел термин гистиоцитоз X для описания группы синдромов (синдром Letterer – Siwe, синдром Hand – Schuller – Christian и эозинофильная гранулема), которые были не связаны клиническими признаками, но имели одинаковую патогистологическую картину, позже было установлено, что это гранулемы из клеток Лангерганса [1, 2]. Этиология этого легочного гранулематоза неизвестна.

Клетки Лангерганса в легочных гранулемах значительно отличаются от клеток Лангерганса, выявляемых в легком здорового человека, так как имеют признаки активации. Эти клетки содержат 1-й и 2-й классы антигенов главного комплекса гистосовместимости, β 2-интегрины CD11a, CD11c и CD18 (поверхностные гетеродимерные белки), адгезины CD54 и CD58 (набор молекул, представленных на поверхности клеток). Лейкоцитарный антиген (CD 45 RO) и внутриклеточный S100-протеин. Интересно, что аккумуляция клеток Лангерганса при других легочных заболеваниях, таких как бронхо-

генный рак, не сопровождаются такими признаками активации.

Мы наблюдали 2 пациентов с легочным гранулематозом из клеток Лангерганса, приводим краткое наблюдение одного из них.

Краткое клиническое наблюдение

Больной П., 24 года, поступил в Костромской областной противотуберкулезный диспансер 18.11.2011 г. с жалобами на кашель с мокротой, подъемы температуры тела до 39°C, потливость в ночное время.

Болен с сентября 2011 г., когда отметил кашель с мокротой, подъемы температуры до 39°C. В октябре 2011 г. при рентгеновском исследовании выявлено диссеминированное поражение обоих легких. Для уточнения диагноза направлен в Костромской областной противотуберкулезный диспансер.

При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Тоны сердца чистые. АД – 100/60 мм рт. ст. Пульс – 78 ударов в минуту, ритмичный. В легких дыхание везикулярное, хорошо прослушивается с обеих сторон. Рассеянные влажные мелкопузырчатые хрипы в обоих легких. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются.

В анализе крови от 19.11.2011 г.: СОЭ – 15 мм/ч, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 128 г/л, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$ /л, эритроциты – 3%, сегментоядерные – 73%, лимфоциты – 16%, моноциты – 8%. Анализ мочи в норме. При бактериоскопическом исследовании мокроты от 23, 25.11.2011 г. КУМ(-).

Прямая рентгенограмма грудной клетки от 18.11.2011 г.: на всем протяжении обоих легких на фоне усиленного и деформированного легочного рисунка определяются многочисленные мелкоочаговые тени, местами сливающиеся между собой (рис. 1).

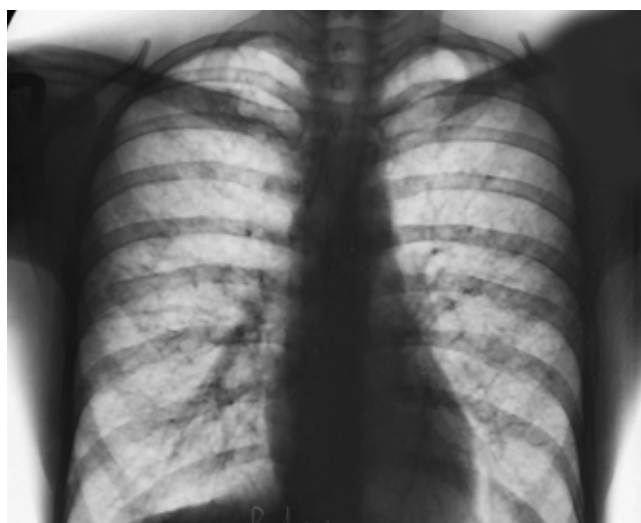


Рис. 1. Прямая рентгенограмма грудной клетки больного П., 24 года, от 18.11.2011 г.

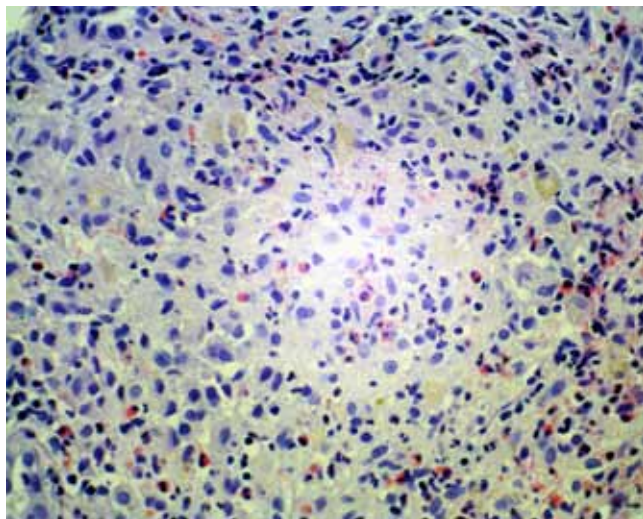


Рис. 2. Микрофотография. Инфильтрат легкого у больного П. Гистиоциты и небольшая примесь лимфоцитов, сидерофагов и сегментоядерных, преимущественно эозинофильных, лейкоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$

28.11.2011 г. операция: видеоторакоскопия справа. Париеальная плевра не изменена. По всей поверхности легкого определяются небольшого размера округлой формы образования темного цвета, возвышающиеся над поверхностью легкого. Наиболее выражены изменения в средней и нижней долях. В области обеих долей проведена биопсия легочной ткани.

При микроскопическом исследовании в межточной ткани легкого определяются различной величины очаги, представленные рыхлой соединительной тканью с тонкостенными сосудами и большим количеством плеоморфных, в основном крупных клеток с базофильной или светлой, в некоторых слегка пенистой, цитоплазмой и овальным, бобовидным или угловатым вытянутым ядром

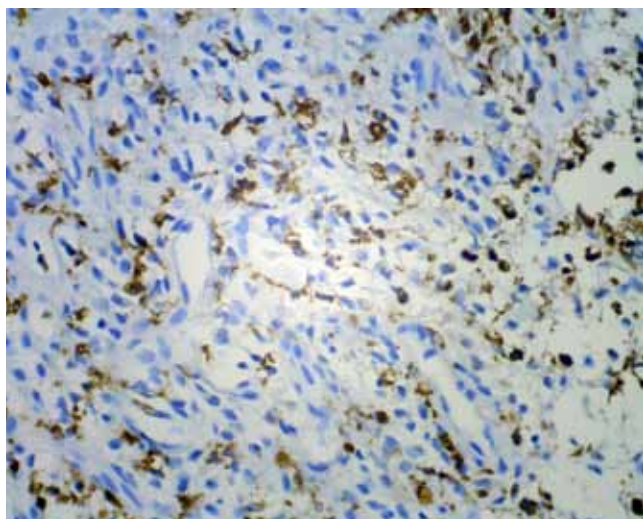


Рис. 4. Микрофотография. Инфильтрат легкого у больного П. Многие крупные клетки инфильтрата содержат CD68 (коричневый цвет). Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 400$

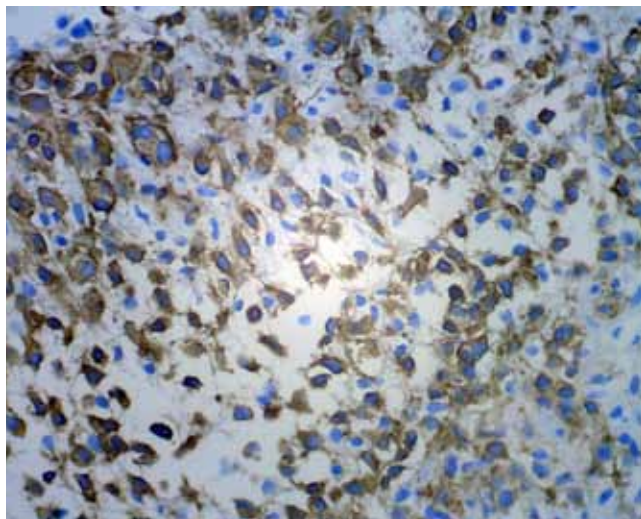


Рис. 3. Микрофотография. Инфильтрат легкого у больного П. Все крупные клетки инфильтрата содержат CD1a (коричневый цвет). Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 400$

(рис. 2), в отдельных клетках имеются ядрышки. Встречаются многоядерные клетки, а также сидерофаги, лимфоциты, нейтрофильные и в большом количестве эозинофильные лейкоциты. В окружающей ткани легкого межалвеолярные перегородки и стенки респираторных бронхиол утолщены за счет полнокровия, гемосидероза, лимфоидно-макрофагальной инфильтрации и склероза. Имеются небольшие очаги десквамации альвеолярного эпителия. Иммуногистохимически посредством меченных пероксидазой моноклональных антител против соответствующих гистиоцитарных структурных макромолекул, в преобладающих клетках инфильтрата выявлены 3 антигена – CD1a, CD 68 и S100-протеин (рис. 3-5). Совместная экспрессия этих антигенов характерна для клеток Лангерганса.

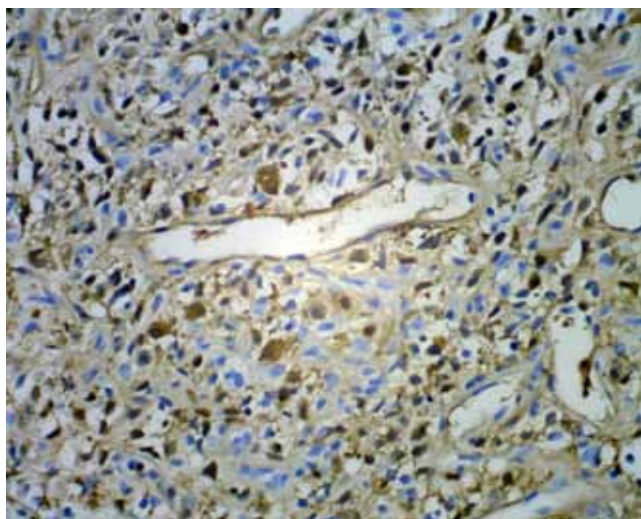


Рис. 5. Микрофотография. Все крупные клетки инфильтрата содержат S100-протеин (коричневый цвет). Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 400$

ПРОФЕССОР НИКОЛАЙ АНДРЕЕВИЧ БРАЖЕНКО

PROFESSOR NIKOLAI ANDREEVICH BRAZHENKO



9 июня 2014 г. исполнилось 75 лет со дня рождения заведующего кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Николая Андреевича Браженко.

Н. А. Браженко родился в г. Дружковка Донецкой области Украины. По окончании средней школы в 1955 г. он поступил в Киевское военно-медицинское училище. В связи с расформированием его в 1956 г. он продолжил дальнейшее обучение в гражданском Константиновском медицинском училище Донецкой области. Здесь ему пригодились знания, полученные в военном училище от педагогов, память о которых сохранилась на всю жизнь. Особенно запомнились преподаватели полковник м/с Гаврось, полковник м/с Ружинский, полковник м/с Солдатов, подполковник м/с Илларионов и майор м/с Бичус.

После окончания с отличием Константиновского медицинского училища в 1959 г. он поступил на лечебный факультет Донецкого государственного медицинского института им. А. М. Горького (ныне Донецкий национальный медицинский университет Украины), ректором которого в то время был талантливый ученый и большой организатор профессор Андрей Михайлович Ганичкин.

В период учебы в институте он учился только на отлично, принимал активное участие в СНО

и в общественной работе – выполнял обязанности председателя студенческого совета деканата лечебного факультета. Одновременно с учебой в течение шести лет он работал в одном из лечебных учреждений города Донецка. С 3-го курса и до окончания института с отличием он был Ленинским стипендиатом.

После окончания института в 1965 г. Н. А. Браженко призвали на военную службу. В Вооруженных силах он прошел нелегкий путь, связанный с лишениями и тяготами военной службы, от лейтенанта м/с до полковника м/с, от врача-ординатора военного госпиталя до профессора Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. В этот период жизни Николай Андреевич работал в различных регионах нашей страны – в военно-медицинских учреждениях Киевского, Ленинградского, Прибалтийского, Среднеазиатского военных округов, в Группе советских войск в Германии (ГСВГ) и в Российской ВМА им. С. М. Кирова.

Военно-медицинскую службу Н. А. Браженко начал врачом-ординатором фтизиохирургического отделения в одном из военных учреждений Киевского военного округа. Здесь же он начал заниматься научной работой. Для этого в отделении он организовал лабораторию по функциональной диагностике состояния желудочно-кишечного тракта у больных фтизиопульмонологического профиля с оценкой сокоотделительной, кислотообразующей, ферментообразующей, всасывательной и моторной функций желудка. В госпитале он овладел методикой проведения гастроскопических исследований с биопсией слизистой желудка и методикой гистологического исследования биоптатов, что пригодилось в период работы с кандидатской диссертацией.

Начатые исследования он продолжил в Военно-медицинской академии, куда в 1969 г. по предложению заведующего кафедрой фтизиатрии полковника м/с, доцента О. В. Глебовича он был зачислен на факультет руководящего состава военно-медицинской службы (1-й факультет). Начальник кафедры одобрил предыдущие исследования и предоставил ему возможность продолжить их по двум специальностям – по фтизиатрии и гастроэнтерологии.

Гастроэнтерологические исследования во фтизиатрии были продолжены под руководством выдающихся ученых-терапевтов Военно-медицинской академии профессоров С. Б. Коростовцева и Ф. И. Комарова. Диссертационное исследова-

ние было завершено к окончанию 1-го факультета в 1971 г. Защита кандидатской диссертации состоялась в 1973 г. в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И. П. Павлова с участием в качестве оппонентов заведующей кафедрой туберкулеза легких института профессора З. И. Костиной и академика РАН Ф. И. Комарова.

Обучение на 1-м факультете Военно-медицинской академии способствовало дальнейшему становлению Н. А. Браженко как врача, клинициста и ученого не только в области фтизиопульмонологии, но и в гастроэнтерологии, рентгенологии и других специальностях. Этому способствовало общение с такими выдающимися учеными Военно-медицинской академии, как Н. С. Молчанов, Ф. И. Комаров, Г. И. Алексеев, В. А. Яковлев и др. После окончания с отличием 1-го факультета ВМА для дальнейшего прохождения военной службы он был направлен на должность начальника фтизиотерапевтического отделения специализированного военного госпиталя в составе ГСВГ, где он находился в течение 5 лет.

В большом творческом коллективе единомышленников военного госпиталя он приобрел дополнительный опыт по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению и профилактике туберкулеза органов дыхания и сопутствующей патологии в различных возрастных группах взрослого населения. В ГСВГ совершенствовались его организаторские способности и военно-полевая выучка, которые подкреплялись регулярным участием в тактико-специальных учениях с развертыванием военно-полевых госпиталей различного профиля. За эту работу он многократно поощрялся командованием и награждался именными подарками главнокомандующего ГСВГ.

В 1976 г. Николай Андреевич получил назначение на должность начальника противотуберкулезного диспансера 1 200-кочного военного госпиталя Прибалтийского военного округа. Опыт, приобретенный в ВМА и в ГСВГ, пригодился ему и на должности начальника медицинской части этого госпиталя. В военном госпитале он продолжил работу по вопросам лечения и профилактики туберкулеза в СА и на ВМФ. За активную работу по фтизиопульмонологии, общественную работу (был секретарем партийной организации военного госпиталя) и постоянное участие в военно-полевых учениях Прибалтийского военного округа он неоднократно поощрялся командованием округа и в 1979 г. был рекомендован на должность преподавателя кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. В ВМА он завершил начатые исследования по проблемам туберкулеза у военнослужащих и в 1986 г. защитил диссертацию «Туберкулез органов дыхания у военнослужащих (клиническое течение и медицинская реабилитация на различных этапах)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В ней

был обобщен опыт работы фтизиотерапевтических, фтизиохирургических и санаторных отделений военных и военно-морских госпиталей по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в Вооруженных силах. Полученные им данные начали применяться в деле усовершенствования раннего выявления туберкулеза, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики его в современных условиях, что привело к значительному снижению показателей заболеваемости у военнослужащих.

В 1986 г. Н. А. Браженко было присвоено ученое звание доцента. В 1987 г. он был назначен старшим преподавателем кафедры фтизиопульмонологии ВМА. В 1988 г. ему было присвоено ученое звание профессора. В 1990 г. профессор Н. А. Браженко был избран Ученым советом ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на должность заведующего кафедрой фтизиопульмонологии, где продолжает работать по настоящее время. Под его руководством на кафедре подготовлено 5 кандидатских диссертаций, 1 докторская диссертация и выполняются еще 3 кандидатские диссертации.

Главным направлением научных исследований профессора Н. А. Браженко явилось изучение состояния гомеостаза у больных туберкулезом органов дыхания на различных этапах лечения, коррекция выявленных нарушений метаболизма у больных, разработка вопросов персонифицированной активационной патогенетической терапии, поиск новейших критериев оценки эффективности проводимого лечения. В 2007 г. им был получен патент РФ на изобретение по совершенствованию исследования гомеостаза и индивидуальной коррекции проводимого лечения больных туберкулезом органов дыхания.

Н. А. Браженко продолжил исследования, начатые академиками М. В. Черноруцким и Р. Е. Кавецким, по поиску простого, доступного, высокоинформативного, интегрального показателя оценки гомеостаза у больных туберкулезом и саркоидозом органов дыхания. В течение последних лет на кафедре фтизиопульмонологии университета разработаны и апробированы методики по оценке состояния и динамики адаптации, резистентности и реактивности организма у больных туберкулезом и саркоидозом.

На основе открытия Л. Х. Гаркави и др. (1977, 1979, 1999, 2002) и при тесном сотрудничестве с ними предложено проводить оценку состояния гомеостатического равновесия организма по типам адаптационных реакций. Установлено, что «зону нормы» гомеостатического равновесия организма отражают полноценные типы адаптационных реакций – реакции тренировки (РТ) и реакции активации (РА). Неполюценные типы адапта-

ционных реакций (РТН, РАН, РП, РС) всегда отражают нарушение гомеостаза. По динамическим наблюдениям за ними у больных туберкулезом выделено 5 типов реактивности организма – адекватная и 4 патологических типа (гиперреактивный, парадоксальный, гипореактивный, ареактивный). В эти традиционные типы реактивности организма, определяемые на основе исследования биохимических и гормональных показателей, вложена новая качественная характеристика – показатели лейкоцитарной формулы периферической крови, что существенно облегчило определение их в клинической практике.

При этом выявлена высокая интегральность новых показателей с иммунологическими, гормональными, биохимическими показателями и функциональным состоянием вегетативной нервной системы у больных.

Новые теоретические данные в настоящее время с успехом используются в клинической практике при проведении индивидуальной, контролируемой и управляемой активационной патогенетической терапии. Николаем Андреевичем Браженко и его учениками на основе математического моделирования для коррекции нарушенного гомеостаза у больных туберкулезом легких предложено персонализированное назначение адаптогенов, иммуномодуляторов, антифлогистиков, антиоксидантов, антигипоксантов и локальное назначение физических факторов – УВЧ-индуктотермии, УЗ на место проекции тимуса, переменного магнитного поля на место проекции гипоталамического отдела ствола мозга.

Выполнение лечебно-диагностических мероприятий на основе вышеприведенных разработок в противотуберкулезных учреждениях общей лечебной сети принесло свои плоды. У больных, лечившихся с применением указанных технологий, отмечено раннее прекращение интоксикационного и торакального синдромов, сокращение сроков выделения микобактерий туберкулеза больными с открытыми формами туберкулеза, более быстрое рассасывание инфильтративных изменений в легких, более раннее рубцевание полостей распада, формирование в органах дыхания минимальных посттуберкулезных остаточных изменений в легких, плевре и во внутригрудных лимфатических узлах, сокращение койко-дней в стационарах и снижение частоты обострений (рецидивов) туберкулеза органов дыхания.

За период времени работы на кафедре фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава РФ (1990-2014 гг.) отмечено и заметное улучшение учебного процесса, повышение качества знаний у студентов всех факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов и слушателей последиplomного фа-

культета усовершенствования врачей. Для этого на кафедре издано 29 новых учебно-методических пособий, в 2006 г. в издательстве г. Москвы с грифом УМО МЗ РФ вышло пособие по фтизиатрии «Фтизиопульмонология» для вузов РФ, в 2012 и 2013 гг. в издательстве «СпецЛит» г. Санкт-Петербурга вышли два руководства для врачей по фтизиатрии – «Туберкулез органов дыхания» и «Внелегочный туберкулез», в 2014 г. в издательстве «СпецЛит» г. Санкт-Петербурга вышел в свет новый учебник по фтизиатрии для медицинских вузов РФ «Фтизиопульмонология». Кроме этого, Н. А. Браженко подготовлено 2 монографии: «Саркоидоз в клинике туберкулеза» и «Туберкулез: гомеостаз и эффективность лечения». Первая из них вышла в свет в сентябре 2014 г., а вторая выйдет в 2015 г.

Николай Андреевич Браженко является автором 248 печатных работ, опубликованных в периодической медицинской печати. Под его руководством создаются и усовершенствуются новые учебно-методические комплексы по преподаванию фтизиатрии в соответствии новым ФГОС, УМК и модули для начавшегося в стране непрерывного медицинского образования.

Н. А. Браженко является прекрасным педагогом, читающим интересные проблемные лекции по фтизиопульмонологии, высококвалифицированным клиницистом, проводящим практические занятия, семинары и клинические разборы больных, постоянно использующим новейшие достижения фтизиатрии и медицины в целом. При его личном участии на кафедре создана и используется на занятиях, лекциях, зачетах и экзаменах компьютерная программа «Рентгенология во фтизиатрии».

За большую творческую работу по борьбе с туберкулезом в современных эпидемических условиях, за разработку и внедрение в практическую работу здравоохранения новых медицинских технологий и совершенствование учебного процесса по фтизиатрии Н. А. Браженко награжден 8 правительственными наградами, в том числе и медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2-й степени в 2012 г.

В настоящее время заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России профессор Н. А. Браженко полон сил и энергии, принимает активное участие в учебном процессе, воспитательной работе со студентами, в учебно-методической, клинической и научной работе.

Коллектив кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России поздравляет Николая Андреевича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и всего самого наилучшего.

ТРЕБОВАНИЯ ПО ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛ «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ»

REQUIREMENTS FOR ARTICLES SUBMITTED TO THE JOURNAL «TUBERKULOZ I BOLEZNI LYOGKIKH» (TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES)

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

2. Статья должна быть написана на русском языке, напечатана через 2 интервала с шириной полей 2,5 см. В редакцию необходимо по почте присылать 2 экземпляра: в печатном виде и электронный вариант в формате Word (расширение doc или docx).

3. В оригинальной статье не должно быть более 6 авторов, размер статьи, включая рисунки, литературу, резюме и ключевые слова, не должен превышать 16 страниц. Не принимаются к печати сообщения по незавершенным или планируемым исследованиям.

4. В выходных данных указываются: а) название работы, б) инициалы и фамилии авторов, в) название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа, г) город, д) страна.

5. Заглавие статьи должно быть сформулировано возможно кратко, но без сокращений.

6. Согласно требованиям для журналов, включенных в список ВАК, необходимо предоставлять сведения о каждом авторе, которые прилагаются к статье на отдельном листе:

- 1) фамилия, имя, отчество;
- 2) должность;
- 3) полный почтовый служебный адрес и e-mail;
- 4) номер служебного телефона и факса.

7. Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно нужно указывать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с шестизначным почтовым индексом), телефон и электронную почту (e-mail).

8. Материал оригинальных статей должен быть изложен в определенной последовательности с обязательным выделением этих разделов в тексте:

А. Введение. Кратко представляется состояние проблемы, которой посвящена статья (со ссылками на источники литературы).

Б. Цель исследования. Формулируется конкретно.

В. Материалы и методы. Излагаются методики исследования без подробного описания, если они общеприняты (со ссылкой на источники ли-

тературы), но с указанием модификаций, если они введены автором статьи, необходимо точно описать применяемые воздействия: их вид, дозы, температуру, силу, длительность и т. д. Единицы измерения следует указывать в системе СИ.

При описании материала необходимо учитывать этические требования, пользоваться только принятыми классификациями и указывать все элементы лабораторных, экспериментальных и клинических работ (например, должны быть указаны все элементы лечебного комплекса, дозировки препаратов).

Следует назвать статистические методы, используемые в данной работе.

Г. Результаты исследования. Излагаются в свободной форме. Приветствуется наличие таблиц, диаграмм, рисунков, облегчающих восприятие материала, таблица и/или рисунок, не дублируя друг друга, должны заменять часть текста статьи. Необходимы статистическая обработка результатов и использование приемов доказательной медицины. Цифровые данные результатов исследований приводятся в абсолютных и относительных величинах.

Д. Выводы или заключение. Должны в краткой форме представлять только те данные, которые были изложены в статье, в них недопустимо появление новых цифр и сведений, не содержащихся в предыдущих разделах.

Е. Список литературы.

Ж. Резюме (для перевода на английский язык).

9. Таблицы должны быть компактными, иметь номер и название, столбцы и строки должны быть названы согласно содержащимся в них данным, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т. п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей. В тексте статьи должны быть ссылки на таблицы.

10. Все используемые формулы должны быть четко написаны с использованием символов, прописных и строчных букв разных алфавитов, показателей степени и т. п.

11. В тексте не допускаются сокращения, кроме единиц измерения, которые следует давать только в системе единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т. п.).

12. К статье может быть приложено минимальное количество цветных рисунков (фото, графики, диаграммы) в электронном виде. В тексте статьи должна быть на них ссылка, а на отдельном листе следует дать подрисуночные подписи. Рисунки могут быть представлены в форматах TIFF, BMP, JPEG, PNG, PSD, TGA максимального имеющегося качества.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках номерами, соответствующими списку литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:

- для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;
- для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания;
- для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год.

14. К статье (исключая лекции, обзоры и краткие и информационные сообщения) должно быть приложено резюме (до 15 строк) для перевода на английский язык. Оформление резюме: инициалы, фамилия и инициалы авторов, название статьи, текст, ключевые слова.

15. Статья должна быть тщательно выверена автором.

16. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.

17. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

18. В журнале используется слепое рецензирование (рецензент не имеет сведений об авторах, а они о рецензентах). Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и авторам не пересылаются. Положительные рецензии могут направляться авторам для доработки статьи или снятия вопросов.

19. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, к публикации не принимаются.

Статьи принимаются по адресу:

107564, г. Москва,
ул. Яузская аллея, д. 2,
журнал «Туберкулез и болезни легких».

Статья регистрируется только после получения почтовых экземпляров, электронная версия, присланная на электронную почту tlb2015@yandex.ru, хранится в редакции до момента получения подлинника статьи почтовым отправлением. Только электронная версия статьи не может быть принята для публикации, так как не содержит подлинных подписей авторов и печати направившего учреждения.

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014. № 12

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий
и организаций: 71461**

Свидетельство о регистрации в Федеральной
службе по надзору в сфере связи, информа-
ционных технологий и массовых коммуника-
ций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.



ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Факс: (495) 617 36 76

E-mail: Julia@fiot.ru

www.fiot.ru

НЬЮ ТЕРРА

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова

Редактор Е. Н. Курючина
E-mail: tuberculez@fiot.ru
Корректор Е. Г. Николаева
Оригинал-макет,
компьютерная вёрстка
Е. В. Бекишев

Служба рекламы А. В. Кулагина
E-mail: anna@fiot.ru
Тел.: (495) 223 71 01

Формат 60 x 84/8. Бумага офсетная.
Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография
ПАРАДИЗ»

Адрес редакции: 107564, Москва,
Яузская аллея, 2, ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Главный редактор
чл.-корр. РАМН, проф. **В. В. ЕРОХИН**

Ответственный секретарь
проф. **О. В. ЛОВАЧЕВА**
телефон: (499) 785 91 76

Зав. редакцией
Е. В. ШИШЛО
телефон: (499) 785 91 90

**Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели.**

Все права защищены. Ни одна часть этого изда-
ния не может быть занесена в память компьютера
либо воспроизведена любым способом без предва-
рительного письменного разрешения издателя.

ISSN 2075-1230