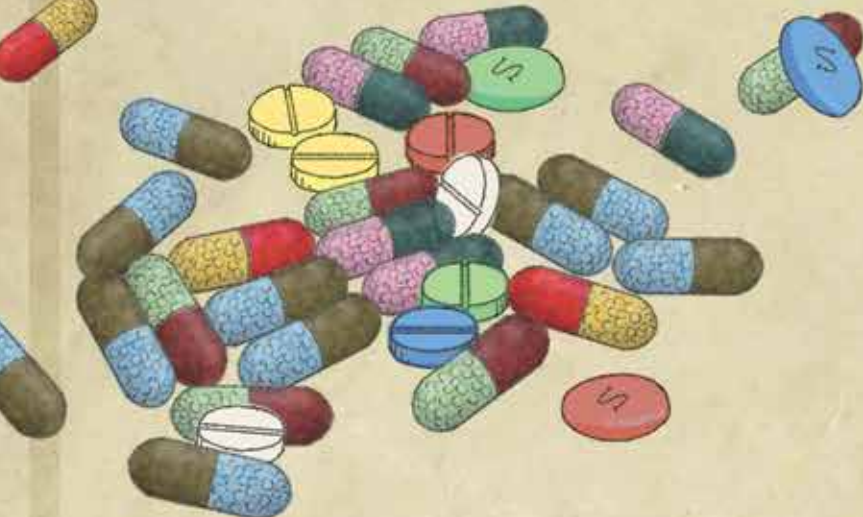


ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

*TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES*

12

2015



Общество с ограниченной ответственностью
"Медикал лизинг-консалтинг"



(495) 232 01 40

многоканальный



компания предлагает широкий спектр
противотуберкулезных препаратов
высокой степени очистки

Мы накопили серьёзный опыт в успешном продвижении на рынок инновационных лекарственных препаратов, а также диагностического и дезинфекционного оборудования.

В нашей работе мы стремимся создать наиболее удобные и взаимовыгодные условия сотрудничества, мы высоко ценим мнение наших клиентов, учитываем их пожелания и прислушиваемся к советам.



medcon.ru



ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

12 ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
2015
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор И. А. ВАСИЛЬЕВА

В. А. АКСЕНОВА, Ф. А. БАТЫРОВ, И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА, С. Е. БОРИСОВ,
Н. И. БРИКО, В. В. ВЛАСОВ, Л. Н. ДВОРЕЦКИЙ, В. А. КРАСНОВ, О. В. ЛОВАЧЕВА,
Б. М. МАЛИЕВ, Е. С. ОВСЯНКИНА, В. Д. ПАРШИН, М. РАВИЛЬОНЕ (Швейцария),
Е. М. СКРЯГИНА (Беларусь), С. В. СМЕРДИН, В. А. СТАХАНОВ, П. ФАРМЕР (США),
Е. И. ШМЕЛЕВ, А. Э. ЭРГЕШОВ, П. К. ЯБЛОНСКИЙ

Научный редактор: И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА

Ответственный секретарь: О. В. ЛОВАЧЕВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. Л. ГУРЕВИЧ (Минск, Беларусь), Р. Ш. ВАЛИЕВ (Казань, РФ),
Д. Н. ГОЛУБЕВ (Екатеринбург, РФ), М. Д. САФАРЯН (Ереван, Армения),
А. М. УБАЙДУЛЛАЕВ (Ташкент, Узбекистан), Ю. П. ЧУГАЕВ (Екатеринбург, РФ)

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

Колонка главного редактора

Информация

Вручение премии М. И. Перельмана

Обзор

Викторова И. Б., Нестеренко А. В., Зими́на В. Н.

Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин

Оригинальные статьи

Лаушкина Ж. А., Краснов В. А., Филимонов П. Н.

Клинико-рентгенологические особенности саркоидоза, выявляемого во фтизиатрической сети

Юдин С. А., Барканова О. Н., Борзенко А. С., Деларю В. В.

Оценка информированности врачей о социальных проблемах пациентов

Байгозина Е. А., Совалкин В. И., Подгурская Е. П.

Содержание провоспалительных цитокинов в плевральных выпотах различной этиологии

Шварц Я. Ш., Белгородцев С. Н., Филимонов П. Н., Чередниченко А. Г.

Трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной микобактериальной инфекции: влияние условий кондиционирования

Цыбикова Э. Б., Владимиров А. В.

Анализ смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации с использованием матрицы

Логунова Н. Н., Коротецкая М. В., Апт А. С.

Анализ экспрессии генов в легочной ткани у мышей конгенных по комплексу H2-линий, отличающихся по тяжести течения туберкулезной инфекции

Кулманов М. Е., Керимжанова Б. Ф., Черноусова Л. Н., Боcharова И. В., Лепеха Л. Н., Ильин А. И.

Эффективность нового лекарственного средства ФС-1 в лечении экспериментального туберкулеза

Шепелькова Г. С., Майоров К. Б., Евстифеев В. В., Апт А. С.

Взаимодействие Т-лимфоцитов CD4⁺CD27^{hi} и CD4⁺CD27^{lo} с макрофагами при туберкулезной инфекции у мышей

Павлова М. В., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Яблонский П. К.

Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Клиническое наблюдение

Юдин А. Л., Афанасьева Н. И., Блажко В. Д., Мясников Д. А., Лобанов Г. Е.

Генерализованный туберкулез с поражением позвоночника у больных ВИЧ-инфекцией

Некрологи

Памяти профессора Худушиной Татьяны Александровны

Паламарчук Г. Ф., Лавор З. В., Шпаков И. Ф., Деревянко А. В., Нагорная О. А., Колокольникова К. В.

Памяти наших учителей профессора Валерия Алексеевича Герасина (1937-2010 гг.) и профессора Леонида Николаевича Иншакова (1930-2015 гг.). Бронхология в Ленинграде – Санкт-Петербурге в прошлом и настоящем

CONTENTS

Editor-in-Chief Column Review

Information

6 Presentation of Perelman Award

Review

Viktorova I. B., Nesterenko A. V., Zimina V. N.

Co-infection (HIV/tuberculosis) in pregnant women

Original Articles

Laushkina Zh. A., Krasnov V. A., Filimonov P. N.

19 Clinical and X-ray specifics of sarcoidosis detected in tuberculosis control services

Yudin S. A., Barkanova O. N., Borzenko A. S., Delaryu V. V.

23 Evaluation of doctors' awareness about social problems of the patients

Baygozina E. A., Sovalkin V. I., Podgurskaya E. P.

26 the level of anti-inflammatory cytokines in pleural effusions of various nature

Shvarts Ya. Sh., Belogorodtsev S. N., Filimonov P. N., Cherednichenko A. G.

31 Transplantation of autologous mesenchymal stem cells in the experimental mycobacterial infection: impact of conditioning

Tsybikova E. B., Vladimirov A. V.

37 Analysis of tuberculosis and HIV infection mortality in the regions of the Russian Federation with the matrix use

Logunova N. N., Korotetskaya M. V., Apt A. S.

44 Analysis of gene expression in the lung tissue in mice congenic as per H2-line complex with various severity of tuberculous infection course

Kulmanov M. E., Kerimzhanova B. F., Chernousova L. N., Bocharova I. V., Lepkha L. N., Il'in A. I.

50 Efficiency of the new medication of FS-1 in the treatment of experimental tuberculosis

Syepel'kova G. S., Mayorov K. B., Evstifeev V. V., Apt A. S.

57 Interaction of T-lymphocytes of CD4⁺CD27^{hi} and CD4⁺CD27^{lo} with macrophages in tuberculous infection in mice

Pavlova M. V., Starshinova A. A., Sapozhnikova N. V., Chernokhaeva I. V., Archakova L. I., Yablonskiy P. K.

61 Efficiency of integral therapy and potential side effects when treating respiratory tuberculosis with multiple drug resistance

Clinical Case

Yudin A. L., Afanas'eva N. I., Blazhko V. D., Myasnikov D. A., Lobanov G. E.

Generalized tuberculosis with spinal lesions in HIV patients

Obituaries

72 In the memory of Prof. Tatyana A. Khudushina

Palamarchuk G. F., Lavor Z. V., Shpakov I. F., Derevyanko A. V., Nagornaya O. A., Kolokol'nikova K. V.

To the memory of our teachers – Professor Valery A. Gerasin (1937-2010) and Professor Leonid N. Inshakov (1930-2015). Bronchology in Leningrad and St. Petersburg in the past and present

СПАРФЛО®

СПАРФЛОКСАЦИН

Антибактериальное средство
группы фторхинолонов III поколения



Включен в
Методические рекомендации
по совершенствованию
диагностики и лечения
туберкулеза органов
дыхания: II-й и IV-й режимы
химиотерапии

(Приказ № 951
Минздрава России
от 29.12.2014)

Включен в проект
ЖНВЛП
с 2012 года



УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ

- Длительный период полувыведения (16–30 часов) – возможность приема 1 раз в сутки¹
- Крайне медленное развитие резистентности к спарфлоксацину, перекрестная резистентность к другим противомикробным препаратам не выявлена¹
- Отсутствие взаимодействий с СУРЗА4 – возможность комбинации с антиретровирусными средствами для лечения ко-инфекции: ВИЧ/туберкулез²
- Высокое качество и доступная стоимость

¹ Информация из инструкции по медицинскому применению препарата Спарфло®

² Global overview of new anti-TB compounds.

Proceedings of the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemotherapy; 2007

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Др. Редди'с Лабораторис»:
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783-29-01
www.drreddys.ru

Колонка главного редактора

Дорогие авторы и читатели журнала «Туберкулез и болезни легких»!

От всей души поздравляю вас с наступающим Новым, 2016 годом. Наилучшие пожелания вам, вашим семьям и коллегам – мирного неба, здоровья, благополучия и, конечно, профессиональных успехов.

Уходящий год был сложным для журнала, как и все предыдущие периоды смены главных редакторов, возглавлявших журнал на протяжении 92 лет. Это были замечательные ученые. Мне посчастливилось работать под руководством академика Хоменко А. Г., Перельмана М. И. и Ерохина В. В. в редколлегии журнала и в терапевтическом отделе Центрального НИИ туберкулеза. Под руководством Хоменко А. Г. осваивала фтизиатрию, училась быть врачом-клиницистом и научным сотрудником, работала над докторской диссертацией. Благодаря рекомендациям Перельмана М. И. и Ерохина В. В. стала главным внештатным фтизиатром России.

Выражаю благодарность членам Российского общества фтизиатров, оказавшим мне доверие, избрав главным редактором профессионального журнала, девятым со дня его основания.

Фтизиатрия и пульмонология – динамично развивающиеся отрасли медицинской науки. Традиционные подходы подкрепляются новыми технологиями, существенно расширяются диагностические возможности, пополняется арсенал фармакологических препаратов, разрабатываются новые лечебно-профилактические методы. Результаты научных и клинических исследований, организационных приемов и административных решений должны быть общедоступны и использованы в повседневной практике и при подготовке кадров. Именно в этом задача информационных технологий, в том числе специализированных периодических изданий.

Миссия журнала «Туберкулез и болезни легких» состоит в обеспечении информационной площадки для профессионального сообщества. Журнал взаимодействует со многими научно-исследовательскими институтами, клиниками, кафедрами, диспансерами. На протяжении многих лет журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии РФ, публикуя результаты диссертационных исследований соискателей ученых степеней, аспирантов и докторантов. Наступающий год мы будем встречать с утвержденным Пленумом Правления РОФ 11 ноября 2015 г. новым составом редколлегии. Члены редколлегии – ведущие ученые, представители известных научных школ и профессиональных сообществ, что гарантирует непредвзятое, объективное отношение к материалам публикаций.

Несомненно, специалисты, вошедшие в состав редколлегии, способны обеспечить выполнение требований, предъявляемых к современному научно-практическому изданию, укрепить международное сотрудничество и взаимодействие, а также продолжить традиции, заложенные организаторами журнала и выработанные поколениями членов редколлегии, главная из которых – объединение российских фтизиатров. Именно это помогло нашему профессиональному сообществу в годы невзгод и процветания хранить верность профессии, выполнять свой долг по лечению пациентов с болезнями легких и защите населения от туберкулеза.

Редколлегия журнала надеется на дальнейшую вашу поддержку, уважаемые авторы и читатели журнала, и взаимопонимание, с благодарностью примет советы и критические замечания.

*Главный редактор журнала
доктор медицинских наук, профессор Васильева И. А.*



ВНИМАНИЕ!

ПОДПИШИСЬ НА ЖУРНАЛ

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

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

с 07.2009 г. журнал выходит под названием «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. На сайте агентства www.presscafe.ru
3. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: info@tibl-journal.com



Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1
Тел.: (495) 223-71-01
e-mail: info@tibl-journal.com www.rus.tibl-journal.com

ВРУЧЕНИЕ ПРЕМИИ М. И. ПЕРЕЛЬМАНА

PRESENTATION OF PERELMAN AWARD

В Москве 11-13 ноября 2015 г. по инициативе Российского общества фтизиатров успешно прошла Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фтизиатрия сегодня: от фундаментальной науки к клинической практике», посвященная памяти Михаила Израйлевича Перельмана, организаторами конференции вместе с РОФ были НИИФП и ЦНИИТ. Выдающийся отечественный хирург с мировым именем, академик Российской академии медицинских наук СССР по специальности «Хирургия», действительный иностранный член Академии медицинских наук Казахстана, академик Российской академии медико-технических наук, академик Российской академии наук Михаил Израйлевич был человеком многогранным. Прожил долгую жизнь, наполненную работой, блестяще сочетая научную, врачебную, преподавательскую, организаторскую, административную и издательскую деятельность, всегда ценил заслуги других и помогал талантливой молодежи. Именно поэтому была учреждена премия М. И. Перельмана. Вручение премий состоялось 12 ноября 2015 г. в торжественной обстановке прекрасного зала «Суриковъ-Холл» в Москве. Гостями мероприятия стали 250 человек, в основном специалисты в области торакальной хирургии и фтизиатрии из многих регионов России. Вручение премий предворил показ фильма о М. И. Перельмане. Премии вручали председатели по номинациям: профессора Батыров Фарит Ахатович, Васильева Ирина Анатольевна, Казимилова Наталья Евгеньевна, Паршин Владимир Дмитриевич. Поздравить лауреатов приехали академики РАН Рошаль Леонид Михайлович и Стародубов Владимир Иванович.



Лауреатами премии стали:

- **Тришин Евгений Валерьевич** и **Гумин Георгий Петрович** (г. Ярославль) в номинации «За проведение уникальной операции, спасшей жизнь пациента (торакальная операция)»,
- **Соловьева Ирина Павловна** (г. Москва) и **Левашев Юрий Николаевич** (г. Санкт-Петербург) в номинации «За преданность профессии»,
- **Иконникова Татьяна Валентиновна** (г. Орел) в номинации «Лучший клиницист-фтизиатр»,
- **Барышникова Лада Анатольевна** (г. Самара) в номинации «Лучший детский врач-фтизиатр»,
- **Чернявский Александр Михайлович, Едемский Александр Геннадьевич, Чернявский Михаил Александрович, Шмырев Владимир Анатольевич** (г. Новосибирск) за разработку хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в номинации «Лучшая научная работа в торакальной хирургии»,
- **Мушкин Александр Юрьевич** (г. Санкт-Петербург) в номинации «Лучшая инновационная операция во фтизиохirurgии»,



- **Корниенко Сергей Васильевич** (г. Воронеж) в номинации «Лучший организатор здравоохранения во фтизиатрии»,
- **Висягин Николай Иванович** (г. Тула) в номинации «Междисциплинарное взаимодействие во фтизиатрии».

Присутствовавшие единодушно поздравили победителей.

КОИНФЕКЦИЯ (ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ/ТУБЕРКУЛЕЗ) У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

И. Б. ВИКТОРОВА¹, А. В. НЕСТЕРЕНКО², В. Н. ЗИМИНА³

CO-INFECTION (HIV/TUBERCULOSIS) IN PREGNANT WOMEN

I. B. VIKTOROVA¹, A. V. NESTERENKO², V. N. ZIMINA³

¹ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк

²КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск

³ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

¹Novokuznetsk State Institute for Medical Post-Graduate Training, Novokuznetsk, RF

²Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1, Krasnoyarsk, RF

³People's Friendship University of Russia, Moscow, RF

В обзоре литературы освещено современное состояние проблемы коинфекции (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин. Рассмотрены вопросы выявления и диагностики туберкулеза у женщин с ВИЧ-инфекцией во время беременности. Подходы к лечению лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией изложены с учетом возможных лекарственных взаимодействий. Обзор литературы включает раздел, посвященный особенностям диагностики врожденного туберкулеза у детей, рожденных от матерей с коинфекцией. Показана необходимость дальнейшего изучения актуальной проблемы сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза при беременности.

Ключевые слова: беременность, туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция, врожденный туберкулез.

The literature review describes the current state of the problem of the co-infection (HIV infection/tuberculosis) in pregnant women. Certain questions of tuberculosis detection and diagnostics in pregnant HIV-infected women were discussed. Approaches to treatment of drug susceptible and drug resistant tuberculosis in pregnant HIV-infected women were described with the reference to potential drug interaction. The literature review included the part devoted to specific diagnostics of congenital tuberculosis in children born by mothers with the co-infection. The need of further investigation of the actual issues of HIV/tuberculosis co-infection in the pregnant was highlighted.

Key words: pregnancy, tuberculosis, HIV infection, co-infection, congenital tuberculosis.

Туберкулез (ТБ) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности женщин в возрасте 15-45 лет, особенно в странах с высокой распространенностью ТБ. Гормональные изменения в организме женщины, происходящие во время беременности и родов, эпидемии ТБ и ВИЧ-инфекции, а в ряде стран и низкая доступность медицинской помощи (как противотуберкулезной, так и акушерской) делают ТБ одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения. ТБ является причиной смерти около 700 тыс. женщин репродуктивного возраста и важной причиной младенческой смертности во всем мире [45, 58, 70, 90, 92].

Эпидемиология

Показатели заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ среди женщин репродуктивного возраста неоднородны и, естественно, зависят от заболеваемости и распространенности ТБ в разных регионах мира.

Так, в регионах с низкой заболеваемостью ТБ (Северная Америка, страны Западной Европы) доля женщин с активным ТБ во время беременности и в послеродовом периоде составляет 0,06-1,00% (в том числе и среди женщин с ВИЧ-инфекцией),

при этом подавляющее большинство случаев ТБ среди беременных – это случаи ТБ среди некоренного населения или мигрантов из стран с высокой распространенностью ТБ. Так, при изучении частоты ТБ среди беременных женщин в Лондоне было выявлено, что распространенность ТБ составила 143,3 на 100 тыс. родов, при этом все случаи ТБ у женщин были зафиксированы у недавних мигрантов из Индии и Африки [53, 62].

Принципиально иная ситуация складывается в регионах с высоким бременем ТБ (страны Африки и Юго-Восточной Азии), где выше не только заболеваемость ТБ (более 60 на 100 тыс.), но и имеется высокая распространенность ВИЧ-инфекции. Так, в этих регионах доля беременных женщин с активным ТБ варьирует от 0,7% среди женщин без ВИЧ-инфекции до 11% среди женщин с ВИЧ-инфекцией. В то же время существует небезосновательное мнение о том, что в странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и ТБ показатели сочетания коинфекции во время беременности могут быть недооценены из-за ограниченности ресурсов и низкой доступности медицинской помощи, прежде всего акушерской [34, 72].

В Российской Федерации обобщающие данные по данной проблеме отсутствуют. В отдельных исследованиях подчеркивается, что заболеваемость ТБ во время беременности и после родов превышает показатели заболеваемости ТБ в общей популяции женщин в 2,0-2,7 раза. Сведений о заболеваемости ТБ беременных женщин с ВИЧ-инфекцией найти не удалось. Между тем совершенно очевидно, что коинфекция (ВИЧ-инфекция/ТБ) у беременных уже не является редкостью, особенно в субъектах РФ с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции [2, 12], хотя накопленный в нашей стране опыт по этой проблеме пока невелик.

Влияние беременности на течение туберкулеза

Представления о влиянии беременности на течение ТБ менялись на протяжении времени. Так, практически до конца XIX в. считалось, что беременность оказывает благоприятное влияние на течение ТБ. Полагали, что она является своего рода коллассотерапевтическим методом лечения деструктивного ТБ, поэтому молодым женщинам, больным ТБ, рекомендовали беременность в качестве лечебного средства. Такая практика существовала до начала XX в., когда представления о влиянии беременности на ТБ изменились в противоположную сторону: беременность стали рассматривать как фактор, отягощающий течение ТБ [76, 83].

Установлено, что гормональные и иммунологические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, ведут к снижению провоспалительной активности Т-хелперов, что приводит к реактивации ТБ, его малосимптомному течению и повышению восприимчивости ко многим другим инфекциям [45, 65, 86].

После родов ситуация меняется: происходит увеличение количества Т-хелперов, в результате чего достаточно ярко проявляются симптомы ТБ (такая ситуация напоминает патогенез и проявления воспалительного синдрома восстановления иммунной системы при начале антиретровирусной терапии (АРВТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией) [74]. Этим можно объяснить более высокий риск развития и прогрессирования активного ТБ и более высокие показатели заболеваемости ТБ у женщин после родов или прерывания беременности (в 2,0-2,7 раза выше, чем среди небеременных женщин) [3, 5, 91].

Влияние туберкулеза на беременность

Некоторое время предполагали, что ТБ не оказывает влияния ни на течение беременности, ни на частоту акушерских осложнений. Так, в проспективном исследовании Tripathy S. N. (2003 г.), проведенном в Индии, сравнение основной группы из 111 беременных женщин с ТБ легких, ТБ периферических лимфатических узлов и 2 контрольных групп (51 небеременная женщина с ТБ и 51 беременная женщина без ТБ) при стандартной терапии ТБ не выявило статистических различий по частоте преждевременных родов, акушерских осложнений, частоте встречаемости низкой массы

тела новорожденного, аномалий развития у детей, а также исходов лечения ТБ и частоте рецидивов ТБ у матерей при длительности наблюдения в течение 5 лет [82]. В то же время рядом исследователей подчеркивалось, что акушерские осложнения и последствия для плода не выше популяционных только в случае своевременной диагностики и адекватной химиотерапии ТБ во время беременности. Так, поздняя диагностика ТБ у беременной и начало противотуберкулезной терапии позднее 25-й нед. беременности достоверно чаще приводили к преждевременным родам, малой массе тела новорожденного и увеличению младенческой смертности [31, 82]. Более поздние исследования показали, что наличие активного ТБ во время беременности повышает риск невынашивания и смертности во время беременности и послеродовом периоде. В одном отечественном исследовании было показано, что активный ТБ легких у беременных оказывает влияние в первую очередь на осложнения в родах, затем – на течение беременности в I и III триместрах и на течение раннего послеродового периода. Авторы отметили, что внутриутробно у детей от матерей с активным ТБ чаще регистрировали церебральную ишемию у плода и задержку его развития [4]. При этом уже в 1998-2003 гг. многие авторы отмечали, что эпидемия коинфекции (ВИЧ-инфекция и ТБ) с закономерным ростом сочетанной патологии у беременных женщин изменит представления о течении и прогнозах беременности у пациентов этой категории [17, 35, 39, 71].

Влияние ВИЧ-инфекции на беременность и ее исходы

Наличие ВИЧ-инфекции влияет на течение беременности. Так, при УЗИ беременных женщин чаще выявлялись нарушения структуры плаценты, признаки хронической гипоксии плода, а у детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, определялись изменения эхоструктуры и размеров внутренних органов, а также гипоксически-ишемические поражения головного мозга [10]. При ВИЧ-инфекции в 3 раза чаще встречаются спонтанные аборт, в 2 раза чаще – преждевременные роды и мертворождения, а при патолого-анатомическом исследовании живорожденных, но умерших детей от матерей с ВИЧ-инфекцией, определяются изменения со стороны органов иммунитета (лимфатических узлов, селезенки, тимуса), поражения головного мозга по типу ВИЧ-энцефалита и васкулитов [14].

Влияние коинфекции (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на течение и исходы беременности

В последующем было выяснено, что наихудший прогноз имеют беременные женщины с коинфекцией, при этом основными факторами, влияющими на исход и прогноз беременности, являются тяжесть и распространенность ТБ, наличие его внелегочных локализаций, плохая приверженность к лечению, а также срок беременности при выявлении ТБ. Эти

факторы влияют и на частоту таких акушерских осложнений, как выкидыши, преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного. При этом особенно подчеркивается, что поздняя диагностика ТБ является независимым фактором, который увеличивает частоту акушерской патологии почти в 4 раза, а риск преждевременных родов – в 9 раз [32, 44, 47, 69].

Дальнейшее изучение проблемы показало, что беременные женщины с ВИЧ-инфекцией/ТБ в 2,5 раза чаще передают ВИЧ детям, чем женщины с ВИЧ без ТБ [37]. Развитие ТБ у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией увеличивает материнскую смертность в 2-3 раза, а младенческую – в 3-4 раза по сравнению с женщинами с ВИЧ-инфекцией без ТБ [39]. Дети, рожденные от матерей с коинфекцией, чаще имеют низкую массу тела, а дети в возрасте до 1 года, рожденные от женщин с ВИЧ-инфекцией/ТБ, в 24 раза чаще заболевают ТБ в сравнении с младенцами от женщин с ВИЧ-инфекцией без ТБ [44, 49]. Развитие активного ТБ в первый год жизни у ребенка, рожденного от матери с ВИЧ-инфекцией/ТБ повышает риск смерти в сравнении с детьми, рожденными от матери с моноинфекцией ТБ [57]. Однако вышеприведенные сведения были получены в ходе исследований, проведенных в ЮАР и Индии, и не могут быть напрямую перенесены на популяцию российских женщин, так как уровень оказания медицинской помощи (и прежде всего акушерской) в России отличен от такового в Индии и странах Африки. Так, по нашим данным, при изучении течения беременности, родов и перинатальных исходов у 11 женщин с ВИЧ-инфекцией не выявлено случаев материнской и младенческой смертности. Медиана CD4⁺-лимфоцитов у женщин перед родами составляла 245,5 клетки/мкл, при этом у двух пациенток количество CD4-лимфоцитов не превышало 100 клеток/мкл. Трехэтапную вертикальную профилактику ВИЧ получили 8 пар мать – ребенок. Дети, рожденные от матерей с коинфекцией, в большинстве случаев рождались доношенными с высокой оценкой по шкале Апгар (медиана – 8 баллов) [2]. Тем не менее сведения из стран Африки и Индии могут отражать наметившуюся тенденцию в отношении беременных женщин с коинфекцией.

Профилактика, выявление и диагностика туберкулеза у беременных женщин с коинфекцией

С целью профилактики ТБ среди беременных в перечень обязательных методик входит внеочередное рентгенологическое обследование лиц из окружения беременной, что регламентируется Постановлением Правительства РФ от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона "О предупреждении распространения ТБ в Российской Федерации"» [7].

Выявление и диагностика ТБ у беременных женщин проводится по тем же принципам, что и в общей популяции, с ограничениями по лучевому обследованию. В период беременности рент-

генологическое обследование проводится строго по показаниям. По возможности необходимо избегать применения лучевых методов диагностики до 12 нед. беременности во избежание тератогенного действия на органогенез плода.

Клинические проявления ТБ при беременности не всегда типичны, тем более на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Симптомами, которые заставляют заподозрить ТБ у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией, являются общие, респираторные и локальные признаки, такие как лихорадка, слабость, потливость, кашель, увеличение и воспаление периферических лимфатических узлов, а также малая прибавка массы тела или ее снижение во время беременности. В источниках литературы особо подчеркивается, что, учитывая особенности течения ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией, обследование на ТБ у беременных женщин с коинфекцией должно начинаться вне зависимости от длительности общих и/или респираторных симптомов. Совокупность указанных симптомов обладает высокой прогностической ценностью отрицательного результата (97%), однако каждый из перечисленных симптомов обладает недостаточными чувствительностью и специфичностью (< 75%) [33, 38, 54].

Тактика в отношении беременных женщин с ВИЧ-инфекцией такова, что при наличии респираторных, общих и/или локальных проявлений, высоковероятных для ТБ, на любом сроке беременности рекомендуется проводить рентгенологическое исследование органов грудной клетки с защитой беременной матки просвинцованным фартуком для минимизации риска для плода. Однако следует обращать внимание на тот факт, что рентгенологическое исследование органов грудной клетки обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью у пациенток на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Поэтому в перечень обязательных методик обследования при подозрении на ТБ входят трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), культуральное исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) и молекулярно-генетические исследования мокроты или других биосубстратов для выявления ДНК МБТ, а для диагностики внелегочных локализаций ТБ у женщин с ВИЧ-инфекцией рекомендуется поиск достоверных данных с применением дополнительных (в том числе биопсийных) исследований [21, 29, 41, 59, 81, 88]. В некоторых национальных руководствах рекомендуется проводить исследование мокроты на КУМ/МБТ всем беременным женщинам с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от наличия или отсутствия общих и/или респираторных симптомов [43].

Туберкулинодиагностика и IGRA-тесты не имеют самостоятельного диагностического значения для диагностики ТБ у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, обладая низкими показателями чувствительности и специфичности. В странах

с высокой распространенностью ТБ эти методики могут быть использованы только в целях отбора на химиопрофилактику (ХП) [88].

Лечение туберкулеза у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией

Считается, что наиболее неблагоприятным для плода является назначение противотуберкулезных препаратов в первом триместре беременности. Однако известно, что существует «золотое правило», которое гласит, что «нелеченный ТБ у беременной пациентки представляет большую опасность для матери и плода, чем возможный риск проведения противотуберкулезной терапии», и оно полностью применимо к беременным женщинам с коинфекцией (ВИЧ-инфекция/ТБ) [28].

Противотуберкулезные препараты подразделяются на классы безопасности в отношении применения во время беременности согласно критериям FDA (U. S. Food and Drug Administration). Так, к классу безопасности А относятся лекарственные средства, безопасность которых установлена в ходе клинических испытаний на людях, к классу В – так называемые «предположительно безопасные» средства, безопасность которых установлена исходя из результатов исследований на животных. Класс С указывает, что степень безопасности средства не определена, клинические испытания на людях не проведены, а испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, однако польза от данного препарата превышает возможный риск его применения во время беременности. Класс D означает, что препарат небезопасен и существует риск его применения, который может быть оправдан только в конкретной клинической ситуации. Класс Х свидетельствует о том, что препарат небезопасен, применение во время беременности противопоказано.

Среди всех противотуберкулезных препаратов к классу безопасности В относятся только 2 противотуберкулезных средства: амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой и рифабутин. Аминогликозиды (стрептомицин, амикацин и канамицин) не следует применять во время беременности из-за их тератогенности (класс безопасности D). Все остальные препараты первого и резервного рядов (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолоны, этионамид/протионамид, циклосерин/теризидон, ПАСК и капреомицин) относятся к классу безопасности С и могут применяться для лечения ТБ у женщин с коинфекцией [18, 22]. Новый противотуберкулезный препарат резерва бедаквилин в настоящее время отнесен к классу безопасности В и может применяться у беременных женщин с коинфекцией в тех случаях, когда без него невозможно составить адекватную схему химиотерапии [27].

Лечение ТБ должно быть начато как можно раньше после установления диагноза с применением всех основных противотуберкулезных препаратов – изо-

ниазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида. Последний настоятельно рекомендуется включать в схему лечения беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, так как ожидаемая польза от его применения больше возможного риска для плода, в то время как у женщин с ТБ без ВИЧ-инфекции возможно проводить терапию тремя противотуберкулезными препаратами (изониазидом, рифампицином и этамбутолом) [22, 90].

Прием противотуберкулезных препаратов во время беременности должен сопровождаться применением пиридоксина в дозе 25-50 мг/сут для уменьшения возможного нейротоксического влияния на ребенка. Современных рекомендаций по применению витамина К для младенцев, рожденных от матерей, получавших рифампицин, из-за потенциально возможного геморрагического синдрома у новорожденного найти не удалось [20, 87].

Кроме того, нельзя не отметить еще одно важное лекарственное взаимодействие рифампицина. Этот препарат, будучи мощным индуктором микросомальных ферментов печени, способен уменьшать эффективность пероральных контрацептивов, поэтому женщинам детородного возраста во время применения рифампицина должны быть настоятельно рекомендованы дополнительные способы контрацепции [23].

Наибольшие сложности вызывает лечение ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ во время беременности, так как препараты резерва обладают рядом тератогенных эффектов. Считается, что при стабильном течении ТБ у женщин во время беременности лечение препаратами резерва может быть отложено до второго триместра, тогда как очевидно, что при тяжелом состоянии женщины и деструктивном или прогрессирующем течении ТБ показано незамедлительное начало лечения. Решение вопроса об отсроченной терапии или назначении препаратов резерва беременной женщине всегда обсуждается коллегиально на консилиуме или врачебной комиссии с участием фтизиатра, акушера-гинеколога и инфекциониста.

Однако рекомендации о возможности отсроченной терапии ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ были выработаны в отношении беременных женщин без ВИЧ-инфекции и не могут быть в полной мере применимы к беременным женщинам с ВИЧ-инфекцией, у которых вследствие иммуносупрессии слишком велик риск прогрессирования ТБ без адекватной терапии. В этой связи отложенное назначение адекватной химиотерапии ТБ беременным женщинам с коинфекцией нецелесообразно, так как повышает риск неблагоприятного исхода.

В случае принятия решения о назначении курса лечения препаратами резерва женщине должна быть назначена максимально эффективная схема без аминогликозидов. Эти препараты будут включены в схему сразу после родоразрешения. Капреомицин (класс безопасности С согласно FDA) может

быть назначен в ситуациях, когда потенциальная польза от его применения в схемах терапии ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ превышает возможный риск для плода. Более того, существует ряд публикаций, показывающих безопасность терапии препаратами резерва у беременных женщин. Так, Palacios E. et al. изучили результаты лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ у беременных женщин за 10-летний период ($n = 38$). По представленным сведениям, результатами в 61% случаев стало излечение, в 13% – прерывание курса терапии, в 13% – смерть от ТБ и других причин, неудачи лечения были зарегистрированы в 5% случаев, 5% женщин на момент проведения анализа продолжали терапию. У 5 женщин произошел самопроизвольный аборт, у 1 женщины – мертворождение. Среди новорожденных трое оказались с низкой массой тела, один ребенок родился досрочно, еще у одного имел место дистресс-синдром новорожденных. Терапевтических реакций противотуберкулезных препаратов резерва в данном исследовании не отмечено, а акушерская патология и частота патологии новорожденных были сопоставимы с таковыми в общей популяции перуанских женщин. На основании полученных данных авторы делают заключение о том, что приоритетом ведения ТБ с МЛУ МБТ у беременных женщин должно быть адекватное его лечение, а не прерывание беременности или отсутствие терапии ТБ [64]. Случай эффективного лечения МЛУ ТБ во время беременности с применением пяти препаратов (в том числе капреомицина) приводит Lessnau K. D. et al. [52]. Накопленные сведения о безопасности лечения ТБ с МЛУ МБТ [52, 64, 73, 79] позволяют утверждать, что наличие активного ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ не является показанием для прерывания беременности, а лечение ТБ может быть успешно проведено во время беременности без значимых побочных реакций и вреда для ребенка [50, 79].

Ведение женщин с ВИЧ-инфекцией и ТБ во время беременности является довольно сложным из-за вынужденной полипрагмазии с перекрестными побочными реакциями, когда требуется проведение противотуберкулезной терапии и АРВТ. АРВТ при активном ТБ во время беременности назначается вне зависимости от срока гестации и наличия показаний для лечения ВИЧ-инфекции, прежде всего с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ [25, 26].

Основным лекарственным взаимодействием в подобной клинической ситуации является взаимодействие АРВП с рифамицинами (рифампином и рифабутином) через систему цитохрома P450. При необходимости сочетать АРВТ и лечение ТБ приоритетными являются схемы с использованием рифабутина, так как рифампицин значительно снижает концентрацию большинства АРВП. Несмотря на то что рифабутин также вступает во взаимодействие с АРВП, он может применяться в сочетании

с большинством из них. В то же время известно, что спектр разрешенных во время беременности АРВП ограничен. Так, эфавиренз противопоказан к применению до 13-й недели беременности, а риск побочных реакций диданозина и стадивудина значительно возрастает во время беременности. Кроме того, установлено, что рифампицин может снизить концентрацию эфавиренза в крови, тогда как повышение дозы эфавиренза не приводит к повышению его токсичности. Невирапин (в качестве альтернативы эфавирензу) также взаимодействует с рифампицином, что может привести к снижению концентрации невирапина на 50%, поэтому сегодня в лечении коинфекции приоритет отдается схемам с использованием рифабутина.

Прерывание беременности

Отношение к прерыванию беременности у женщин, больных ТБ, менялось с течением времени. Так, в XIX в. пациенткам с ТБ рекомендовали беременность для улучшения течения ТБ, когда беременность рассматривали как своеобразный метод коллапсотерапии [76]. С начала XX в. рекомендации изменились. Женщинам, больным ТБ, стали рекомендовать прерывание беременности [83]. В настоящее время в нашей стране имеется нормативная база, где указано, что прерывание беременности показано при активном ТБ любой (легочной и внелегочной) локализации, а относительными противопоказаниями к прерыванию являются милиарный ТБ и туберкулезный менингит из-за вероятности прогрессирования ТБ вплоть до летального исхода [8]. Однако сегодня в мире вообще не обсуждается строгая необходимость прерывания беременности в связи с ТБ, так как считается, что беременность не является противопоказанием для лечения активного ТБ, поэтому нет показаний для ее прерывания [50, 64, 79].

Химиопрофилактика туберкулеза у женщин с ВИЧ-инфекцией во время беременности

Считается, что отсутствие ХП ТБ при ВИЧ-инфекции во время беременности приводит к повышению риска ТБ, материнской и младенческой смертности [39]. Отбор пациенток для проведения ХП во время беременности в странах с низким бременем ТБ проводится на основании туберкулинодиагностики (проба Манту) и IGRA-тестов в группах риска (среди лиц из контакта с больными ТБ, потребителей инъекционных наркотиков, женщин с ВИЧ-инфекцией и другими случаями иммуносупрессии, а также среди иностранок и мигрантов). Скрининг женщин, не состоящих в группах риска, не рекомендуется, так как беременность не рассматривается в качестве фактора риска развития ТБ. Размеры папулы ≥ 5 мм при проведении пробы Манту у пациентки с ВИЧ-инфекцией, равно как и положительные результаты QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QGIT) в концентрации $> 0,35$ ME/мл или > 6 точек при проведении Tspot.TB, вне зависимости от ВИЧ-статуса женщины являются основа-

нием для проведения курса ХП изониазидом. Некоторые авторы считают, что проба Манту может быть заменена IGRA-тестами (особенно среди ранее вакцинированных БЦЖ), однако Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время не рекомендует рутинное проведение этих тестов у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией [58, 89].

В странах с высоким бременем ТБ применение IGRA-тестов имеет объективные ограничения, поэтому решение вопроса о проведении ХП у женщин с ВИЧ-инфекцией основывается на результатах туберкулинодиагностики и анамнестических данных. Так, размер папулы ≥ 5 мм при проведении пробы Манту, контакт с больным ТБ и наличие остаточных изменений перенесенного ранее ТБ являются основанием для назначения ХП изониазидом; важнейшим аспектом назначения ХП является надежное исключение у женщины активного туберкулеза любой локализации. Общепринятой схемой профилактического лечения беременных женщин является назначение изониазида (300 мг/сут) в сочетании с пиридоксином (25-50 мг/сут) в течение 6-9 мес., при этом женщинам с ВИЧ-инфекцией рекомендуется профилактика в течение не менее 9 мес. Имеются данные о безопасном применении изониазида в сочетании с АРВТ сроком до 36 мес. (в исследование были включены 106 женщин с ВИЧ-инфекцией, когда изониазид применялся до и во время беременности) [80]. Данных, свидетельствующих о безопасности и эффективности превентивной терапии сочетанием изониазида и рифампицина или изониазида и рифапентина у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, найти не удалось.

Кормление грудью

Грудное вскармливание является приоритетным, однако имеет ограничения при активном ТБ у матери. Очевидно, что грудное вскармливание противопоказано при бактериовыделении у матери, при ТБ молочной железы, а также в случаях ВИЧ-инфекции у матери из-за риска передачи ВИЧ от матери ребенку.

Экспертами CDC (ЦКЗ США) и ВОЗ грудное вскармливание рекомендуется женщинам с ВИЧ-негативным статусом без бактериовыделения даже на фоне химиотерапии ТБ. Так, например, Американская академия педиатрии рекомендует женщинам без бактериовыделения кормить грудью [66], тогда как Национальная программа по контролю за ТБ в Индии – грудное вскармливание вне зависимости от наличия или отсутствия ТБ у матери, так как в странах с низким уровнем доходов грудное вскармливание является основным способом предотвращения других инфекций и недоедания [22, 30, 90]. Женщинам с ВИЧ-инфекцией, в том числе и с коинфекцией, не рекомендуется кормить грудью для исключения случаев инфицирования ребенка ВИЧ через грудное молоко.

Противотуберкулезные препараты проникают в грудное молоко, однако их дозы слишком малы

для оказания терапевтического эффекта или развития нежелательных реакций в отношении новорожденного. Считается, что новорожденный может получить не более 20% от терапевтической дозы изониазида, а дозы остальных препаратов, проникающих в грудное молоко, еще меньше. Внимание следует обращать на такие ситуации, когда ребенок получает ХП, находясь на грудном вскармливании у матери, принимающей противотуберкулезные препараты. В этом случае матери рекомендуется принимать противотуберкулезные препараты после кормления и/или сцеживания молока. Прием противотуберкулезных препаратов в таком случае рекомендуется проводить на фоне применения пиридоксина для минимизации риска развития нейротоксичных побочных реакций (в частности, изониазида) [24, 55, 69]. Существует утверждение, что польза материнского молока значительно превышает возможный риск от минимальных концентраций противотуберкулезных препаратов в молоке [33], при том что документированных случаев передачи ТБ через грудное молоко не было [84].

Врожденный туберкулез

Несмотря на то что различные формы ТБ являются довольно частым заболеванием у беременных женщин, врожденный ТБ у новорожденных встречается относительно редко. Факторами риска развития такого ТБ у ребенка являются диссеминированный (в том числе милиарный) ТБ у матери, нелеченный и/или ТБ с бактериовыделением у матери вне зависимости от ее ВИЧ-статуса. Развитие врожденного ТБ может происходить при следующих обстоятельствах: либо гематогенно трансплacentарно через пупочную вену, либо путем аспирации инфицированных МБТ околоплодных вод. Первый путь заражения встречается чаще и реализуется при диссеминированном и генерализованном ТБ у матери, протекающем по типу туберкулезного сепсиса [19, 78]. При этом данные литературы о количестве опубликованных случаев врожденного ТБ сильно различаются. Так, по сведениям отечественных исследователей, к концу XX в. было известно об описании одной тысячи случаев внутриутробного заражения плода [13], в то время как зарубежные исследователи к этому времени приводят в три раза меньшие цифры (около 300 случаев врожденного ТБ) [42, 51, 69, 77].

Однако за последнее десятилетие определяется отчетливая тенденция к росту числа случаев врожденного ТБ, что напрямую связывают с ростом случаев ВИЧ-инфекции/ТБ во всем мире и особенностями течения ТБ у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией [9, 63, 75]. Так, за последние два года в российской научной литературе опубликованы случаи врожденного ТБ [1, 6]. Имеется описание случая врожденного ТБ в Республике Казахстан [11]. Несмотря на относительную редкость врожденного ТБ, исследование, проведенное в ЮАР с участием 82 женщин с ВИЧ-инфекцией и ТБ

и 25 женщин с ТБ без ВИЧ-инфекции, выявило вертикальную передачу МБТ у 16% новорожденных вне зависимости от ВИЧ-статуса матери [70], однако оценивать полученные в этом исследовании сведения сложно, так как отсутствуют критерии и стандарты диагностики, которые могли бы с точностью определять перинатальную передачу МБТ.

В зарубежной литературе описано лишь несколько случаев врожденной коинфекции (ВИЧ-инфекции и ТБ) [9, 16, 56, 67, 68]. Показано, что в таких ситуациях ВИЧ-инфекция протекает бурно с быстрым развитием иммуносупрессии, что приводит к манифестации врожденных инфекций (таких как, например, ТБ или сифилис).

Диагностика врожденного ТБ, как правило, вызывает определенные диагностические трудности и основывается на оценке нескольких факторов. Так, наибольший риск врожденного ТБ имеется у детей, рожденных от матерей с доказанным или высоковероятным ТБ любой локализации. Среди частых признаков, указывающих на вероятность врожденного ТБ, отмечают недоношенность, низкую массу тела при рождении, патологию в легких при рентгенологическом исследовании, лимфаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию, желтуху, судорожный синдром, нарушения слуха, паравертебральный абсцесс (натечник), хориоретинит, анемию и тромбоцитопению [19, 36, 51, 63, 75, 77, 78].

Диагностика врожденного ТБ основывается на поиске достоверных данных путем исследования доступного материала на КУМ и молекулярно-гегенетических методах диагностики, а также на гистологических данных в случае доступности для биопсии имеющихся локальных изменений. Туберкулинодиагностика в таких случаях не является надежным методом диагностики, так как у большинства новорожденных при незрелости иммунной системы (особенно в случаях преждевременных родов) не следует ожидать положительного ответа при постановке туберкулиновых проб [40].

Поскольку заболевание ТБ развивается медленно с постепенным появлением симптомов, очевидно, что обследованию на возможный врожденный ТБ подлежат все дети вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений этого заболевания, рожденные от матерей с доказанным или высоковероятным ТБ. В таких случаях обязательно должны проводиться исследования промывных вод желудка и/или назофарингеального аспирата на КУМ, посевы этих жидкостей на МБТ и рентгенография органов грудной клетки. В случаях вероятного наличия внелегочных локализаций ТБ следует проводить исследование цереброспинальной жидкости, аспирата из абсцессов, смывов из слухового прохода, пунктатов костного мозга, мочи и других доступных сред [36, 51, 63, 75, 77, 78].

Определенную роль в диагностике врожденно-го ТБ играет патоморфологическое исследование

плаценты с гистобактериоскопией во всех случаях коинфекции у матери, при этом обнаружение неспецифического виллузита в отсутствие туберкулезных гранул не позволяет исключить туберкулезную его природу у женщины с ВИЧ-инфекцией [15, 61, 85].

В тех случаях, когда сложно верифицировать перинатальный ТБ при невозможности исключить другие врожденные инфекции (ЦМВ-инфекция, герпес, сифилис и др.) ребенку, рожденному от матери с коинфекцией, оправдано назначение пробной противотуберкулезной терапии, которая должна быть продолжена как минимум до получения посевов на МБТ [69].

При надежном исключении активного ТБ в отсутствие клинических проявлений у новорожденного, рожденного от матери, больной ТБ (особенно в тех ситуациях, когда длительность лечения туберкулеза у матери до родов была не более 2 мес., когда у нее имеются бактериовыделение и/или плохая приверженность к терапии), рекомендуется проведение ХП изониазидом в течение 6 мес. или комбинацией изониазида и рифампицина в течение 3 мес. [48]; открытым остается вопрос ХП ТБ у ребенка из контакта с больными ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ.

Таким образом, с увеличением числа случаев коинфекции у женщин фертильного возраста проблема ТБ и ВИЧ-инфекции во время беременности приобрела особую актуальность и требует очень взвешенного междисциплинарного подхода с участием фтизиатра, акушера-гинеколога, инфекциониста и организаторов здравоохранения.

Опыт ведения таких пациенток в РФ пока невелик. Учитывая, что число беременных женщин с коинфекцией в каждом регионе относительно небольшое, целесообразно создание единого национального реестра для регистрации всех подобных наблюдений с последующим научным обобщением накопленного опыта. Необходимы национальные исследования по сравнительной оценке течения беременности и перинатальных исходов у женщин, больных ТБ, с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом в сравнении со здоровыми беременными женщинами.

Врачи всех специальностей должны проявлять фтизиатрическую настороженность в отношении беременных женщин с ВИЧ-инфекцией при наличии у них лихорадки и в отношении детей, рожденных от матерей с коинфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е. В., Киселевич О. К., Юсубова А. Н. и др. Врожденный туберкулез // Туб. – 2012. – № 1. – С. 54-59.
2. Зиминая В. Н., Савицкая Н. Г., Шешелякина Н. Н. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом // Туб. – 2014. – № 9. – С. 21-22.
3. Каюкова С. И., Стаханов В. А., Макаров О. В. Беременность и туберкулез – современное состояние проблемы // Пробл. туб. – 2003. – № 9. – С. 31-35.

4. Кравченко Е., Мордык А., Валеева Г. и др. Благополучное материнство у женщин с туберкулезом: миф или реальность // Врач. – 2015. – № 1. – С. 5-8.
5. Ковганко П. А. К проблеме туберкулеза и материнства // Пробл. туб. – 2003. – № 4. – С. 46-48.
6. Лютина Е. И., Манеров Ф. К. Случай врожденного туберкулеза // Туб. – 2014. – № 3. – С. 64-66.
7. Постановление Правительства РФ от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации"» (собрание законодательства РФ, 2001 г., № 53 (2.2.), ст. 5185).
8. Приказ МЗ РФ № 736 от 05.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности».
9. Рымаренко Н. В. Особенности течения врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ у новорожденных и детей грудного возраста // Туберкулез, легочные хворобы, ВЛ-инфекция: укр. науч.-практ. журн. – 2013. – № 4. – С. 115-119.
10. Рязанцев А. А. ВИЧ-инфекция: эхографические изменения у беременных и детей в раннем неонатальном периоде // Ультразв. и функционал. диагностика. – 2003. – № 3. – С. 32-41.
11. Сапаргалиева А. Д., Гринберг В. Б., Гончарова А. В. и др. Случаи смерти детей при первичном туберкулезе // Сб. материалов конференции «Эффективное решение проблемы ТБ: от научной идеи к медицинской практике». – Новосибирск, 2014. – С. 202-204.
12. Тавровская В. И., Ханин А. Л. ТБ, беременность и ВИЧ-инфекция (локальная ситуация и большие проблемы) // Сб. материалов конференции «Эффективное решение проблемы ТБ: от научной идеи к медицинской практике». – Новосибирск, 2014. – С. 224-227.
13. Туберкулез у детей и подростков: руководство для врачей / Под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – СПб., 1999. – 335 с.
14. Цинзерлинг В. А., Красногорская О. Л., Васильева М. В. и др. Перинатальная патология при ВИЧ-инфекции // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 5. – С. 48-51.
15. Abramowsky C. R., Gutman J., Hilinski J. A. *Mycobacterium tuberculosis* infection of the placenta: a study of the early (innate) inflammatory response in two cases // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2012. – № 15 (2). – P. 132-136.
16. Adhikari M., Pillay T., Pillay D. G. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – № 16. – P. 1108-1112.
17. Ahmed Y., Mwaba P., Chintu C. et al. A study of maternal mortality at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia: the emergence of tuberculosis as a major non-obstetric cause of maternal death // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – № 3. – P. 675-680.
18. Arbex M. A., Varella M. C. L., Siqueira H. R. et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second-line drugs // *J. Bras. Pneumol.* – 2010. – № 36 (5). – P. 641-656.
19. Balasubramanian S., Shivram R., Padmasani L. N. et al. Congenital tuberculosis // *Indian. J. Pediatr.* – 1999. – № 66. – P. 148-150.
20. Bernard B., Abate M., Thielen P. F. et al. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin // *J. Infect. Dis.* – 1977. – № 135. – P. 925-932.
21. Bloch A. B. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis // *MMWR Recomm. Rep.* – 1995. – № 44. – P. 18-34.
22. Blumberg H. M., Burman W. J., Chaisson R. E. et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – № 167. – P. 603-662.
23. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations // *Drug Saf.* – 2001. – № 24. – P. 553-565.
24. Brost B. C., Newman R. B. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 1997. – № 24 (3). – P. 659-673.
25. Burman W. J. Issues in the management of HIV-related tuberculosis // *Clin. Chest Med.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 283-294.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis [online]. 2013. Available from URL: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm;
27. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC Guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *MMWR Recomm.* – 2013. – № 62(RR-09). – C. 1-12.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis // *MMWR.* – 2003. – Vol. 52. – № RR-11. – P. 1-77.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis. – United States. – 2010. // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* – 2012. – № 61. – P. 181-185.
30. Central TB Division, Managing the Revised National Tuberculosis Control Programme in your area – A training course; Modules 1-4, New Delhi, India, 2010.
31. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J. L. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome // *Am. J. Perinat.* – 1998. – № 15. – P. 303-306.
32. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J. L. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis // *Arch. Med. Res.* – 2001. – № 32. – P. 66-69.
33. Getahun H., Sculier D., Sismanidis C. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services // *J. Infect. Dis.* – 2012. – № 205, Suppl. 2. – P. S216-S227.
34. Global tuberculosis control: WHO report 2011. – Geneva, Switzerland: WHO. – 2011. – 248 p.
35. Grange J., Adhikari M., Ahmed Y. et al. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in sub-Saharan Africa // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – № 108. – P. 181-183.
36. Grisar-Soen G., Savyon M., Sadot E. et al. Congenital tuberculosis and management of exposure in neonatal and pediatric intensive care units // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – № 18 (9). – P. 1062-1065.
37. Gupta A., Bhosale R., Kinikar A. et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus // *J. Infect. Dis.* – 2011. – № 203 (3). – P. 358-363.
38. Gupta A., Chandrasekhar A., Gupte N. et al. Symptom screening among HIV-infected pregnant women is acceptable and has high negative predictive value for active tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – № 53. – P. 1015-1018.
39. Gupta A., Navak U., Ram M. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005 // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – № 15. – P. 241-249.
40. Hageman J., Shulman S., Schreiber M. et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures // *Pediatrics.* – 1980. – № 66. – P. 980-984.
41. Hanrahan C. F., Westreich D., Van Rie A. Verification bias in a diagnostic accuracy study of symptom screening for tuberculosis in HIV-infected pregnant women // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – № 9. – P. 1377-1378.
42. Hassan G., Qureshi W., Kadri S. M. Congenital Tuberculosis // *JK Sci.* – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 193-194.
43. Health Protection Agency, Pregnancy and Tuberculosis: Guidance for Clinicians // Health Protection Agency. – London, UK. – 2006.
44. Hesselning A. C., Cotton M. F., Jennings T. et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – № 48. – P. 108-114.
45. Jamieson D. J., Theiler R. N., Rasmussen S. A. Emerging infections and pregnancy // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – № 12. – P. 1638-1643.
46. Jana N., Barik S., Arora N. Tuberculosis in pregnancy – a major maternal and perinatal challenge // *BJOG.* – 2011. – № 118 (9). – P. 1145-1146.
47. Jana N., Vasishta K., Jindal S. K. et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1994. – Vol. 44, № 2. – P. 119-124.
48. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998 // *Thorax.* – 1998. – № 53. – P. 536-518.
49. Khan M., Pillay T., Moodley J. M. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa // *AIDS.* – 2001. – № 15. – P. 1857-1863.
50. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.-W. C. et al. for the TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement // *Eur. Respir J.* – 2014. – № 44 (1). – P. 23-63.
51. Lee L. H., LeVeau C. M., Graman P. S. Congenital Tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures // *CID.* – 1998. – № 27. – P. 474-477.

52. Lessnau K. D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature // *Chest*. – 2003. – № 123. – P. 953-956.
53. Lewelyn M., Cropley I., Wilkinson R. J. et al. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London // *Thorax*. – 2000. – № 55. – P. 129-132.
54. Loto O. M., Awowole I. Tuberculosis in Pregnancy: a review // *J. Pregnancy*. – 2012. – Article ID 379271, 7.
55. Management, control and prevention of tuberculosis; Guidelines for health care providers (2002-2005), Department of Human Services, Victoria, Australia, 2002.
56. Manji K. P., Msemo G., Tamim B. et al. Tuberculosis (presumed congenital) in a neonatal unit in Dar-es-Salaam // *J. Trop. Pediatr.* – 2001. – № 47. – P. 153-155.
57. Mathad J. S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – № 55. – P. 1532-1549.
58. Mazurek G. H., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States, 2010 // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010. – 59 (RR-5). – P. 1-25.
59. McCarthy F. P., Rowlands S., Giles M. *Tuberculosis* in pregnancy – case studies and a review of Australia's screening process // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – № 46. – P. 451-455.
60. Mnyani C. N., McIntyre J. A. Tuberculosis in pregnancy // *BJOG*. – 2011. – № 118 (2). – P. 226-231.
61. Nabulsi B. K., Kadi M., AlAbadi H. et al. Pregnant women with fulminant disseminated TB to the omentum and placenta // *Gynecol. Obstet. (Sunnyvale)*. – 2014. – № 4. – P. 225.
62. Neyrolles O., Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis // *PLoS Med.* – 2009. – № 6 (12). – P. e1000199.
63. Özcan B., Ener Ç. D., Kadir K. et al. Congenital tuberculosis with multisystem involvement: a case report // *Turkish Respir. J.* – 2007. – № 8 (1). – P. 36-38.
64. Palacios E., Dallman R., Muñoz M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru // *Clin Infect. Dis.* – 2009. – № 15. – Vol. 48, № 10. – P. 1413-1419.
65. Piccinni M. P. T-cell tolerance towards the fetal allograft. // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – № 85. – P. 71-75.
66. Pickering L. K., Baker C. J., Long S. S. et al. Red Book: 2006 report of the committee on infectious diseases, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, USA, 28th edition, 2009. – P. 988.
67. Pillay T., Adhikari M., Mokili J. et al. Severe, rapidly progressive human immunodeficiency virus type 1 disease in newborns with coinfections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – № 20. – P. 404-410.
68. Pillay T., Jeena P. M. A neonate with haemorrhagic ascites // *Lancet*. – 1999. – № 354. – P. 914.
69. Pillay T., Khan M., Moodley J. et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – № 4. – C. 155-165.
70. Pillay T., Sturm A. W., Khan M. et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – № 8 (1). – P. 59-69.
71. Ratner B., Rostler A. E., Salgado P. S. Care, feeding and fate of premature and full term infants born of tuberculous mothers // *AMA Am. J. Dis. Child.* – 1951. – № 81. – P. 471-482.
72. Ribeiro P. S., Jacobsen K. H., Mathers C. D. et al. Priorities for women's health from the global burden of disease study // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2008. – № 102 (1). – P. 82-90.
73. Shin S., Guerra D., Rich M. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – № 36. – P. 996-1003.
74. Singh N., Perfect J. R. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – № 45. – P. 1192-1199.
75. Smith K. C. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection // *Current Opin. Ped.* – 2002. – № 15. – P. 269-274.
76. Snider D. Pregnancy and tuberculosis // *Chest*. – 1984. – № 86. – P. 10S-13S.
77. Snider D., Bloch A. Congenital tuberculosis // *Tubercle*. – 1984. – № 65. – P. 81-82.
78. Starke J. R. An old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate // *Clin. Perinatol.* – 1997. – № 24. – P. 107-127.
79. Tabarsi P., Moradi A., Baghaei P. et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – № 15. – P. 547-550.
80. Taylor A. W., Mosimaneotsile D., Mathebula U. et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Article ID 195637.
81. Toppenberg K. S., Hill D. A., Miller D. P. Safety of radiographic imaging during pregnancy // *Am. Fam. Physician*. – 1999. – № 59. – P. 1813-1818.
82. Tripathy S. N. Tuberculosis and pregnancy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2003. – № 80. – P. 247-253.
83. Vallejo J. G., Starke J. R. Tuberculosis and pregnancy // *Clin. Chest. Med.* – 1992. – Vol. 13, № 4. – P. 693-707.
84. Wang S. L., Coonley F. Occurrence of tubercle bacilli in breast milk of tuberculous women // *JAMA*. – 1917. – № 69. – P. 531-532.
85. Warthin A. S. Miliary tuberculosis of the placenta with incipient pulmonary tuberculosis of the mother becoming latent after birth of child // *JAMA*. – 1913. – № 61 (22). – P. 1951-1952.
86. Wilsher M. L., Hagan C., Prestidge R. et al. Human *in vitro* immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuber. Lung Dis.* – 1999. – № 79. – P. 371-377.
87. Woltz J., Wiley M. Transmission of streptomycin from maternal blood to the fetal circulation and amniotic fluid // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1945. – № 60. – P. 106-107.
88. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. – Geneva, Switzerland. – WHO. – 2011. – 40 p.
89. World Health Organization. Strategic and technical advisory group (STAG-TB). – Geneva, Switzerland: WHO. – 2010. – 28 p.
90. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. – Geneva, Switzerland: WHO. – 2010. – 148 p.
91. Zenner D., Kruijshaar M. E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care based cohort and self-controlled case series study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – № 185. – P. 779-784.
92. Zhao Y., Ying H., Demei J. et al. Tuberculosis and sexual inequality: the role of sex hormones in immunity // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* – 2012. – № 22 (3). – P. 233-241.

REFERENCES

1. Bogdanova E.V., Kiselevich O.K., Yusubova A.N. et al. Congenital tuberculosis. *Tub.*, 2012, no. 1, pp. 54-59. (In Russ.)
2. Zimina V.N., Savitskaya N.G., Sheshelyakina N.N. Course of pregnancy, delivery and perinatal outcomes in HIV positive women with active tuberculosis *Tub.*, 2014, no. 9, pp. 21-22. (In Russ.)
3. Kayukova S.I., Stakhanov V.A., Makarov O.V. Pregnancy and tuberculosis - current state of the problem. *Probl. Tub.*, 2003, no. 9, pp. 31-35. (In Russ.)
4. Kravchenko E., Mordyk A., Valeeva G. et al. Favorable pregnancy outcome in women ill with tuberculosis: myth or reality? *Vrach*, 2015, no. 1, pp. 5-8. (In Russ.)
5. Ковганко И.А. On the problem of tuberculosis and maternity. *Probl. Tub.*, 2003, no. 4, pp. 46-48. (In Russ.)
6. Lyutina E.I., Manerov F.K. The clinical case of congenital tuberculosis. *Tub.*, 2014, no. 3, pp. 64-66. (In Russ.)
7. Edict no. 892 as of 25.12.2001 by RF Government On the Implementation of the Federal Law On Tuberculosis Transmission Prevention in the Russian Federation. (Collection of the Russian Laws, 2001, no. 53 (2.2), pp. 5185). (In Russ.)
8. Edict no. 736 by RF MoH as of 05.12.2007 On the Approval of the Medical Indications List for Induced Abortion. (In Russ.)
9. Rymanenko N.V. Specific course of the congenital co-infection of HIV/TB in newborns and infants. *Tuberkuloz, Legenevi Khvorobi, VII-Infektsiya: Ukr. Nauk.-Prakt. Zhurn.*, 2013, no. 4, pp. 115-119. (In Ukr.)
10. Ryazantsev A.A. HIV-infection: ultrasound changes in the pregnant and children in the early neonatal period. *Ultrazv. i Funktsional. Diagnostika*, 2003, no. 3, pp. 32-41. (In Russ.)
11. Sapargalieva A.D., Grinberg V.B., Goncharova A.V. et al. Lethal cases among children in case of primary tuberculosis. *Sb. materialov konferentsii Effektivnoe reshenie problemy TB: ot nauchnoy idei k meditsinskoy praktike*. [Coll. of materials on the Conference on Effective Resolution of TB Problems: from Research to Medical Practice]. Novosibirsk, 2014, pp. 202-204. (In Russ.)

12. Tavrovskaya V.I., Khanin A.L. TB, pregnancy and HIV-infection (local situation and big problems). *Sb. materialov konferentsii Effektivnoe reshenie problemy TB: ot nauchnoy idei k meditsinskoj praktike*. [Coll. of materials on the Conference on Effective Resolution of TB Problems: from Research to Medical Practice]. Novosibirsk, 2014, pp. 224-227. (In Russ.)
13. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Tuberculosis in children and adolescents. Guidelines for doctors]. Ed. by E.N. Yanchenko, M.S. Greymmer, St. Petersburg, 1999, 335 p.
14. Tsinzerling V.A., Krasnogorskaya O.L., Vasil'eva M.V. et al. Perinatal pathology in HIV-infection. *Arkhiv Patologii*, 2005, vol. 67, no. 5, pp. 48-51. (In Russ.)
15. Abramowsky C.R., Gutman J., Hilinski J.A. *Mycobacterium tuberculosis* infection of the placenta: a study of the early (innate) inflammatory response in two cases. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2012, no. 15 (2), pp. 132-136.
16. Adhikari M., Pillay T., Pillay D.G. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, no. 16, pp. 1108-1112.
17. Ahmed Y., Mwaba P., Chintu C. et al. A study of maternal mortality at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia: the emergence of tuberculosis as a major non-obstetric cause of maternal death. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, no. 3, pp. 675-680.
18. Arbex M.A., Varella M.C.L., Siqueira H.R. et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second-line drugs. *J. Bras. Pneumol.*, 2010, no. 36 (5), pp. 641-656.
19. Balasubramanian S., Shivram R., Padmasani L.N. et al. Congenital tuberculosis. *Indian. J. Pediatr.*, 1999, no. 66, pp. 148-150.
20. Bernard B., Abate M., Thielen P.F. et al. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. *J. Infect. Dis.*, 1977, no. 135, pp. 925-932.
21. Bloch A.B. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. *MMWR Recomm. Rep.*, 1995, no. 44, pp. 18-34.
22. Blumberg H.M., Burman W.J., Chaisson R.E. et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, no. 167, pp. 603-662.
23. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.*, 2001, no. 24, pp. 553-565.
24. Brost B.C., Newman R.B. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1997, no. 24 (3), pp. 659-673.
25. Burman W.J. Issues in the management of HIV-related tuberculosis. *Clin. Chest Med.*, 2005, vol. 26, no. 2, pp. 283-294.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis [online]. 2013. Available from URL: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm;
27. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC Guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm.* 2013, no. 62(RR-09), pp. 1-12.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. *MMWR*. 2003, vol. 52, no. RR-11, pp. 1-77.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis. United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2012, no. 61, pp. 181-185.
30. Central TB Division, Managing the Revised National Tuberculosis Control Programme in your area - A training course; Modules 1-4, New Delhi, India, 2010.
31. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J.L. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am. J. Perinat.*, 1998, no. 15, pp. 303-306.
32. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J.L. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Arch. Med. Res.*, 2001, no. 32, pp. 66-69.
33. Getahun H., Sculier D., Sismanidis C. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J. Infect. Dis.*, 2012, no. 205, Suppl. 2, pp. S216-S227.
34. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva, Switzerland, WHO, 2011, 248 p.
35. Grange J., Adhikari M., Ahmed Y. et al. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in sub-Saharan Africa. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2010, no. 108, pp. 181-183.
36. Grisar-Soen G., Savyon M., Sadot E. et al. Congenital tuberculosis and management of exposure in neonatal and pediatric intensive care units. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, no. 18 (9), pp. 1062-1065.
37. Gupta A., Bhosale R., Kinikar A. et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *J. Infect. Dis.*, 2011, no. 203 (3), pp. 358-363.
38. Gupta A., Chandrasekhar A., Gupte N. et al. Symptom screening among HIV-infected pregnant women is acceptable and has high negative predictive value for active tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, no. 53, pp. 1015-1018.
39. Gupta A., Navak U., Ram M. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, no. 15, pp. 241-249.
40. Hageman J., Shulman S., Schreiber M. et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics*, 1980, no. 66, pp. 980-984.
41. Hanrahan C.F., Westreich D., Van Rie A. Verification bias in a diagnostic accuracy study of symptom screening for tuberculosis in HIV-infected pregnant women. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, no. 9, pp. 1377-1378.
42. Hassan G., Qureshi W., Kadri S.M. Congenital Tuberculosis. *JK SCIENCE*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 193-194.
43. Health Protection Agency, Pregnancy and Tuberculosis: Guidance for Clinicians. Health Protection Agency. London, UK, 2006.
44. Hesselning A.C., Cotton M.F., Jennings T. et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, no. 48, pp. 108-114.
45. Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, no. 12, pp. 1638-1643.
46. Jana N., Barik S., Arora N. Tuberculosis in pregnancy – a major maternal and perinatal challenge. *BJOG*, 2011, no. 118 (9), pp. 1145-1146.
47. Jana N., Vasishta K., Jindal S.K. et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int. J. Gynaecol., Obstet.* 1994, vol. 44, no. 2, pp. 119-124.
48. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*, 1998, no. 53, pp. 536-518.
49. Khan M., Pillay T., Moodley J.M. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS*, 2001, no. 15, pp. 1857-1863.
50. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.W.C. et al. for the TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur. Respir J.*, 2014, no. 44 (1), pp. 23-63.
51. Lee L.H., LeVea C.M., Graman P.S. Congenital Tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *CID*, 1998, no. 27, pp. 474-477.
52. Lessnau K.D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*, 2003, no. 123, pp. 953-956.
53. Lewelyn M., Cropley I., Wilkinson R.J. et al. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax*, 2000, no. 55, pp. 129-132.
54. Loto O.M., Awowole I. Tuberculosis in Pregnancy: a review. *J. Pregnancy*, 2012, Article ID 379271, 7.
55. Management, control and prevention of tuberculosis; Guidelines for health care providers (2002-2005), Department of Human Services, Victoria, Australia, 2002.
56. Manji K.P., Msemu G., Tamim B. et al. Tuberculosis (presumed congenital) in a neonatal unit in Dar-es-Salaam. *J. Trop. Pediatr.*, 2001, no. 47, pp. 153-155.
57. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, no. 55, pp. 1532-1549.
58. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm. Rep.*, 2010, no. 59 (RR-5), pp. 1-25.
59. McCarthy F.P., Rowlands S., Giles M. Tuberculosis in pregnancy - case studies and a review of Australia's screening process. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2006, no. 46, pp. 451-455.
60. Mnyani C.N., McIntyre J.A. Tuberculosis in pregnancy. *BJOG*, 2011, no. 118 (2), pp. 226-231.
61. Nabulsi B.K., Kadi M., AlAbadi H. et al. Pregnant women with fulminant disseminated TB to the omentum and placenta. *Gynecol. Obstet. (Sumnyvale)*, 2014, no. 4, pp. 225.

62. Neyrolles O., Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Med.*, 2009, no. 6 (12), pp. e1000199.
63. Özcan B., Ener Ç.D., Kadir K. et al. Congenital tuberculosis with multisystem involvement: a case report. *Turkish Respir. J.*, 2007, no. 8 (1), pp. 36-38.
64. Palacios E., Dallman R., Muñoz M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, no. 15, vol. 48, no. 10, pp. 1413-1419.
65. Piccinini M.P. T-cell tolerance towards the fetal allograft. *J. Reprod. Immunol.*, 2010, no. 85, pp. 71-75.
66. Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S. et al. Red Book: 2006 report of the committee on infectious diseases, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, USA, 28th edition, 2009. pp. 988.
67. Pillay T., Adhikari M., Mokili J. et al. Severe, rapidly progressive human immunodeficiency virus type 1 disease in newborns with coinfections. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001, no. 20, pp. 404-410.
68. Pillay T., Jeena P.M. A neonate with haemorrhagic ascites. *Lancet*, 1999, no. 354, pp. 914.
69. Pillay T., Khan M., Moodley J. et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, no. 4, pp. 155-165.
70. Pillay T., Sturm A.W., Khan M. et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, no. 8 (1), pp. 59-69.
71. Ratner B., Rostler A.E., Salgado P.S. Care, feeding and fate of premature and full term infants born of tuberculous mothers. *AMA Am. J. Dis. Child.*, 1951, no. 81, pp. 471-482.
72. Ribeiro P.S., Jacobsen K.H., Mathers C.D. et al. Priorities for women's health from the global burden of disease study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2008, no. 102 (1), pp. 82-90.
73. Shin S., Guerra D., Rich M. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, no. 36, pp. 996-1003.
74. Singh N., Perfect J.R. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, no. 45, pp. 1192-1199.
75. Smith K.C. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Current Opin. Ped.*, 2002, no. 15, pp. 269-274.
76. Snider D. Pregnancy and tuberculosis. *Chest*, 1984, no. 86, pp. 10S-13S.
77. Snider D., Bloch A. Congenital tuberculosis. *Tubercle*, 1984, no. 65, pp. 81-82.
78. Starke J.R. An old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate. *Clin. Perinatol.*, 1997, no. 24, pp. 107-127.
79. Tabarsi P., Moradi A., Baghaei P. et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, no. 15, pp. 547-550.
80. Taylor A.W., Mosimaneotsile D., Mathebula U. et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2013, Article ID 195637.
81. Toppenberg K.S., Hill D.A., Miller D.P. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am. Fam. Physician.*, 1999, no. 59, pp. 1813-1818.
82. Tripathy S.N. Tuberculosis and pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2003, no. 80, pp. 247-253.
83. Vallejo J.G., Starke J.R. Tuberculosis and pregnancy. *Clin. Chest Med.*, 1992, vol. 13, no. 4, pp. 693-707.
84. Wang S.L., Coonley F. Occurrence of tubercle bacilli in breast milk of tuberculous women. *JAMA*, 1917, no. 69, pp. 531-532.
85. Warthin A.S. Miliary tuberculosis of the placenta with incipient pulmonary tuberculosis of the mother becoming latent after birth of child. *JAMA*, 1913, no. 61 (22), pp. 1951-1952.
86. Wilsher M.L., Hagan C., Prestidge R. et al. Human *in vitro* immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuber. Lung Dis.*, 1999, no. 79, pp. 371-377.
87. Woltz J., Wiley M. Transmission of streptomycin from maternal blood to the fetal circulation and amniotic fluid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, no. 60, pp. 106-107.
88. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland, WHO, 2011, 40 p.
89. World Health Organization. Strategic and technical advisory group (STAG-TB). Geneva, Switzerland, WHO, 2010, 28 p.
90. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. Geneva, Switzerland, WHO, 2010, 148 p.
91. Zenner D., Kruijshaar M.E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care based cohort and self-controlled case series study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, no. 185, pp. 779-784.
92. Zhao Y., Ying H., Demei J. et al. Tuberculosis and sexual inequality: the role of sex hormones in immunity. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, 2012, no. 22 (3), pp. 233-241.

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 03.03.2015

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САРКОИДОЗА, ВЫЯВЛЯЕМОГО ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЕТИ

Ж. А. ЛАУШКИНА, В. А. КРАСНОВ, П. Н. ФИЛИМОНОВ

CLINICAL AND X-RAY SPECIFICS OF SARCOIDOSIS DETECTED IN TUBERCULOSIS CONTROL SERVICES

ZH. A. LAUSHKINA, V. A. KRASNOV, P. N. FILIMONOV

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ, г. Новосибирск

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, RF

Проведен анализ трудностей дифференциальной диагностики саркоидоза легких на современном этапе у 58 больных. Дана характеристика длительности диагностического периода. Показаны клинические, лабораторные, рентгенологические проявления легочного саркоидоза. Выявлены предикторы задержки верификации диагноза. Представлено клиническое наблюдение сложного случая дифференциальной диагностики саркоидоза легких.

Ключевые слова: саркоидоз, диагностика, задержка диагноза, предикторы.

The current difficulties of differential diagnostics of pulmonary sarcoidosis have been analyzed in 58 patients. The duration of the diagnostic period has been described. Clinical, laboratory, X-ray manifestations of pulmonary sarcoidosis have been shown. The predictors of diagnosis verification delay have been detected. The clinical case has been presented with difficulties in differential diagnostics of pulmonary sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, diagnostics, delays in diagnosis, predictors.

Показатели заболеваемости саркоидозом в России, приводимые разными авторами, имеют существенные различия [1-3]. Дифференциальная диагностика в рамках туберкулеза, саркоидоза, онкопатологии легких до настоящего времени представляет определенные сложности не только для фтизиатров, но и для врачей общей практики, других специалистов, что приводит к диагностическим ошибкам [4, 7].

Задержка в диагностике саркоидоза органов дыхания нередко связана с тем, что легочные симптомы данного заболевания неспецифичны и часто рассматриваются врачами как проявления других бронхолегочных нозологий [6], а рентгенологическая картина может носить атипичный характер [7]. Естественно, своевременная диагностика данного заболевания может улучшить прогноз и полностью восстановить трудоспособность пациентов.

Цель исследования: определить клиничко-рентгенологические особенности саркоидоза, выявляемого в противотуберкулезных стационарах под масками туберкулеза, и оценить факторы, ассоциированные с длительностью диагностического периода.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации пациентов с саркоидозом ($n = 58$), у которых изменения в легких при поступлении во фтизиатрический стационар трактовались как различные формы

туберкулеза. В исследовании соотношение мужчин и женщин было одинаково (по 50%), средний возраст больных составил $44,9 \pm 14,2$ года. Всем больным в стационаре проведено комплексное рентгенологическое, лабораторное, бактериологическое, бронхологическое, гистологическое обследование и установлен заключительный диагноз саркоидоза. Проанализировали анамнестические сведения (эпидемиологический анамнез, сопутствующие заболевания и вредные привычки, предшествующую госпитализации противотуберкулезную и неспецифическую антибактериальную терапию), клинические признаки заболевания, данные лабораторного и инструментального обследований (гематологические показатели, изменения при фиброbronхоскопии, спирографии, рентгенологические признаки заболевания, микробиологическое тестирование, рост неспецифической микрофлоры, данные биопсии и/или изучение операционного материала), отраженные в историях болезни. Изучали продолжительность временных периодов диагностики (длительность догоспитального периода, госпитального и всего диагностического периода от появления симптомов заболевания до установления окончательного диагноза).

Оценивали шансы на установление диагноза в определенные сроки, выявляли факторы, ассоциированные с этими шансами, – отношение шансов (ОШ) с 95%-ными доверительными интервалами (с использованием программы Meta-DiSc v. 1.4).

Статистическую значимость оценивали с помощью критерия χ^2 . В качестве критического уровня достоверности принят критерий 0,05.

Результаты исследования

Подавляющее число пациентов – 44 (76%) – были направлены в противотуберкулезный стационар с диагнозами различных форм туберкулеза легких, и лишь у 14 (24%) – саркоидоз рассматривался в качестве альтернативного диагноза в направительных документах. Основная причина ошибочного диагноза – неверная трактовка врачами рентгенологической картины. Догоспитальный период диагностики у больных данной категории был значителен и в среднем составил $176,3 \pm 149,9$ дня. Половина анализируемой когорты (29) пациентов до госпитализации в противотуберкулезное учреждение получали противотуберкулезную химиотерапию на амбулаторном этапе, 13 (22%) – лечение по поводу предполагаемой пневмонии. Таким образом, на амбулаторном этапе диагностических мероприятий имела место гипердиагностика туберкулеза и внебольничной пневмонии у пациентов с саркоидозом органов дыхания. На догоспитальном периоде диагностики большинство пациентов проконсультированы различными специалистами – терапевтами, пульмонологами, онкологами, но истинный диагноз им так и не был установлен.

Анализ анамнестических данных показал, что большинство пациентов – 34 (59%) – были выявлены при плановом флюорографическом обследовании и не имели клинических проявлений заболевания.

У больных с клиническими проявлениями преобладающими жалобами являлись общая слабость – 18 (31%), одышка различной степени выраженности – 16 (28%), непродуктивный кашель – 12 (21%) наблюдений. Вышеуказанные клинические проявления неспецифичны и характерны для обширной группы бронхолегочной патологии.

Со стороны гематологических нарушений наиболее часто регистрировали повышенную СОЭ – 20 (35%) случаев. Однако более чем в половине наблюдений – 32 (55%) – нарушений со стороны картины крови не зарегистрировано.

Анализ рентгенологических данных является достаточно важным этапом в диагностике саркоидоза легких. У подавляющего большинства больных – 55 (95%) – определялся синдром легочной диссеминации при рентгенологическом исследовании, и только у 3 были выявлены инфильтративные изменения легочной ткани (расположенные в 2 случаях в 1-2-м сегментах легкого и в 1 случае – в 6-м сегменте). У одного пациента определялись деструктивные изменения легочной ткани.

У 3 (5%) больных саркоидозом было зарегистрировано однократное обнаружение кислотоустойчи-

вых микобактерий (КУМ) в мокроте при отрицательных результатах посевов.

Совокупность факторов, ассоциированных с длительностью диагностического периода, представлена на рис. 1.

Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с увеличением сроков верификации диагноза, явились: мужской пол (ОШ 0,32, $p = 0,001$), острое начало заболевания (ОШ 0,24, $p = 0,005$), потеря массы тела (ОШ 0,10, $p = 0,005$), лихорадка (ОШ 0,23, $p = 0,01$), слабость (ОШ 0,43, $p = 0,018$), продуктивный кашель (ОШ 0,34, $p = 0,024$), инфильтративные (ОШ 0,02, $p = 0,000$) и деструктивные (ОШ 0,05, $p = 0,000$) изменения при рентгенологическом исследовании, обнаружение КУМ в мокроте (ОШ 0,22, $p = 0,026$), неиспользование биопсии (ОШ 0,09, $p = 0,000$).

Таким образом, основными предикторами длительной верификации диагноза явились клинические проявления, присущие как внебольничной пневмонии, так и туберкулезу (такие как острое начало заболевания, наличие фебрильной температуры, продуктивного кашля); ложноположительная микроскопия мокроты; неверная трактовка рентгенологических данных, невыполнение показанной биопсии, что и обуславливало ошибочную диагностику заболевания, инициировавшую проведение необоснованной противотуберкулезной и противопневмонической терапии.

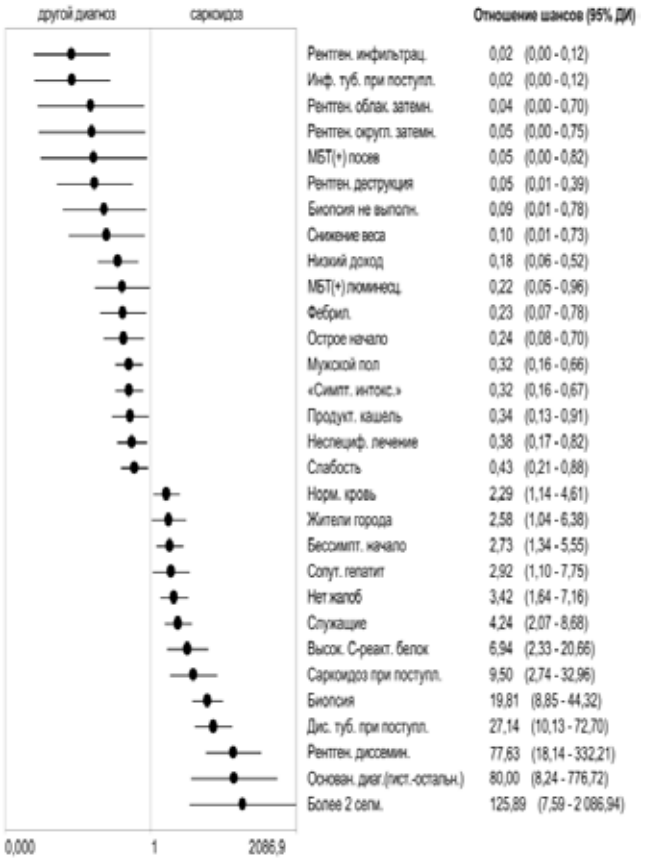


Рис. 1. Факторы, ассоциированные с длительностью диагностического периода у больных саркоидозом легких

В качестве примера трудностей диагностики саркоидоза легких приводим следующее наблюдение.

Больная Д., 30 лет, кондитер. Изменения в легких выявлены при прохождении очередного флюорографического обследования. Рентгенологическая картина в легких расценена как инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада и обсеменения. При исследовании мокроты в противотуберкулезном диспансере по месту жительства однократно обнаружены единичные КУМ. Начато лечение по I режиму химиотерапии. Через 1 мес. лечения при рентгенологическом контроле зарегистрирована отрицательная динамика процесса. Через 2 мес. пациентка направлена в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России для продолжения лечения с диагнозом: инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ + IА ГДУ.

С учетом отрицательной рентгенологической динамики процесса назначен ПБ режим химиотерапии, наложен лечебный пневмоперитонеум. Через 3 мес. лечения отмечена дальнейшая отрицательная динамика в виде нарастания перикавитарной инфильтрации вокруг полости в С₆ правого легкого (рис. 2).

Учитывая данные динамического рентгенологического исследования, отсутствие бактериовыделения, на фоне наличия множественных полостей распада туберкулезная этиология заболевания вызвала сомнение. Для верификации диагноза была назначена диагностическая видеоторакоскопия с цитодиагностикой.

При гистологическом исследовании операционного материала (рис. 3) – воздушность легочной ткани резко снижена за счет множественных конгломератов эпителиоидно-клеточных гранул с многоядерными гигантскими клетками Пирогова – Лангханса. Гранулемы саркоидного типа по периферии окружены коллагеновыми волокнами «штампованного» вида. Под плеврой и в толще фиброзированной плевры – гранулемы аналогичного типа. В просветах альвеол большие скопления макрофагов, пронизанных коллагеновыми волокнами. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет фиброза и лимфоклеточной инфильтрации. Выражен периваскулярный и перибронхиальный фиброз (рис. 4). В лимфоузле рисунок полностью стерт за счет фиброза и множества гранул саркоидного типа, часть гранул полностью фиброзирована (рис. 5). Морфологическая картина более всего соответствует саркоидозу легких, плевры, лимфоузла, гранулематозная стадия (вторая волна).

В представленном случае причинами ошибочной диагностики явились нетипичная рентгенологическая картина саркоидоза с наличием множественных полостей распада, однократное обнаружение КУМ в мокроте, что и направило первоначальный диагностический поиск в пользу диагноза туберкулеза.

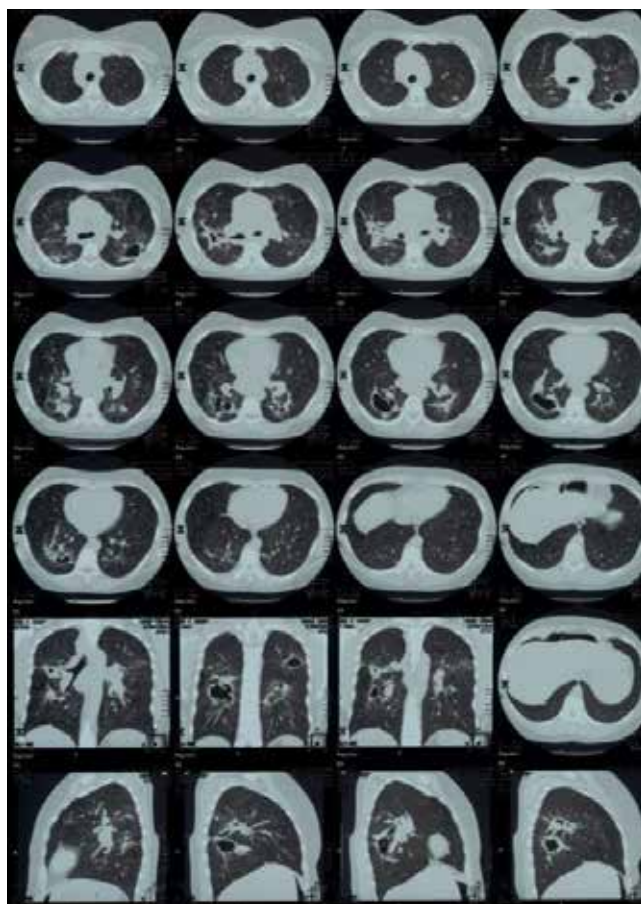


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки пациентки Д. Справа в С₂ и С₆, слева в проекции С_{1,2} определяются полости распада

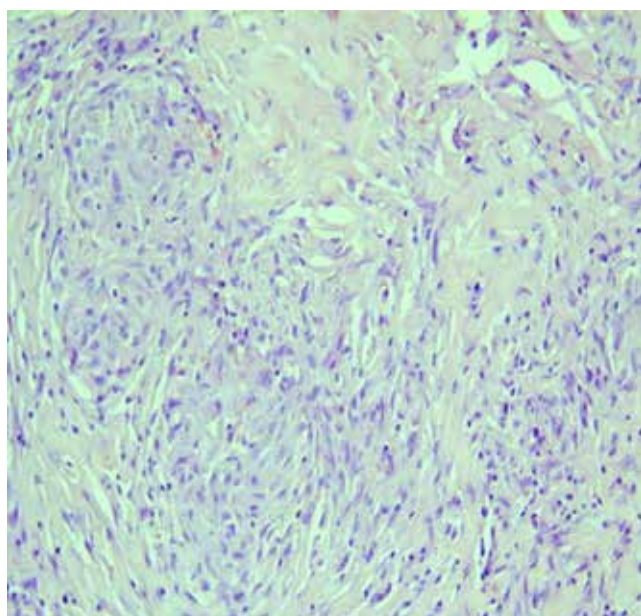


Рис. 3. Гранулемы саркоидного типа, окруженные зрелым фиброзом

Заключение

Проведенное исследование показало сохраняющиеся до настоящего времени трудности дифференциальной диагностики саркоидоза органов дыхания,

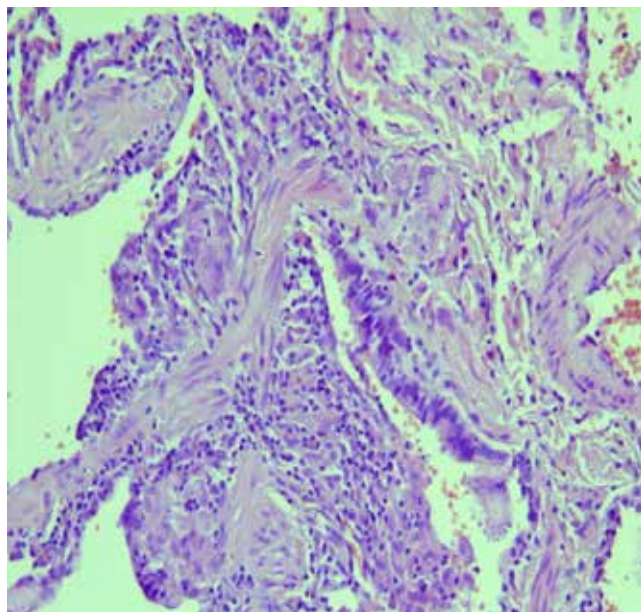


Рис. 4. Гранулематозное воспаление стенки малого бронха с частичной окклюзией просвета

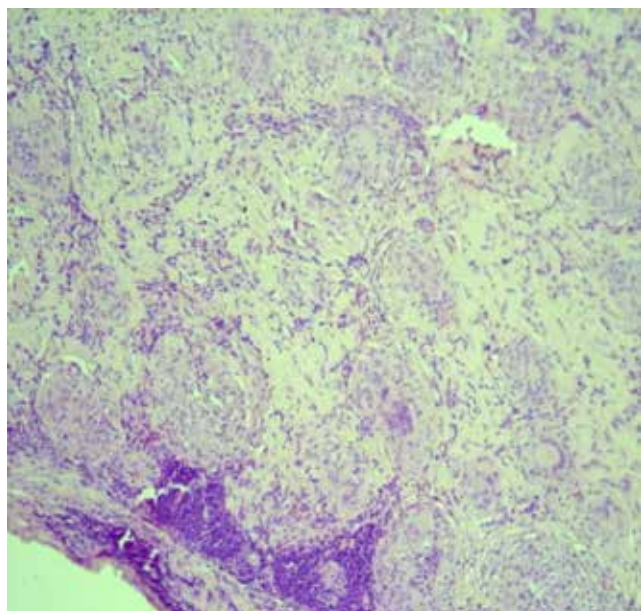


Рис. 5. В лимфоузле саркоидные гранулемы и зрелый фиброз вытесняют лимфоидную ткань

приводящие к госпитализации данных больных в противотуберкулезные стационары и назначению им непоказанной противотуберкулезной терапии.

Выявлены длительные сроки диагностики саркоидоза на уровне первичного звена оказания медицинской помощи.

Установлена совокупность факторов, влияющих на увеличение сроков диагностического периода у больных саркоидозом легких и способствующих установлению ошибочного диагноза туберкулеза, среди которых главенствующую роль играют неверная трактовка рентгенологических данных и невыполнение показанной биопсии. Другие значимые причины диагностической задержки – ложноположительная микроскопия мокроты и сходство симп-

томокомплекса легочной патологии. Диагностика саркоидоза требует раннего гистологического подтверждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башаева З. Р., Саликова Н. А., Межебовский А. В. и др. Заболеваемость саркоидозом в Оренбургской области // В кн.: Сб. трудов XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 219.
2. Богданова Ю. В., Мищенко О. В., Артамонов И. Д. и др. Проблемы диагностики и лечения саркоидоза в Самарской области // Практик. медицина. – 2004. – № 2 (7). – С. 34-35.
3. Викторова И. Б., Ханин А. Л., Куликов Ю. В. и др. Структура диссеминированных заболеваний легких в Кемеровской области // В кн.: Эффективность противотуберкулезных мероприятий: Сб. научн.-практ. работ. – Кемерово, 2005. – С. 25-26
4. Садовников А. А., Панченко К. И., Рогов А. П. и др. Диссеминированные поражения легких во фтизиопульмонологической практике // Туберкулез в России, год 2007: материалы VIII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 202-203.
5. Bottaro L., Calderan L., Dibilio D. et al. Pulmonary sarcoidosis: atypical HRTC features and differential diagnostic problems // Radiol. Med. – 2004. – № 107 (4). – P. 273-285.
6. Judson M. A., Thompson B. W., Rabin D. L. et al. Teirstein AS The diagnostic pathway to sarcoidosis // Chest. – 2003. – № 123 (2). – P. 406-412.
7. Tolaney S. M., Colson Y. L., Gill R. R. et al. Sarcoidosis mimicking metastatic breast cancer // Clin. Breast Cancer. – 2007. – № 7 (10). – P. 804-810.

REFERENCES

1. Bashaeva Z.R., Salikova N.A., Mezhebovskiy A.V. et al. Sarcoidosis incidence in Orenburg Region. V kn. Sb. trudov XVII Natsionalnogo Kongressa po boleznyam organov dykhaniya. [In Abst. Book of the XVII National Congress on Respiratory Diseases]. Kazan, 2007, pp. 219. (In Russ.)
2. Bogdanova Yu.V., Mischenko O.V., Artamonov I.D. et al. Problems of sarcoidosis diagnostics and treatment in Samara Region. Prakt. Meditsina, 2004, no. 2 (7), pp. 34-35. (In Russ.)
3. Viktorova I.B., Khanin A.L., Kulikov Yu.V. et al. Struktura disseminirovannykh zabolevaniy legkikh v Kemerovskoy oblasti. V kn.: Effektivnost' protivotuberkuleznykh meropriyatiy: Sb. nauchn.-prakt. rabot. [Structure of disseminated pulmonary diseases in Kemerovo Region. In: Efficiency of tuberculosis control activities. Coll. of articles]. Kemerovo, 2005, pp. 25-26. (In Russ.)
4. Sadovnikov A.A., Panchenko K.I., Rogov A.P. et al. Disseminated pulmonary lesions in phthisiopulmonary practice. Tuberkulez v Rossii. God 2007. Materialy VIII Rossiyskogo s'ezda ftiziatrov. [Tuberculosis in Russia. Year of 2007. Materials of the VIIIth Conference of Russian TB Doctors]. Moscow, 2007, pp. 202-203. (In Russ.)
5. Bottaro L., Calderan L., Dibilio D. et al. Pulmonary sarcoidosis: atypical HRTC features and differential diagnostic problems. Radiol. Med., 2004, no. 107 (4), pp. 273-285.
6. Judson M.A., Thompson B.W., Rabin D.L. et al. Teirstein AS The diagnostic pathway to sarcoidosis. Chest, 2003, no. 123 (2), pp. 406-412.
7. Tolaney S.M., Colson Y.L., Gill R.R. et al. Sarcoidosis mimicking metastatic breast cancer. Clin. Breast Cancer, 2007, no. 7 (10), pp. 804-810.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лаушкина Жанна Александровна
ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81-А.
Тел./факс: 8 (383) 203-78-25; 8 (383) 203-78-25.
E-mail: zlaosh@list.ru.

Поступила 09.06.2015

ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ ВРАЧЕЙ О СОЦИАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМАХ ПАЦИЕНТОВ

С. А. ЮДИН, О. Н. БАРКАНОВА, А. С. БОРЗЕНКО, В. В. ДЕЛАРИО

EVALUATION OF DOCTORS' AWARENESS ABOUT SOCIAL PROBLEMS OF THE PATIENTS

S. A. YUDIN, O. N. BARKANOVA, A. S. BORZENKO, V. V. DELARYU

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Volgograd State Medical University, Volgograd, RF

Анкетирование 92 фтизиатров и 144 терапевтов муниципальных поликлиник и стационаров показало низкую информированность врачей о социальных проблемах больных туберкулезом, что способствует недостаточно эффективному их решению у пациентов данной категории.

Ключевые слова: социальные проблемы больных туберкулезом лиц, информированность врачей.

The questionnaire survey in 92 TB doctors and 144 general practitioners from polyclinics and hospitals showed the low awareness of the doctors about social problems of tuberculosis patients, which contributed to insufficient resolution of those problems in tuberculosis patients.

Key words: social problems of tuberculosis patients, doctors' awareness.

Все большее признание в медицине получает биопсихосоциальная парадигма, подчеркивающая значимость совместного влияния биологических, психологических и социальных факторов на здоровье человека. Но если о первых двух факторах говорится и пишется не одно десятилетие, то необходимость реального учета особенностей социального функционирования конкретного пациента при организации его лечебно-реабилитационного процесса является достаточно новым требованием для отечественных специалистов, работающих в практическом здравоохранении. При этом применительно к фтизиатрии социальное функционирование конкретного пациента часто предполагает оказание ему социальной помощи, которая не должна сводиться исключительно к выплате пенсий/пособий вследствие официально установленных видов и степени выраженности нарушений функций организма человека, ограничений основных категорий жизнедеятельности. Такая помощь должна включать более широкий комплекс мер социального, материального, юридического, образовательного характера [3, 5-9].

Цель: оценить знания врачей о социальных проблемах пациентов фтизиатрического профиля.

Материалы и методы

С учетом принятых в социологии требований [1, 6] проведено анкетирование 92 врачей-фтизиатров (метод основного массива) и 144 терапевтов муниципальных поликлиник и стационаров (сплошные гнездовые выборки) относительно социальных

проблем больных туберкулезом людей. Со стажем работы менее 10 лет было 23 (25,0%) врача-фтизиатра, 10 лет и более – 69 (75,0%), из терапевтов общесоматической сети 38 (26,4%) человек имели стаж работы менее 10 лет, 106 (73,6%) – 10 лет и более.

Результаты исследования

Согласно проведенным исследованиям:

- 27,2% врачей-фтизиатров высказали мнение, что нуждаются в дополнительной социальной помощи (т. е. кроме пенсий по инвалидности) практически все больные туберкулезом; 39,2% – что около половины больных; 19,6% – что 20-30%; 3,3% – что лишь отдельные больные; 10,7% фтизиатров затруднились ответить на данный вопрос;
- 1,1% врачей-фтизиатров ответили, что социальную помощь получают практически все больные туберкулезом; 2,2% – что она оказывается примерно половине больных; 5,4% – 20-30% больным; 65,2% – что среди их пациентов никто ее не получал или получали единицы; еще 26,1% затруднились ответить;
- среди опрошенных врачей-фтизиатров никто не высказал суждение о том, что благотворительные (общественные) организации и частные лица в настоящее время много помогают больным туберкулезом; 17,4% выбрали ответ, что ограниченно помогают; 64,1% – что практически не помогают; 18,5% затруднились ответить;
- 29,2% терапевтов общесоматической сети решили, что практически все больные туберкулезом нуждаются в дополнительной социальной помощи; 16,0% – что около половины; 22,2% – что

около 20-30%; 11,8% – что в ней нуждаются отдельные пациенты или вообще никто из них; 20,8% терапевтов затруднились ответить на данный вопрос;

- 4,2% терапевтов считали, что реально получают социальную помощь, кроме пенсии по инвалидности, практически все пациенты с туберкулезом; 2,1% – что около половины; 6,9% – что 20-30%; 50,7% – что только отдельные пациенты или вообще никто; 36,1% (т. е. треть) терапевтов затруднились ответить;

- 0,7% терапевтов полагали, что благотворительные организации в настоящее время много помогают больным туберкулезом людям; 6,9% – что ограниченно помогают; 47,9% – что практически не помогают; 44,5%, или почти каждый второй терапевт, затруднились ответить.

Приведенные результаты свидетельствуют, во-первых, о том, что значительное число больных туберкулезом лиц имеет серьезные социальные проблемы и нуждается не только в пенсии по инвалидности, но и в получении другого рода помощи социального, материального, юридического и образовательного характера. Однако такая помощь оказывается в очень ограниченном объеме, что ранее уже отмечалось в специальной литературе [4, 5].

Во-вторых, обращает на себя внимание очень большое число среди избираемых ответов пункта, обозначенного «затрудняюсь ответить», что свидетельствует о низком уровне знаний социальных проблем своих пациентов (причем в обеих опрошенных профессиональных группах, включая опытных специалистов со стажем работы 10 лет и более, они составляли 75%). Между тем традиционный подход к туберкулезу как социально значимому заболеванию априори предполагает акцентирование внимания на социальных факторах, негативно влияющих на эффективность реабилитационного процесса. Особенности течения данного заболевания обуславливают необходимость продолжительных курсов лечения. Соответственно, врачи-фтизиатры наблюдают каждого пациента на протяжении длительного периода времени, вполне достаточного для того, чтобы хорошо осознать ту микросоциальную ситуацию, в которой пациент находится. Согласно результатам исследования, специалисты-фтизиатры подчеркивают необходимость оказания социальной помощи пациентам, но в то же время в 26,1% случаев они затрудняются хотя бы приблизительно оценить, сколько пациентов реально ее получали/получают.

По сравнению с фтизиатрами, терапевты общесоматической сети продемонстрировали еще более низкую осведомленность о социальных проблемах больных туберкулезом людей, хотя все специалисты также работают с данным контингентом, вследствие чего должны были бы быть более информированы об их социальных проблемах.

Можно констатировать, что существующая общеврачебная тенденция – ограничиваться рамками

соматических нарушений у пациентов и избегать вопросов, не относящихся непосредственно к лечебно-диагностическому процессу (т. е. вопросов социального плана) – особенно характерна для специалистов, которые рассматривают определенные контингенты больных как непрофильные относительно своей специальности и, соответственно, стремятся общаться с ними исключительно на медицинские темы (в частности, терапевты общесоматической сети при обращении к ним больных туберкулезом лиц по поводу каких-либо острых инфекционных заболеваний, обострений сопутствующей хронической патологии и тому подобных причин).

В практическом здравоохранении формируется институт специалистов по социальной работе. При этом представители его первичного звена негативно настроены к работе с больными туберкулезом, ассоциируя их с исключительно асоциальным контингентом и опасаясь высокого риска заражения возбудителем туберкулеза [4]. Соответственно, социальные проблемы пациентов фтизиатрического профиля решаются недостаточно эффективно, что предполагает активизацию деятельности врачей в данном направлении. В специальной литературе отмечается пассивность врачей относительно участия в решении социальных проблем пациентов (причем это относится не только к фтизиатрической практике [2, 3]) и одной из основных причин этого видится именно незнание данных проблем врачами.

Заключение

Исследование показало низкую информированность врачей-фтизиатров и терапевтов общесоматической сети о социальных проблемах больных туберкулезом, что способствует недостаточно эффективному их решению у пациентов данной категории. В социальной помощи часто нуждаются пациенты не только фтизиатрического профиля. Поэтому представляется целесообразным регулярное проведение (не реже одного раза в год) городских/областных научно-практических конференций, посвященных социальным проблемам пациентов (в том числе больных туберкулезом) с привлечением к данным мероприятиям журналистов, представителей исполнительной власти (в первую очередь, ответственных за оказание социальной помощи населению) и бизнес-структур. Целесообразно включение в программы до- и постдипломного обучения тем, посвященных социальным проблемам пациентов соответствующего специальности профиля. Реализация этих мероприятий позволит не только улучшить социальную поддержку (а значит, и эффективность медицинской помощи), но и будет способствовать более пристальному вниманию врачей к социальным проблемам пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Девятко И. Ф. Методы социологического исследования: Учебное пособие. – 6-е изд. – М.: КДУ, 2010. – 295 с.
2. Деларю Н. В. Вопросы здоровья детей и подростков в диссертационных исследованиях по социологии медицины // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 5. – С. 112-113.
3. Кондратьев Г. В., Вершинин Е. Г., Деларю Н. В. и др. Социальная активность врачей: ситуация не меняется // Международ. ж. прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9. – С. 60-63.
4. Юдин С. А., Борзенко А. С., Деларю В. В. Оказание социальной помощи больным туберкулезом людям (по результатам социологического исследования) // Вестн. Волгоград. гос. мед. университета. – 2013. – Вып. 2 (46). – С. 44-46.
5. Юдин С. А., Деларю В. В., Борзенко А. С. Оказывается ли благотворительная помощь больным туберкулезом? // Туб. – 2013. – № 7. – С. 9-10.
6. Ядов В. А. Стратегия социологического исследования. Описание, объяснение, понимание социальной реальности. – 3-е изд., испр. – М.: Омега-Л, 2007. – 567 с.
3. Kondrat'ev G.V., Vershinin E.G., Delaryu N.V. et al. Social activities of doctors: the situation does not change. *Mezhdunarod. J. Prikladnykh i Fundamental'nykh Issledovaniy*, 2014, no. 9, pp. 60-63. (In Russ.)
4. Yudin S.A., Borzenko A.S., Delaryu V.V. Provision of social care to tuberculosis patients (as per the results of sociological study). *Vestn. Volgograd. Gos. Med. Universiteta*, 2013, Issue 2(46), pp. 44-46. (In Russ.)
5. Yudin S.A., Delaryu V.V., Borzenko A.S. Is charity care provided to tuberculosis patients? *Tub.*, 2013, no. 7, pp. 9-10. (In Russ.)
6. Yadv V.A. *Strategiya sotsiologicheskogo issledovaniya. Opisanie, ob'yasneniye, ponimaniye sotsialnoy realnosti*. [Strategy of social study. Description, explanation and understanding of social reality]. 3rd ed., amended, Moscow, Omega-L Publ., 2007, 567 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Юдин Сергей Александрович

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
фтизиопульмонологии.
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1.
Тел. 8 (8442) 23-67-78.
E-mail: su1694@yandex.ru

REFERENCES

1. Devyatko I.F. *Metody sotsiologicheskogo issledovaniya. Uchebnoye posobiye*. [Methods of social studies. Manual]. 6th ed., Moscow, KDU Publ., 2010, 295 p.
2. Delaryu N.V. Health issues of children and adolescents in medical sociology dissertation research. *Ros. Vest. Perinatal. i Pediatrii*. 2010, no. 5, pp. 112-113. (In Russ.)

Поступила 09.04.2015

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е. А. БАЙГОЗИНА¹, В. И. СОВАЛКИН¹, Е. П. ПОДГУРСКАЯ²

THE LEVEL OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PLEURAL EFFUSIONS OF VARIOUS NATURE

E. A. BAYGOZINA¹, V. I. SOVALKIN¹, E. P. PODGURSKAYA²

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск

²БУЗОО «Областная клиническая больница», г. Омск

¹Omsk State Medical University, Omsk, RF

²Omsk Clinical Hospital, Omsk, RF

В проспективном исследовании оценено дифференциально-диагностическое значение провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и интерлейкина-8 у пациентов с плевральными выпотами различной этиологии (парапневмонических, туберкулезных, злокачественных и транссудатах). Установлено, что маркером парапневмонического плеврального выпота и эмпиемы плевры является интерлейкин-8. Высокие концентрации данного цитокина определяются в крови и плевральной жидкости. Выявлены клинико-иммунологические ассоциации между содержанием интерлейкина-1 β в крови/плевральной жидкости при плевральных выпотах туберкулезной и злокачественной этиологии. Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при дифференциальной диагностике плевральных выпотов.

Ключевые слова: плевральный выпот, цитокины, дифференциальный диагноз.

The prospective study evaluated the differential diagnostic value of anti-inflammatory cytokines – tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-8 in the patients suffering from pleural effusions of various nature (parapneumonic, tuberculous, malignant and transudate). It was found out that the marker of parapneumonic pleural effusion and pleural empyema was interleukin-8. The high concentration of this cytokine was detected in blood and pleural fluid. Clinical and immunological associations were found out between the level of interleukin-1 β in blood/pleural fluid in pleural effusions of tuberculous and malignant nature. The obtained data can be used as additional criteria in differential diagnostics of pleural effusions.

Key words: pleural effusion, cytokines, differential diagnosis.

В развитых странах мира распространенность плеврального выпота (ПВ) достигает более 800 тыс. случаев в год [9]. Ведущими причинами ПВ, за исключением пневмонии, остаются туберкулез и злокачественное поражение плевры – 49,6 и 29,6% соответственно [8]. Как показывает реальная клиническая практика, бактериологическая верификация микобактерий туберкулеза в плевральной жидкости возможна лишь в 10-35% случаях; при использовании молекулярных тестов – в 20-81% случаев; выявляемость казеозных гранул в биоптатах плевры составляет 56-82% [6].

Цель исследования: оценка дифференциально-диагностического значения провоспалительных цитокинов биологических жидкостей – фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и интерлейкина-8 – при ПВ туберкулезного и онкологического генеза.

Материалы и методы

В ходе исследования проспективно обследованные 79 пациентов были разделены на четыре группы: I группа – с парапневмоническим ПВ ($n = 31$), II группа – с туберкулезным ПВ ($n = 16$), III группа

($n = 21$) с ПВ опухолевой этиологии и IV группа ($n = 11$) – с транссудатом различного генеза. Среди обследованных пациентов было 40 женщин и 39 мужчин. Средний возраст больных I группы составил $53,16 \pm 3,40$ года; II – $32,94 \pm 3,79$ года; III – $58,40 \pm 2,21$ года; IV – $52,80 \pm 5,81$ года.

При микробиологическом исследовании плевральной жидкости у пациентов с парапневмоническим ПВ выявлены следующие микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* – 69%; *Staphylococcus aureus* – 15,5%; *Escherichia coli* – 5,2%; *Haemophilus influenzae* – 3,5%; в 6,8% случаев результаты были отрицательными. При исследовании плевральной жидкости у пациентов с туберкулезным ПВ микобактерии выявлены у 2 из 16 пациентов.

Исследование цитокинов проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета. Материалом для исследования служили образцы венозной крови и плевральной жидкости.

Фактор некроза опухоли- α определяли с помощью набора реагентов ProCon TNF α фирмы «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), интерлейкин-1 β – набора реагентов ProCon IL-1 β (г. Санкт-Петербург).

Определение интерлейкина-8 в сыворотке крови и плевральной жидкости осуществляли с использованием наборов реагентов «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-БЕСТ» (Новосибирская область). Лактатдегидрогеназу в сыворотке и плевральной жидкости определяли с помощью кинетического спектрофотометрического метода, основанного на оптическом тесте Варбурга. Принцип метода заключался в отличии спектров поглощения восстановленной и окисленной форм никотинамидадениндинуклеотида. Для определения лактатдегидрогеназы использовали наборы реагентов фирмы Bayer (Германия).

Оценку субпопуляционного состава лимфоцитов проводили по лимфотоксическому тесту с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16 производства ООО «Сорбент» (г. Москва). Количественное определение уровня сывороточных иммуноглобулинов основных классов G, A, M выполняли с помощью метода радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программы Statistica для Windows 6,0. В работе использовали следующие статистические методы: описательную статистику с определением среднего значения выборки, стандартной ошибки среднего и стандартного отклонения ($M \pm m$); критерий Манна – Уитни

и Краскелла – Уоллиса применяли для сравнения средних величин двух выборок; оценку степени выраженности взаимосвязи двух величин проводили путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Количественное содержание изучаемых цитокинов в биологических жидкостях представлено в табл. 1 и 2. Как видно из табл. 1, в отношении сывороточного интерлейкина-1 β достоверных различий между группами не выявлено, однако очевидна тенденция к повышению уровня данного цитокина в сыворотке у пациентов с ПВ опухолевого генеза. Содержание интерлейкина-1 β в крови при ПВ опухолевого генеза составило $314,04 \pm 82,58$ пг/мл, что согласуется с исследованиями ряда авторов [1, 11].

Изучение корреляционных связей показало, что существует обратная корреляционная зависимость между уровнем в крови интерлейкина-1 β и показателем лактатдегидрогеназы плевральной жидкости ($r = -0,38; p < 0,05$). В табл. 3 приведены данные о количественном содержании в сыворотке крови субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов больных с ПВ. Т-лимфоциты, имеющие мембранную молекулу CD3, существенно различались в I и III группах ($p = 0,038$). Достоверное снижение суб-

Таблица 1

Содержание цитокинов в периферической крови у больных с плевральным выпотом ($M \pm m$), пг/мл

Цитокины, пг/мл	I группа (n = 31)	II группа (n = 16)	III группа (n = 21)	IV группа (n = 11)
Интерлейкин-1 β	252,30 $\pm$ 48,39 (15,49-716,0)	243,61 $\pm$ 79,14 (8,49-930,50)	314,04 $\pm$ 82,58 (14,77-1 110,0)	181,99 $\pm$ 96,07 (18,20-818,52)
Фактор некроза опухоли- α	230,81 $\pm$ 113,94 (15,77-786,0)	48,25 $\pm$ 21,85 (6,05-369,90)	170,61 $\pm$ 82,71 (8,68-1 515,20)	372,76 $\pm$ 98,40 (1,96-1 152,0)
Интерлейкин-8	75,15 $\pm$ 23,64 (4,18-231,10)	22,27 $\pm$ 14,03* (2,58-226,41)	61,55 $\pm$ 16,57§ (2,40-230,30)	19,69 $\pm$ 9,72# (1,47-73,23)

Примечание: * – достоверность различий между I и II группами (U-критерий Манна – Уитни), ($p < 0,05$); # – достоверность различий между I и IV группами (критерий Краскелла – Уоллиса) ($p < 0,05$); § – достоверность различий между II и III группами (U-критерий Манна – Уитни), ($p = 0,01$).

Таблица 2

Содержание цитокинов в плевральной жидкости у больных с плевральным выпотом ($M \pm m$), пг/мл

Цитокины, пг/мл	I группа (n = 31)	II группа (n = 16)	III группа (n = 21)	IV группа (n = 11)
Интерлейкин-1 β	302,78 $\pm$ 49,62 (15,77-893,70)	367,64 $\pm$ 83,49 (23,65-961,30)	396,15 $\pm$ 83,27 (16,55-1 564,0)	75,79 $\pm$ 27,19* (2,0-218,10)
Фактор некроза опухоли- α	284,34 $\pm$ 157,78 (22,56-864,20)	284,07 $\pm$ 188,96 (8,59-3 041,10)	203,22 $\pm$ 96,23 (6,32-1 767,0)	370,19 $\pm$ 97,29 (0,66-436,20)
Интерлейкин-8	347,04 $\pm$ 72,59 (11,60-1 130,0)	214,76 $\pm$ 62,60 (4,03-396,0)	163,67 $\pm$ 31,02 (29,43-517,12)	43,21 $\pm$ 10,46# (2,0-75,85)

Примечание: * – достоверность различий между I, II, III, IV группами (U-критерий Манна – Уитни) ($p < 0,01$); # – достоверность различий между I, II, III, IV группами (U-критерий Манна – Уитни) ($p < 0,05$).

Некоторые показатели клеточно-гуморального иммунитета у больных с плевральным выпотом различной этиологии

Показатель	I группа (n = 31)	II группа (n = 16)	III группа (n = 21)	IV группа (n = 11)	P _u
CD3, %	54,39 ± 1,93	55,18 ± 3,09	47,13 ± 2,35	58,00 ± 1,15	P _{I-III} = 0,038
CD4, %	31,26 ± 1,80	27,18 ± 2,27	22,53 ± 2,66	32,00 ± 9,29	P _{I,II,III,IV} = 0,01
CD8, %	19,73 ± 1,05	22,90 ± 3,02	18,13 ± 1,29	27,66 ± 2,33	P _{I,II,III,IV} < 0,05
CD16, %	11,65 ± 1,19	13,64 ± 2,01	15,92 ± 3,54	17,33 ± 0,88	P _{I,III,IV} < 0,05
ИРИ	1,65 ± 0,11	1,35 ± 0,16	1,09 ± 0,15	1,09 ± 0,26	P _{I,II,III,IV} = 0,02
IgA, г/л	2,88 ± 0,26	2,73 ± 0,42	3,02 ± 0,39	4,21 ± 0,94	P _{I,III,IV} < 0,05
IgG, г/л	17,43 ± 1,94	16,87 ± 3,77	13,52 ± 0,94	15,14 ± 1,80	н/д
IgM, г/л	2,27 ± 0,27	1,5 ± 0,14	2,20 ± 0,36	2,54 ± 1,43	н/д

Примечание: P_u – критерий Манна – Уитни; н/д – недостоверные различия между группами.

популяции лимфоцитов CD3⁺ в 3-й группе свидетельствовало о вторичной иммунологической недостаточности, обусловленной канцерогенезом. Уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов существенно различался в группах обследованных ($p = 0,01$) (табл. 3).

Содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов при туберкулезном плеврите оказалось достоверно выше, чем при злокачественном ПВ: $27,18 \pm 2,27\%$ против $22,53 \pm 2,66\%$ ($p = 0,01$). Показатели CD8⁺ Т-лимфоцитов достоверно отличались во всех группах (табл. 3), что отражало их функцию цитотоксического клеточного иммунного надзора против бактериальных агентов и опухолевых клеток. В отношении CD16⁺ лимфоцитов выявлена наибольшая тенденция к возрастанию в группе опухолевых ПВ ($p < 0,05$), что адекватно отражало реализацию немедленного уровня иммунного надзора за опухолевыми клетками. Среди гуморальных факторов защиты обращала внимание достоверность различий по содержанию сывороточного IgA между группами, за исключением пациентов с туберкулезным ПВ ($p < 0,05$). В случае парапневмонического ПВ уровень IgA в сыворотке оказался ниже, чем при злокачественных ПВ и трансудате. Содержание IgG достоверно не отличалось во всех исследуемых группах пациентов. Результаты корреляционного анализа показали прямую связь между содержанием сывороточного интерлейкина-1 β и уровнем циркулирующих CD16 ($r = 0,55$; $p < 0,01$). Имеется также и прямая корреляционная зависимость между содержанием интерлейкина-1 β в сыворотке и плевральной жидкости ($r = 0,43$; $p < 0,05$). С клинической точки зрения это может приводить к появлению системных эффектов интерлейкина-1 β в ответ на синтез данного цитокина локально вплоть до развития бактериального септического шока. Наиболее низкое содержание интерлейкина-1 β в трансудате обусловлено отсутствием таких мощных стимулов для синтеза медиаторов воспаления, как бактериальные и опухолевые антигены.

В табл. 2 показано, что при всех типах экссудата отмечено повышение концентрации интерлейкина-1 β по сравнению с сывороткой, однако достоверных данных не получено ($p > 0,05$). Тем не менее минимальная концентрация интерлейкина-1 β в плевральной жидкости была характерна для группы пациентов с трансудатом ($p < 0,05$). Alexandrakis M. G. et al. получили аналогичные данные [3]. Ciledag A. et al. указывают, что гиперпродукция данного цитокина у пациентов с экссудатом связана только с бактериальными агентами [6].

Фактор некроза опухоли- α играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа: инициирует синтез интерлейкинов-1 и -6, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, а также стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [2]. Как видно из табл. 1, уровень фактора некроза опухоли- α в крови существенно не различался между исследуемыми группами больных, в том числе в группе с трансудатом ($372,76 \pm 98,40$ пг/мл). Максимально высокая концентрация фактора некроза опухоли- α в сыворотке регистрировалась при парапневмоническом ПВ ($230,81 \pm 113,94$ пг/мл) по сравнению с другими группами, данные статистически не достоверны ($p > 0,05$). В ранее проведенных исследованиях фактор некроза опухоли- α нашел отражение как надежный индикатор (с чувствительностью 74%) осложненного парапневмонического ПВ [10]. Другими авторами показано, что уровень данного цитокина в сыворотке выше при парапневмоническом и туберкулезном ПВ по сравнению с ПВ опухолевой этиологии [4, 6]. Противоречат данным литературы результаты исследований, обнаружившие наиболее низкое содержание фактора некроза опухоли- α в сыворотке у пациентов с туберкулезным ПВ ($48,25 \pm 21,85$ пг/мл). По некоторым данным [6], в крови больных туберкулезом легких данный цитокин обнаруживается в высоких концентрациях, и это соответствует неблагоприятной динамике

процесса, обширности поражения легочной ткани и наличию полостей распада.

Концентрация фактора некроза опухоли- α в сыворотке больных с опухолевым ПВ оказалась ниже, чем при парапневмоническом ПВ ($170,61 \pm 82,71$ пг/мл), и выше, чем при туберкулезном поражении плевры ($p > 0,05$).

Тесная взаимосвязь между цитокинами и клеточным иммунитетом подтверждалась прямыми корреляционными связями между CD3- и CD4-молекулами Т-лимфоцитов у больных с парапневмоническим ПВ ($r = 0,47, p < 0,05$; $r = 0,51, p < 0,01$ соответственно). Корреляционный анализ показал прямую зависимость между уровнем циркулирующих иммуноглобулинов классов А ($r = 0,42; p < 0,05$) и G ($r = 0,37; p < 0,05$) и уровнем фактора некроза опухоли- α в сыворотке у пациентов с экссудатом и между концентрацией в плевральной жидкости и сыворотке при парапневмоническом ПВ ($r = 0,93; p < 0,001$).

При туберкулезном ПВ уровень фактора некроза опухоли- α в плевральной жидкости достоверно выше, чем в сыворотке: $284,07 \pm 188,96$ против $48,25 \pm 21,85$ пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 2). Есть сведения, что данный цитокин действует в качестве апоптотического фактора на инфицированные *Mycobacterium tuberculosis* макрофаги и является одним из факторов формирования гранулемы, интрамакрофагальной элиминации бактериальных антигенов и развития фиброза [11, 12]. Анализ цитокинового статуса показал активную роль интерлейкина-8 в патологии плевры. Как видно из табл. 1, концентрация интерлейкина-8 в сыворотке была максимальной и составила $75,15 \pm 23,64$ пг/мл при парапневмоническом ПВ. При этом уровень интерлейкина-8 оказался достоверно выше в группе больных с парапневмоническим ПВ, чем с туберкулезным ПВ ($p < 0,05$) и с транссудатом ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с опухолевым ПВ концентрация интерлейкина-8 в сыворотке достоверно превышала данный показатель у больных с туберкулезным ПВ ($p = 0,01$). Подобный дисбаланс интерлейкина-8 выявлен и в других исследованиях [1, 13].

Уровень интерлейкина-8 в сыворотке в случае туберкулезного ПВ был достоверно ниже по сравнению с парапневмоническим опухолевым ПВ (табл. 1). Корреляционный анализ показал прямую зависимость между интерлейкином-8 в сыворотке и уровнем CD4⁺ Т-лимфоцитов в группе пациентов с экссудатом ($r = 0,56; p < 0,01$).

Максимально высокий уровень интерлейкина-8 был у больных в плевральной жидкости при парапневмоническом процессе ($347,04 \pm 72,59$ пг/мл), особенно в случае эмпиемы плевры (до $1\,130$ пг/мл) (табл. 2). Минимальная концентрация интерлейкина-8 в плевральной жидкости выявлена у пациентов с транссудатом ($43,21 \pm 10,46$ пг/мл). Содержание интерлейкина-8 в плевральной жидкости среди

всех исследуемых типов экссудата достоверно не отличалось ($p > 0,05$), однако зарегистрированы достоверные различия между группами пациентов с экссудатом и транссудатом независимо от причины экссудата ($p < 0,05$) (табл. 2). Кроме того, получена прямая корреляционная зависимость между уровнем интерлейкина-8 и содержанием лейкоцитов в плевральной жидкости при парапневмоническом ПВ ($r = 0,50, p < 0,05$). Высокие концентрации интерлейкина-8 в плевральной жидкости регистрировали и другие исследователи [5]. Обращает на себя внимание высокая концентрация интерлейкина-8 (более 100 пг/мл) в плевральной жидкости в случае туберкулезного ПВ в отличие от его содержания в сыворотке ($p > 0,05$). В ранее проведенных исследованиях установлен повышенный уровень интерлейкина-8 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с туберкулезом легких [14].

Достоверные отличия между сывороточным интерлейкином-8 и содержанием его в плевральной жидкости получены в группах с парапневмоническим и туберкулезным ПВ ($p < 0,05$). Концентрация данного цитокина в 5-10 раз была выше в плевральной жидкости. Данная позиция определена и другими исследователями [3].

Заключение

Определение ключевых цитокинов с провоспалительными свойствами в плевральной жидкости и сыворотке крови, а также их соотношение имеет вспомогательное диагностическое значение при ПВ. Маркером парапневмонического ПВ является интерлейкин-8; в формировании ПВ опухолевой и туберкулезной этиологии активно участвует интерлейкин-1 β .

ЛИТЕРАТУРА

1. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 20-35.
2. Рыдловская А. В., Симбирцев А. С. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4-10.
3. Alexandrakis M. G., Kyriakou D., Alexandrakis R. et al. Pleural interleukin-1 β in differentiating transudates and exudates comparative analysis with other biochemical parameters // Respiration. – 2002. – Vol. 69. – P. 201-206.
4. Chung C.-L., Chen C.-H., Sheu J.-R. Proinflammatory cytokines, transforming growth factor- β 1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 690-697.
5. Chudzicka A., Chcialowski A. Parapneumonic pleural effusion: difficulties in making therapeutic decisions // Pol Arch Med Wewn. – 2007. – Vol. 117, № 1-2. – P. 44-48.
6. Ciledag A., Kaya A., Erol S. et al. The comparison of pleural fluid TNF-alpha and IL-10 levels with ADA in tuberculous pleural effusion // Curr Med Chem. – 2010. – Vol. 17, № 19. – P. 2096-2100.
7. Dinarello C.A. Anti-cytokine therapeutics and infections // Vaccine. – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 24-34.
8. Gopi A., Madhavan S. M., Sharma S. K. et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006 // Chest. – 2007. – Vol. 131, № 3. – P. 880-889.

9. Li M., Wang H., Wang X. et al. Diagnostic accuracy of tumor necrosis factor- α , interferon- γ , interleukin-10 and adenosine deaminase 2 in differential diagnosis between tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion // *J. Cardiothoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 9. – P. 112-118.
10. Porcel J. M., Vives M. Tumor necrosis factor- α in pleural fluid // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – P. 160-164.
11. Prabha C., Kripa V. Role of TNF- α in host immune response in tuberculous pleuritis // *Curren Sci*. – 2003. – Vol. 85. – P. 639-642.
12. Roumir T., Capron M., Dombrowicz D. et al. Pathogen induced regulatory cell populations preventing allergy through the Th1/Th2 paradigm point of view // *Immunologic Research*. – 2008. – Vol. 40, № 1. – P. 1-17.
13. Rovina N., Dima E., Psallidas I. [et al.] Interleukin-18 is up-regulated in infectious pleural effusions // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 63, № 2. – P. 166-171.
14. Tavares Marques M. A., Alves V., Duque V. et al. Deep lung-cellular reaction to HIV // *Rev. Port. Pneumol*. – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 175-212.
7. Dinarello C.A. Anti-cytokine therapeutics and infections. *Vaccine*, 2003, vol. 21, no. 2, pp. 24-34.
8. Gopi A., Madhavan S.M., Sharma S.K. et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*, 2007, vol. 131, no. 3, pp. 880-889.
9. Li M., Wang H., Wang X. et al. Diagnostic accuracy of tumor necrosis factor- α , interferon- γ , interleukin-10 and adenosine deaminase 2 in differential diagnosis between tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion. *J. Cardiothoracic Surgery*, 2014, vol. 9, pp. 112-118.
10. Porcel J.M., Vives M. Tumor necrosis factor- α in pleural fluid. *Chest*. 2004, vol. 125, pp. 160-164.
11. Prabha C., Kripa V. Role of TNF- α in host immune response in tuberculous pleuritis. *Curren Sci*., 2003, vol. 85, pp. 639-642.
12. Roumir T., Capron M., Dombrowicz D. et al. Pathogen induced regulatory cell populations preventing allergy through the Th1/Th2 paradigm point of view. *Immunologic Research*, 2008, vol. 40, no. 1, pp. 1-17.
13. Rovina N., Dima E., Psallidas I. [et al.] Interleukin-18 is up-regulated in infectious pleural effusions. *Cytokine*, 2013, vol. 63, no. 2, pp. 166-171.
14. Tavares Marques M.A., Alves V., Duque V. et al. Deep lung-cellular reaction to HIV. *Rev. Port. Pneumol*., 2007, vol. 13, no. 2, pp. 175-212.

REFERENCES

1. Dem'yanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnostic value of cytokine level testing in the clinical practice. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2003, vol. 2, no. 1, pp. 20-35. (In Russ.)
2. Rydlovskaya A.V., Simbirtsev A.S. Functional polymorphism of TNFA gene and pathology. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2005, vol. 4, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)
3. Alexandrakis M.G., Kyriakou D., Alexandrakis R. et al. Pleural interleukin-1 β in differentiating transudates and exudates comparative analysis with other biochemical parameters. *Respiration*, 2002, vol. 69, pp. 201-206.
4. Chung C.-L., Chen C.-H., Sheu J.-R. Proinflammatory cytokines, transforming growth factor- β 1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates. *Chest*, 2005, vol. 128, pp. 690-697.
5. Chudzicka A., Chcialowski A. Parapneumonic pleural effusion: difficulties in making therapeutic decisions. *Pol Arch Med Wewn.*, 2007, vol. 117, no. 1-2, pp. 44-48.
6. Ciledag A., Kaya A., Erol S. et al. The comparison of pleural fluid TNF- α and IL-10 levels with ADA in tuberculous pleural effusion. *Curr Top Med.*, 2010, vol. 17, no. 19, pp. 2096-2100.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Байгозина Евгения Александровна

Омский государственный медицинский университет,
доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной
терапии с курсом эндокринологии.
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел./факс: 8 (3812) 23-32-89; 8 (3812) 23-46-32
E-mail: pulmonology55@mail.ru

Поступила 05.02.2015

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ: ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Я. Ш. ШВАРЦ^{1,3}, С. Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ^{2,3}, П. Н. ФИЛИМОНОВ³, А. Г. ЧЕРЕДНИЧЕНКО³

TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE EXPERIMENTAL MYCOBACTERIAL INFECTION: IMPACT OF CONDITIONING

YA. SH. SHVARTS^{1,3}, S. N. BELOGORODTSEV^{2,3}, P. N. FILIMONOV³, A. G. CHEREDNICHENKO³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск

³ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, RF

²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, RF

³Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, RF

Использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в иммунотерапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя должно иметь экспериментальное обоснование. Исследовано влияние некондиционированных и poly(A:U)-кондиционированных МСК на течение БЦЖ-инфекции у мышей. Показано, что двукратное введение МСК мышам линии BALB/c через 11 и 12,5 нед. после инфицирования БЦЖ вызывает значительное снижение гранулемообразования и активирует рост микобактерий. Аналогичное введение МСК, кондиционированных poly(A:U), напротив, значительно ингибирует рост микобактерий, не влияя на формирование гранул. Некондиционированные МСК проявляли иммуносупрессорные свойства, а poly(A:U)-кондиционирование вызывало их провоспалительную поляризацию *in vitro*. Сделан вывод, что МСК-терапия микобактериальной инфекции может быть эффективной при направленном формировании провоспалительного иммунофенотипа МСК.

Ключевые слова: БЦЖ-гранулематоз, туберкулез, мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия.

The use of mesenchymal stem cells (MSC) in immune therapy of drug resistant tuberculosis is to be experimentally justified. The impact of non-conditioned and poly(A:U)-conditioned MSC on the course of BCG-infection in mice has been studied. It has been proved that double administration of MSC to mice of BALB/c line in 11 and 12.5 weeks after infection with BCG caused significant reduction of granulomas formation and activated the mycobacterial growth. On the contrary the similar administration of MSC with poly(A:U) conditioning significantly inhibited the mycobacterial growth and provided no effect on granulomas formation. Non-conditioned MSC manifested immune suppression properties, and poly(A:U) conditioning caused their pro-inflammatory polarization *in vitro*. It has been concluded that MSC therapy of mycobacterial infection can be effective in case of targeted formation of pro-inflammatory immune-phenotype of MSC.

Key words: BCG-granulomatosis, tuberculosis, mesenchymal stem cells, cellular therapy.

Одним из перспективных подходов к лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ МБТ) может стать клеточная терапия с применением мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Имеются публикации об успешном клиническом использовании МСК для лечения туберкулеза легких с МЛУ МБТ [1, 3], в которых показано, что внутривенная трансплантация аутологичных МСК костного мозга в комплексе с химиотерапией обеспечивает существенную положительную бактериологическую и клиническую динамику. Несмотря на это, механизмы лечебных эффектов МСК-терапии в этих работах остались неисследованными. Предположительно ими являлись индукция репаративной регенерации и снижение активности воспалительного процесса.

Действительно, МСК-терапия эффективна при множестве воспалительных заболеваний, поскольку основана на способности этих клеток мигрировать в зоны тканевого повреждения, дифферен-

цироваться, поддерживать трофику и регенерацию тканей [2, 9, 11]. Работами групп S. Raghuvanshia [8] и B. Das [4] в моделях туберкулеза у мышей и при туберкулезном лимфадените у больных выявлены значительные скопления МСК в специфических воспалительных инфильтратах лимфоузлов, легких и селезенки. В то же время считается, что МСК способны регулировать иммунновоспалительный ответ вследствие активной продукции в них трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-β), интерлейкина-10 (ИЛ-10), простагландина E2 (ПГЕ2), индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО), окиси азота (NO) и других факторов, супрессирующих провоспалительную активность Т-клеток и макрофагов [11]. Считается, что иммуносупрессия негативно влияет на течение и исход микобактериальной инфекции [6, 7]. Очевидно, МСК-опосредованное подавление иммунного ответа может угнетать противотуберкулезную резистентность и ухудшать течение заболевания. Например, пока-

зано, что у МБТ-резистентных трансгенных мышей TGF β RIIDN введение МСК отменяет резистентность животных к МБТ [8]; продемонстрирована роль NO в рекрутировании МСК в гранулемы, показано, что иммуносупрессия в МБТ-инфицированных органах опосредована МСК. Кроме того, продемонстрировано, что при латентной туберкулезной инфекции микобактерии (МБ) могут инфицировать МСК непосредственно в костном мозге [4]. При этом МСК выступают в качестве своеобразных иммунопривилегированных локусов для МБТ.

Единичные сообщения об успешном применении МСК-терапии у больных туберкулезом, с одной стороны, и данные об иммуносупрессивных функциях МСК, с другой, в определенном смысле противоречат друг другу.

В последние годы стало понятно, что иммунотип МСК вариабелен: эти клетки при определенных условиях способны к функциональной поляризации и могут проявлять провоспалительную активность [15]. Например, агонист TLR-3 – синтетическая двухцепочечная РНК poly(A:U) – индуцирует провоспалительный фенотип МСК [5, 10]. Не исключено, что эффективность МСК-терапии может кардинально зависеть от их функционального состояния. Предположили, что результаты трансплантации МСК при микобактериальной инфекции могут критически зависеть от условий кондиционирования этих клеток. Для проверки данного предположения на модели микобактериальной инфекции у мышей изучали влияние трансплантации аутологичных МСК, кондиционированных и не кондиционированных агонистом рецепторов TLR-3.

Материалы и методы

Экспериментальные животные и схема эксперимента

Эксперименты проводили на мышах-самцах линии BALB/c в возрасте 6-8 нед., полученных из питомника ФГБУ «ИЦиГ» СО РАН (г. Новосибирск). Все животные были разделены на 4 экспериментальных группы, не менее чем по 7 мышей в каждой: 1-я группа – интактные мыши, 2-я – БЦЖ-инфицированные (группа «БЦЖ»), 3-я – БЦЖ-инфицированные, которым вводили МСК (группа «БЦЖ-МСК»), 4-я – инфицированные мыши, которым осуществляли введение кондиционированных poly(A:U) МСК (группа «БЦЖ-пМСК»). Микобактериальную инфекцию вызывали однократной интраперитонеальной инъекцией 0,5 мг (10×10^6 микробных единиц) вакцины БЦЖ (ФГБУ «НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», г. Москва) в 0,2 мл физиологического раствора. МСК вводили внутривенно в ретроорбитальный синус по 750 тыс. клеток/мышь через 11 и 12,5 нед. после инфицирования. Через 14 нед. после инфицирования животных выводили из эксперимента путем цервикальной дислокации и получали био-

логические образцы для исследования. Протокол исследований был одобрен этическим комитетом ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ.

Получение МСК

Костный мозг получали из бедренных и большеберцовых костей согласно стандартному протоколу [14]. Культивирование осуществляли в культуральной среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich Corp., USA) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (HyClone, USA), 4,0 mM L-глутамина, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 2,5 мг/мл амфотерицина. Неприлипающую фракцию клеток костного мозга удаляли при сменах культуральной среды 2 раза в неделю начиная с 3-го дня. МСК имели классический фибробластоподобный фенотип и образовывали сплошной монослой к 4-й нед. культивирования. Пассирование МСК проводили с использованием 0,25% раствора Версен-трипсина (БиолотТ, Россия). Для трансплантации использовали 3-й пассаж клеток. Имунофенотипический анализ МСК после 3 пассажей с использованием моноклональных антител Abscam (США) показал, что экспрессия CD29 составила 78%, экспрессия CD44 достигала 94%, также клетки были негативны по гемопоэтическому маркеру CD45. Для введения МСК их снимали с подложки раствором Версен-трипсина, отмывали и ресуспендировали в забуференном физиологическом растворе. Жизнеспособность клеток, определяемая окраской с трипановым синим, составляла более 95%. Для кондиционирования МСК в культуральную среду за 24 ч до окончания культивирования добавляли лиганд TLR-3 poly(A:U) (полудан; ООО «Лэнс-Фарм», Россия) в дозе 1,0 мкг/мл.

Определение содержания цитокинов

Концентрации ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ТФР- β в культуральной среде и в сыворотках крови мышей оценивали с помощью метода твердофазного ИФА с использованием наборов eBioscience серии Platinum, следуя инструкции производителя. Культуральную среду для анализа забирали при снятии с подложки клеток, предназначенных для введения мышам, сыворотку – при выведении животных из эксперимента.

Гистологическое исследование

Для гистологического исследования использовали образцы печени (наружная левая доля), легких (средняя правая доля) и селезенки (вентральный конец – $1/3$ селезенки). Препараты окрашивали гематоксилин-эозином и по Циллю – Нельсену, просматривали в микроскопе AxioImager.A1 (Carl Zeiss AG, Germany). Число гранул в поле зрения оценивали при увеличении $\times 600$. Количество микобактерий подсчитывали при увеличении $\times 1\,500$, определяя число МБ в каждой грануле, и пересчитывали количество МБ, содержащихся в одном поле зрения при увеличении $\times 600$. Все подсчеты вели, не имея информации о группе животных и примененном воздействии.

Бактериологическое исследование

Для определения количества кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) фрагменты печени, легких и селезенки взвешивали, готовили из них 10% гомогенат в забуференном физиологическом растворе, делали препараты, фиксировали их в сухожаровом шкафу при 80° С в течение 1 ч, окрашивали аурамино О и родамином С для люминесцентной микроскопии. В каждом препарате просматривали по 50 полей зрения и подсчитывали число КУМ. Одновременно проводили посев 10% гомогенатов на жидкую среду MGIT (Bactec 960) и плотную среду (Левенштейна – Йенсена).

Статистический анализ

Значимость различий параметров между группами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, а при отсутствии нормальности распределения – критерия Манна – Уитни. Частоты признаков сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты исследования

Влияние кондиционирования на иммунорегуляторные функции МСК

Иммуноферментный анализ цитокинового профиля некондиционированных клеток показал, что содержание в культуральной среде провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-1 β было на уровне или ниже уровня чувствительности метода, тогда как содержание противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и особенно ТФР- β значительно превышало этот уровень. После инкубации МСК с poly(A:U) продукция ФНО- α возрастала более чем в 12 раз, ИЛ-6 – в 5,8 раза. Продукция ИЛ-1 β и ИФН- γ также достоверно увеличивалась, хотя абсолютные значения концентраций этих цитокинов были невысоки. В то же время содержание в культуральной среде противовоспалительного цитокина ТФР- β 1 под действием poly(A:U) уменьшалось более чем в 3 раза. Продукция противовоспалительного

цитокина ИЛ-10 под влиянием лиганда TLR3 достоверно повышалась, однако в целом формировался преимущественно провоспалительный тип поляризации МСК (рис. 1).

Морфологическое исследование

При макроскопическом осмотре в опытных группах выявляли умеренную спленомегалию. У интактных мышей средняя масса селезенки относительно массы тела равнялась $0,42 \pm 0,02$, в группе «БЦЖ» – было достоверное увеличение на 40%, в группе «БЦЖ + МСК» – на 60%, а в группе «БЦЖ + пМСК» – только на 14%.

При гистологическом исследовании печени спустя 14 нед. после инфицирования во всех опытных группах преобладали мелкие неспецифические (макрофагально-лимфоцитарные) гранулемы, специфические гранулемы из эпителиоидных клеток встречались редко, МБ не содержали. Аналогичная картина отмечена в легких: встречались немногочисленные перибронхиальные или периваскулярные лимфоидные инфильтраты, иногда с центральными скоплениями макрофагов с широкой неомогенной цитоплазмой. Специфические эпителиоидно-клеточные гранулемы в легочной ткани отсутствовали. Введение контрольных и poly(A:U)-обработанных МСК не вызывало значимых изменений в тканях печени и легких.

В селезенке визуализировались только эпителиоидно-клеточные гранулемы, которые были чаще мелкими (3-10 клеток) и располагались в лимфоидных фолликулах. В части гранул обнаруживали КУМ. Гранулемы содержали включения гемосидерина (рис. 2).

В БЦЖ-инфицированном контроле общее количество гранул в среднем составило 1 шт. на 2 поля зрения. Введение МСК вызвало снижение гранулемообразования в 1,5 раза. При введении poly(A:U)-кондиционированных МСК также имела тенденция к снижению общего числа гранул (табл. 1).

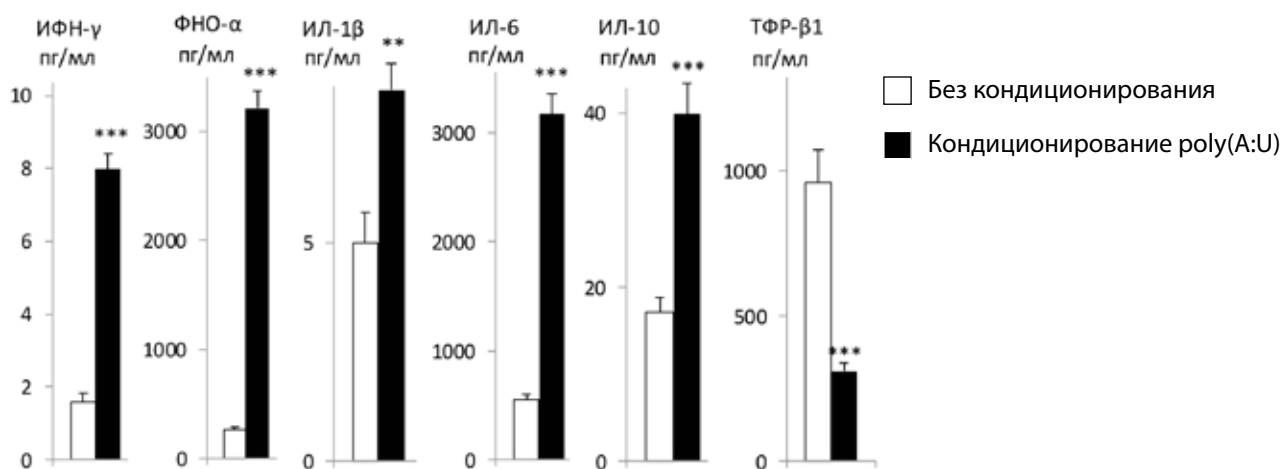


Рис. 1. Продукция про- и противовоспалительных цитокинов МСК.

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в сравнении с соответствующим контролем.

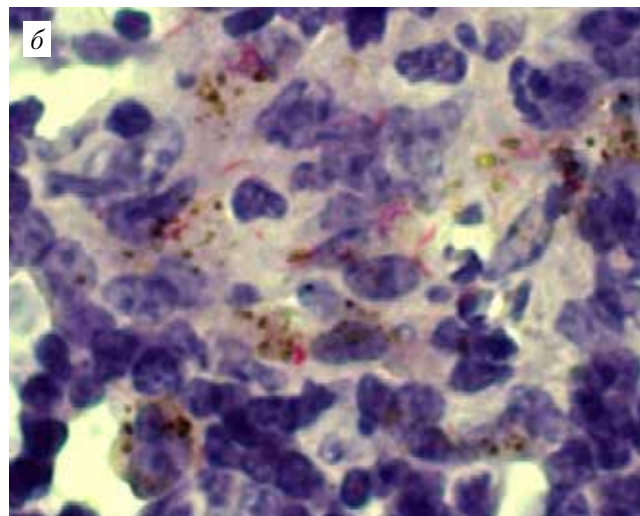
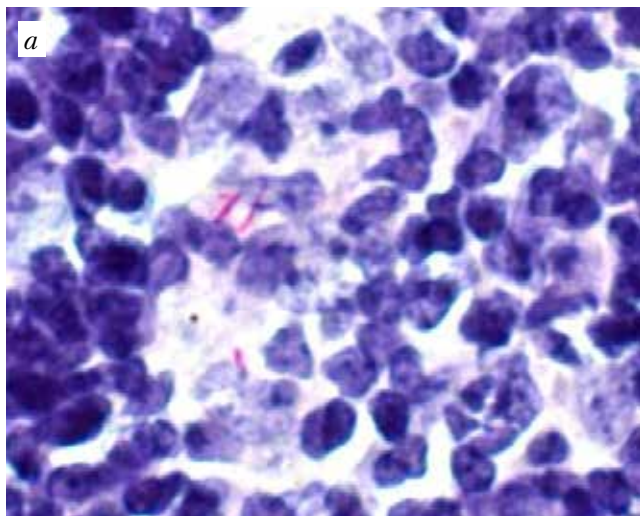


Рис. 2. Типичные микобактерии в БЦЖ-индуцированных гранулемах в селезенке мышей линии BALB/c через 14 нед. после инфицирования. а – небольшое количество микобактерий, группа «БЦЖ», б – значительное количество микобактерий, группа «БЦЖ + МСК». На микрофотографии б в эпителиоидных клетках видны гранулы гемосидерина

Таблица 1

Численность гранулем и микобактерий в селезенке (п/поле зрения) в разных группах

Параметр / Группа животных	БЦЖ	БЦЖ + МСК	БЦЖ + пМСК
Количество гранулем в 1 поле зрения (шт.)	0,50 ± 0,97	0,34 ± 0,75 <i>p</i> = 0,048*	0,36 ± 0,78 <i>p</i> = 0,054*
Доля гранулем, содержащих МБ (%)	10,0 ± 25,2	29,1 ± 45,4 <i>p</i> = 0,023*	19,4 ± 36,4
Количество МБ на гранулему	0,37 ± 1,78	1,30 ± 2,88 <i>p</i> = 0,027*	0,35 ± 0,85

Примечание: критерий Манна – Уитни (данные представлены в виде среднее арифметическое ± стандартное отклонение); * – в сравнении с соответствующим показателем группы «БЦЖ».

Несмотря на 1,5-кратное снижение гранулемогенной реакции, вызванное введением некондиционированных МСК (табл. 1), количество МБ-содержащих гранулем под действием МСК возросло почти в 3 раза: число МБ, приходящихся в среднем на 1 гранулему, также повышалось в 3,5 раза. Учитывая увеличение массы селезенки, можно говорить минимум о 3-кратном увеличении количества МБ в селезенке в группе «БЦЖ-МСК» в сравнении с группой «БЦЖ». В то же время введение poly(A:U)-кондиционированных МСК не приводило к статистически значимому увеличению доли гранулем, содержащих МБ, по сравнению с группой «БЦЖ».

Таким образом, МСК-индуцированная супрессия гранулемогенеза сопровождалась ростом численности МБ-содержащих гранулем и увеличением популяции МБ в пораженном органе. Введение МСК, обработанных poly(A:U), не вызывало значимого увеличения числа МБ-содержащих гранулем; количество гистологически обнаруживаемых МБ, приходящихся на такие гранулемы, было сравнимо с показателем контрольной группы («БЦЖ»).

Бактериологическое исследование

Микобактериологическое исследование подтвердило морфологические данные. При люминесцентно-микроскопическом анализе КУМ обнаруживались только в препаратах селезенки. В группе «БЦЖ» КУМ-положительными было 43% препаратов, в группе «БЦЖ + МСК» – 50%, тогда как в группе «БЦЖ + пМСК» все препараты были КУМ-негативными.

Аналогичным образом посев на жидкую среду MGIT (Bactec 960) выявил в группе «БЦЖ» 29% положительных образцов, в группе «БЦЖ + МСК» – 25% образцов, а в группе «БЦЖ + пМСК» – отсутствие таких образцов.

Посев на плотную среду Левенштейна – Йенсена дал очень медленный (более 2,5-3 мес.) и скудный рост колоний, но позволил обнаружить МБ в селезенке, в печени и в одном случае (группа «БЦЖ + МСК») в легких мыши. В группе «МСК», в сравнении с группой «БЦЖ + МСК», число положительных посевов во всех трех исследованных органах незначительно увеличилось. При подсчете колоний МБ, выросших при посеве гомогенатов, было

показано, что трансплантация некондиционированных МСК приводит к весьма значительному увеличению числа выросших колоний, в то время как трансплантация полудан-кондиционированных МСК – к снижению их численности (табл. 2).

Таким образом, по данным бактериологического исследования, введение некондиционированных и полудан-кондиционированных МСК БЦЖ-инфицированным животным вызывало прямо противоположные эффекты: «наивные» клетки усиливали, а кондиционированные – тормозили рост МБ.

Системный иммуновоспалительный ответ

Для оценки возможных системных иммуновоспалительных эффектов трансплантации МСК и пМСК через 14 нед. после инфицирования в сыворотке крови определяли уровень про- и противовоспалительных цитокинов. Установлено, что на данном сроке инфекции во всех экспериментальных группах уровень исследуемых цитокинов не отличался от соответствующих значений у интактных животных.

Закключение

В данной работе в качестве модели микобактериальной инфекции было использовано внутрибрюшинное введение БЦЖ, что во многом воспроизводит главные черты туберкулеза, не вызывая гибели животных. БЦЖ являются внутриклеточным патогеном, нарушающим созревание

фагосом и их слияние с лизосомами [13], индуцируют специфический гранулемогенез, снижают способность мононуклеарных фагоцитов реагировать на ИФН-γ и презентовать антигены Т-хелперам, у чувствительных животных, как правило, вызывают иммунный ответ преимущественно Th2-типа и активацию макрофагов типа М2 [12]. Внутрибрюшинное введение БЦЖ у мышей ведет к полиорганной диссеминации МБ, затем гранулематозной реакции и далее к постепенной элиминации микроорганизмов или их персистенции в дормантном состоянии.

Определено, что на поздних сроках первичной БЦЖ-инфекции (14 нед.) у мышей линии BALB/c в селезенке остается относительно небольшое число жизнеспособных МБ, но сохраняются признаки гранулематозного воспаления и явления спленомегалии. Вместе с тем в селезенке введение МСК вызывало манифестные изменения, которые, судя по резкому снижению гранулемогенеза и повышенному количеству МБТ, следует характеризовать как МСК-индуцированная супрессия иммуновоспалительного ответа, провоцирующая микобактериальный рост. Данная иммуносупрессия, очевидно, носила локальный характер, так как цитокиновый профиль в сыворотке крови под действием МСК практически не менялся. Также показана способность некондиционированных МСК регулировать иммуновоспалительную реакцию и потенцировать рост МБ.

Таблица 2

Частота положительных результатов и количество колоний при посеве на среду Левенштейна – Йенсена в разных группах

Экспериментальные группы		Селезенка		Печень		Легкие	
		МБ(+)	n колоний	МБ(+)	n колоний	МБ(+)	n колоний
1	БЦЖ	5 из 7	36	3 из 7	5	0 из 7	0
2	БЦЖ+МСК	6 из 8	62	4 из 8	26	1 из 8	4
3	БЦЖ+пМСК	1 из 8	7	1 из 8	4	0 из 8	0
		p = 0,044*	p < 0,0001**	НЗ*	p < 0,0001**	НЗ*	НЗ**

Примечание: * – критерий χ^2 с поправкой Йейтса, сравнения частот в трех сериях; ** – одновыборочный критерий χ^2 , сравнения равенности распределения признака (количества колоний) в трех сериях; НЗ – различия не значимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Конопляников А.Г., Ерохин В.В и др. Лечебный эффект системной трансплантации культивируемых аутогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у больных с резистентными формами туберкулеза легких // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 77-80.

2. Калинина Н. И., Сысоева В. Ю., Рубина К. А. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2011. – Т. 3, № 4 (11). – С. 32-39.

3. Скрягина Е. М., Скрягин А. Е., Исайкина Я. И. и др. Лечение пациентов с множественно-лекарственно-устойчивым туберкулезом с использованием аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток // Рецепт. – 2011. – № 2 (76). – С. 84-93.

4. Das B., Kashino S. S., Pulu I. et al. CD271⁺ bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis* // Sci. Transl. Med. – 2013. – Vol. 5. – Issue 170. – P. ra13.

5. Dumitru C. A., Hemeda H., Jakob M. et al. Stimulation of mesenchymal stromal cells (MSCs) via TLR3 reveals a novel mechanism of autocrine priming // FASEB J. – 2014. – Vol. 28, № 9. – P. 3856-3866.

6. Hawn T. R., Matheson A. I., Maley S. N. et al. Host-directed therapeutics for tuberculosis: can we harness the host? // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2013. – Vol. 77. – P. 608-627.

7. Modlin R. L., Bloom B. R. TB or Not TB: That Is No Longer the Question // Sci. Transl. Med. – 2013. – Vol. 5, Issue 213. – P. sr6.

8. Raghuvanshia S., Sharmaa P., Singhb S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells // PNAS. – 2010. – Vol. 107, № 50. – P. 21653-21658.

9. Ren G., Chen X., Dong F. et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues // *Stem. Cells Transpl. Med.* – 2012. – Vol. 1, № 1 – P. 51-58.
10. Romieu-Mourez R., Francois M., Boivin M.-N. et al. Cytokine Modulation of TLR Expression and Activation in Mesenchymal Stromal Cells Leads to a Proinflammatory Phenotype // *J. Immunol.* – 2009 – Vol. 182. – P. 7963-7973.
11. Salem H.K., Thiernemann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status // *Stem Cells.* – 2010. – Vol. 28. – P. 585-596.
12. Sendide K., Deghmane A.-E., Reytrat J.-M. et al. *Mycobacterium bovis* BCG urease attenuates major histocompatibility complex class II trafficking to the macrophage cell surface // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72, № 7. – P. 4200-4209.
13. Sun J., Deghmane A.-E., Soualhine H. et al. *Mycobacterium bovis* BCG disrupts the interaction of Rab7 with RILP contributing to inhibition of phagosome maturation // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – Vol. 82, № 6. – P. 1437-1445.
14. Tropel Ph., Noël D., Platet N. et al. Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells from adult mouse bone marrow // *Exp. Cell. Research.* – 2004. – Vol. 295. – P. 395-406.
15. Waterman R. S., Tomchuck S. L., Henkle S. L. et al. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: Polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, Issue 4. – P. e10088.
7. Modlin R.L., Bloom B.R. TB or Not TB: That Is No Longer the Question. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, issue 213, pp. sr6.
8. Raghuvanshia S., Sharma P., Singh S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *PNAS*, 2010, 107, no. 50, pp. 21653-21658.
9. Ren G., Chen X., Dong F. et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues. *Stem. Cells Transpl. Med.*, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 51-58.
10. Romieu-Mourez R., Francois M., Boivin M.-N. et al. Cytokine Modulation of TLR Expression and Activation in Mesenchymal Stromal Cells Leads to a Proinflammatory Phenotype. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, pp. 7963-7973.
11. Salem H.K., Thiernemann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells*, 2010, vol. 28, pp. 585-596.
12. Sendide K., Deghmane A.-E., Reytrat J.-M. et al. *Mycobacterium bovis* BCG urease attenuates major histocompatibility complex class II trafficking to the macrophage cell surface. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, no. 7, pp. 4200-4209.
13. Sun J., Deghmane A.-E., Soualhine H. et al. *Mycobacterium bovis* BCG disrupts the interaction of Rab7 with RILP contributing to inhibition of phagosome maturation. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, vol. 82, no. 6, pp. 1437-1445.
14. Tropel Ph., Noël D., Platet N. et al. Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells from adult mouse bone marrow. *Exp. Cell. Research*, 2004, vol. 295, pp. 395-406.
15. Waterman R.S., Tomchuck S.L., Henkle S.L. et al. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: Polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One*, 2010, vol. 5, issue 4, pp. e10088.

REFERENCES

1. Vasileva I.A., Konoplyannikov A.G., Erokhin V.V. et al. Curative effect of system transplantation of cultured autogenous mesenchymal stem cells of bone marrow in patients suffering from resistant forms of pulmonary tuberculosis. *Kletoch-naya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*, 2007, vol. 2, no. 1, pp. 77-80. (In Russ.)
2. Kalinina N.I., Sysoeva V.Yu., Rubina K.A. Mesenchymal stem cells in tissue growth and reparation. *Acta Naturae (Russian version)*, 2011, vol. 3, no. 4(11), pp. 32-39. (In Russ.)
3. Skryagina E.M., Skryagin A.E., Isaykina Ya.I. et al. Treatment of drug resistant tuberculosis patients with the use of autologous transplantation of mesenchymal stem cells. *Retsept*, 2011, no. 2 (76), pp. 84-93. (In Russ.)
4. Das B., Kashino S.S., Pulu I. et al. CD271⁺ bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, Issue 170, pp. ra13.
5. Dumitru C.A., Hemeda H., Jakob M. et al. Stimulation of mesenchymal stromal cells (MSCs) via TLR3 reveals a novel mechanism of autocrine priming. *FASEB J.*, 2014, vol. 28, no. 9, pp. 3856-3866.
6. Hawn T.R., Matheson A.I., Maley S.N. et al. Host-Directed Therapeutics for Tuberculosis: Can We Harness the Host? *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2013, vol. 77, pp. 608-627.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шварц Яков Шмульевич

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»,
доктор медицинских наук, заведующий лабораторией
молекулярно-клеточных механизмов терапевтических
заболеваний.
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.
Тел./факс: 8 (383) 373-09-81, 8 (383) 264-25-16.
E-mail: yshschwartz@mail.ru

Поступила 26.08.2015

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТРИЦЫ

Э. Б. ЦЫБИКОВА¹, А. В. ВЛАДИМИРОВ²

ANALYSIS OF TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION MORTALITY IN THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION WITH THE MATRIX USE

E. B. TSYBIKOVA¹, A. V. VLADIMIROV²

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, г. Москва

²Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, г. Ханты-Мансийск

¹Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, RF

²Health Department of Khanty-Mansiysky Autonomous Region-Yugra, Khanty-Mansitsk, RF

Использование матрицы для анализа смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции позволяет объединить субъекты РФ в однородные группы в зависимости от уровня смертности от обеих инфекций. Анализ матрицы показал, что только в 23 субъектах РФ, в которых уровень смертности от обеих инфекций низок, риск роста смертности от ВИЧ-инфекции за счет увеличения доли смертельных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, был минимальный, в то время как в остальных 57 субъектах РФ он остается высоким.

Ключевые слова: смертность, туберкулез, ВИЧ-инфекция, туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией.

The use of the matrix to analyze mortality from tuberculosis and HIV-infection allows uniting the RF regions into homogeneous groups depending on the mortality level due to both infections. The matrix analysis has proved that only in 23 regions of Russia with low mortality level from both infections the risk of increase in HIV mortality due to the increase of lethal outcomes among tuberculosis patients with concurrent HIV infection is minimal while in the remaining 57 Russian regions it remains high.

Key words: mortality, tuberculosis, HIV-infection, tuberculosis with concurrent HIV infection.

В настоящее время ВИЧ-инфекция является доминирующим фактором риска заболевания туберкулезом [1, 3, 8, 9]. Среди больных ВИЧ-инфекцией риск заболевания туберкулезом в 20-37 раз выше, чем среди людей, не инфицированных ВИЧ-инфекцией [1, 3, 6, 8, 9]. Среди умерших больных ВИЧ-инфекцией более четверти составляют больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [1, 3, 7, 8, 10]. В первом десятилетии XXI в. в России наблюдалось значительное распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [4, 5]. В 2014 г. в России число впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достигло 14 394 человек, что составило 15,5% от общего числа впервые выявленных больных туберкулезом. Одновременно с ростом их числа наблюдается увеличение числа смертельных исходов, обусловленных распространением лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, в том числе с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой (ШЛУ-ТБ) лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией [1, 3, 4, 10]. В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10), причиной смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (кроме внешних причин МКБ-10 V01-Y98), является ВИЧ-инфекция [2]. Чем чаще умирают больные туберкулезом,

сочетанным с ВИЧ-инфекцией, тем ниже становятся значения показателя смертности от туберкулеза, а значения показателя смертности от ВИЧ-инфекции, напротив, возрастают [5, 7, 10]. В субъектах Российской Федерации (РФ) уровень смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции является неравномерным и подвержен большим колебаниям. Использование матрицы для анализа смертности от обеих инфекций позволяет объединить субъекты РФ в однородные группы и оценить вклад каждой из инфекций в формирование показателя смертности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

В доступной литературе мы не нашли научных исследований, посвященных изучению смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции с использованием матрицы.

Цель исследования: анализ смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах РФ с использованием матрицы.

Материалы и методы

Использовали данные Росстата о смертности населения от туберкулеза и ВИЧ-инфекции (стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения) в России в целом и в 80 субъектах РФ, а также дан-

ные из отчетных форм Росстата № 8 и 61 о численности впервые выявленных больных туберкулезом и туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, за 2013 г.

Для анализа использовали матрицу, состоящую из 4 квадрантов (рис.). В субъектах РФ, расположенных в двух верхних квадрантах матрицы, смертность от туберкулеза превышала общероссийский уровень (10,3 на 100 тыс. населения), а в двух нижних квадрантах – была ниже этого значения. В субъектах РФ, расположенных в двух левых квадрантах матрицы, уровень смертности от ВИЧ-инфекции был ниже общероссийского значения (6,8 на 100 тыс. населения), а в 2 правых квадрантах матрицы, напротив, был выше этого значения.

Результаты исследования

Для распределения 80 субъектов РФ по 4 группам в соответствии с числом квадрантов матрицы проведено их ранжирование по отношению к общероссийскому значению показателя смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции, значения которых в 2013 г. составляли 10,3 и 6,8 на 100 тыс. населения.

В 1-й группе, где было зарегистрировано 39 субъектов РФ, значения показателя смертности как

от туберкулеза, так и от ВИЧ-инфекции были низкими, не превышающими общероссийского значения (табл. 1). В среднем по 1-й группе значения показателя смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции составляли 6,1 и 2,0 на 100 тыс. населения.

Во 2-й группе, где было зарегистрировано 8 субъектов РФ, уровень смертности от туберкулеза был ниже общероссийского значения, а уровень смертности от ВИЧ-инфекции, напротив, превышал таковой (табл. 2). В среднем по 2-й группе значения показателя смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции составляли 7,9 и 10,3 на 100 тыс. населения.

В 3-й группе, где было зарегистрировано 20 субъектов РФ, уровень смертности от туберкулеза превышал общероссийское значение, а уровень смертности от ВИЧ-инфекции, напротив, был ниже такового (табл. 3). Значения обоих показателей составляли 17,0 и 2,4 на 100 тыс. населения.

В 4-й группе, где было зарегистрировано 13 субъектов РФ, значения показателя смертности как от туберкулеза, так и от ВИЧ-инфекции были высокими, превышавшими общероссийское значение (табл. 4). В среднем в данной группе значения показателей смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции составляли 16,6 и 15,4 на 100 тыс. населения.

Таким образом, в результате ранжирования 81 субъекта РФ в зависимости от уровня смертности

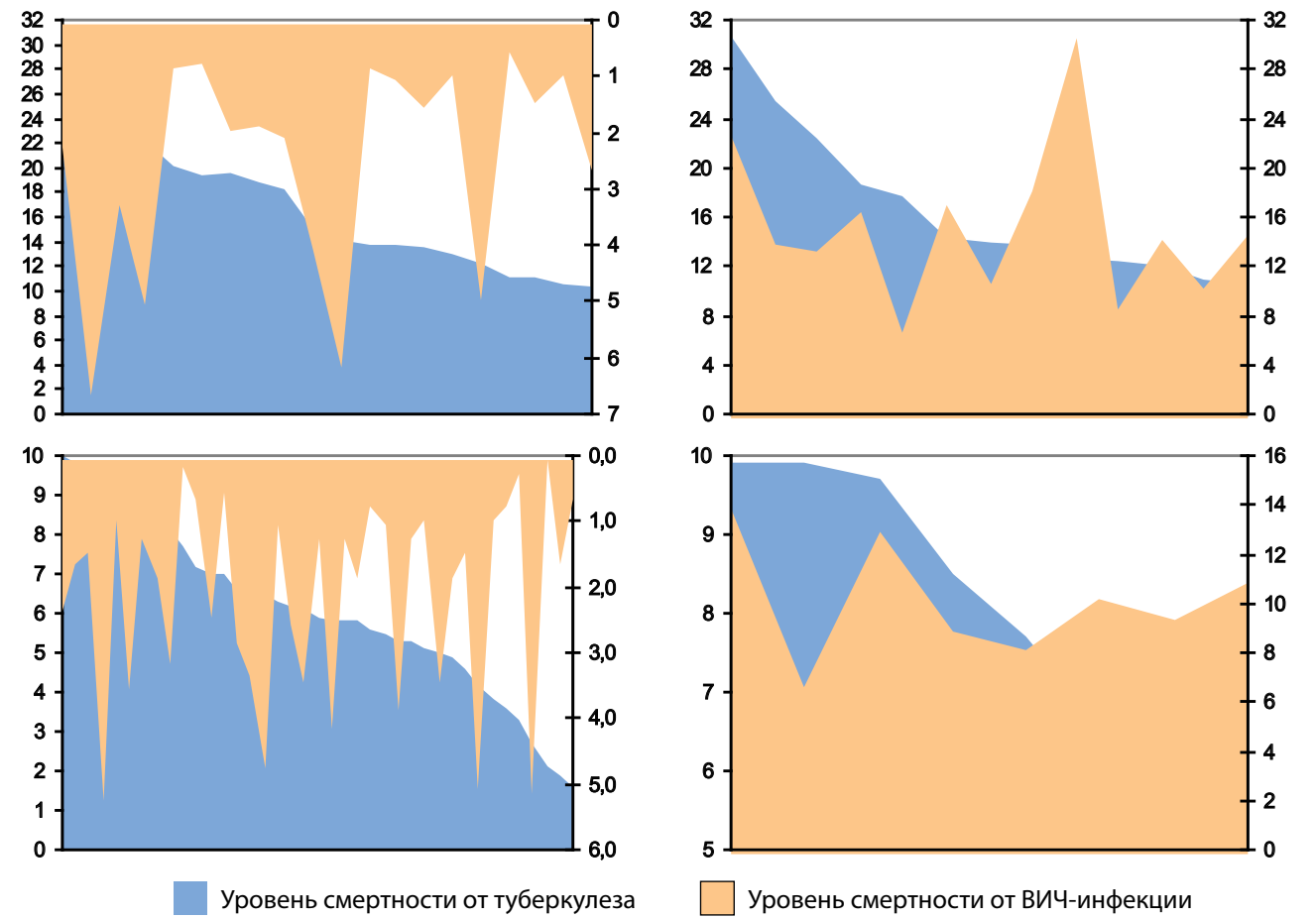


Рис. Матрица для анализа уровня смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в 80 субъектах РФ, 2013 г. (стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения)

Таблица 1

39 субъектов РФ, в которых уровень смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции был ниже общероссийского значения, 2013 год (стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения)

№	Субъекты Федерации	Смертность		Доля больных ТБ-ВИЧ*, %	Соотношение показателей смертности от ТБ/ВИЧ
		Туберкулез	ВИЧ-инфекция		
	Российская Федерация	10,3	6,8	14,9	1,5
1	Республика Адыгея	10,0	2,3	3,3	4,3
2	Брянская область	9,8	1,6	5,9	6,1
3	Республика Коми	9,8	1,4	8,6	7,0
4	Республика Башкортостан	9,3	5,2	16,0	1,8
5	Республика Северная Осетия	9,2	0,9	2,8	10,2
6	Нижегородская область	8,8	3,5	14,5	2,5
7	Магаданская область	8,3	1,2	2,9	6,9
8	Республика Карелия	8,2	1,8	8,0	4,6
9	Краснодарский край	8,1	3,1	4,9	2,6
10	Чеченская Республика	7,7	0,1	3,2	77,0
11	Ставропольский край	7,2	0,6	2,0	12,0
12	Калужская область	7,0	2,4	3,6	2,9
13	Республика Саха	7,0	0,5	1,9	14,0
14	Владимирская область	6,6	2,8	7,8	2,4
15	Ямало-Ненецкий АО	6,6	3,3	12,0	2,0
16	Новгородская область	6,5	4,7	5,7	1,4
17	Республика Дагестан	6,3	1,0	1,1	6,3
18	Ярославская область	6,2	2,5	9,7	2,5
19	Республика Татарстан	6,1	3,4	14,8	1,8
20	Тамбовская область	5,9	1,2	6,4	4,9
21	Московская область	5,8	4,1	18,2	1,4
22	Республика Марий Эл	5,8	1,2	3,6	4,8
23	Чувашская Республика	5,8	1,8	4,0	3,2
24	Воронежская область	5,6	0,7	4,1	8,0
25	Кировская область	5,5	1,0	4,8	5,5
26	Рязанская область	5,3	3,8	6,9	1,4
27	Томская область	5,3	1,2	11,9	4,4
28	Архангельская область	5,1	0,9	4,1	5,7
29	Мурманская область	5,0	3,4	17,8	1,5
30	Вологодская область	4,9	1,8	7,0	2,7
31	Пензенская область	4,6	1,4	6,5	3,3
32	Республика Мордовия	4,2	5,0	7,9	0,8
33	Липецкая область	3,8	0,9	4,4	4,2
34	Костромская область	3,6	0,7	8,1	5,1
35	Карачаево-Черкесская Республика	3,3	0,2	1,5	16,5
36	Москва	2,7	5,1	10,7	0,5
37	Ненецкий АО	2,1	0,0	0,0	0,0
38	Орловская область	1,9	1,6	7,2	1,2
39	Белгородская область	1,6	0,6	3,3	2,7
	Среднее значение по группе:	6,1	2,0	6,8	3,1

Примечание: здесь и далее * – доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных больных туберкулезом

Таблица 2

8 субъектов РФ, в которых уровень смертности от туберкулеза был ниже, а уровень смертности от ВИЧ-инфекции превышал общероссийское значение, 2013 г. (стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения)

№	Субъекты Федерации	Смертность		Доля больных ТБ-ВИЧ*, %	Соотношение показателей смертности от ТБ/ВИЧ
		Туберкулез	ВИЧ-инфекция		
	Российская Федерация	10,3	6,8	14,9	1,5
1	Ленинградская область	9,9	14,0	32,7	0,7
2	Тульская область	9,9	6,8	13,2	1,5
3	Тюменская область	9,7	13,1	29,0	0,7
4	Саратовская область	8,5	9,0	11,6	0,9
5	Калининградская область	7,7	8,3	16,9	0,9
6	Ханты-Мансийский АО	6,6	10,4	33,8	0,6
7	Санкт-Петербург	5,8	9,5	39,7	0,6
8	Ивановская область	5,1	11,0	23,5	0,5
	Среднее значение по группе:	7,9	10,3	25,1	0,8

Таблица 3

20 субъектов РФ, в которых уровень смертности от туберкулеза превышал, а уровень смертности от ВИЧ-инфекции был ниже общероссийского значения, 2013 год (стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения)

№	Субъекты Федерации	Смертность		Доля больных ТБ-ВИЧ*, %	Соотношение показателей смертности от ТБ/ВИЧ
		Туберкулез	ВИЧ-инфекция		
	Российская Федерация	10,3	6,8	14,9	1,5
1	Еврейская автономная область	31,7	2,2	2,3	14,4
2	Курганская область	28,9	6,6	16,8	4,4
3	Чукотский АО	22,6	3,2	2,9	7,1
4	Приморский край	22,3	5,0	10,6	4,5
5	Астраханская область	20,2	0,8	1,7	25,3
6	Амурская область	19,3	0,7	1,6	27,6
7	Республика Алтай	19,6	1,9	6,3	10,3
8	Хабаровский край	18,9	1,8	2,3	10,5
9	Ростовская область	18,3	2,0	7,5	9,2
10	Омская область	15,0	4,0	8,0	3,8
11	Забайкальский край	14,1	6,1	7,4	2,3
12	Камчатская область	13,8	0,8	2,1	17,3
13	Сахалинская область	13,8	1,0	4,1	13,8
14	Смоленская область	13,6	1,5	4,7	9,1
15	Республика Хакасия	12,9	0,9	4,6	14,3
16	Волгоградская область	12,3	4,9	9,0	2,5
17	Ингушская Республика	11,2	0,5	7,6	22,4
18	Республика Калмыкия	11,2	1,4	1,3	8,0
19	Псковская область	10,5	0,9	5,6	11,7
20	Удмуртская Республика	10,3	2,6	10,6	4,0
	Среднее значение по группе:	17,0	2,4	5,9	7,1

13 субъектов РФ, в которых уровень смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции превышал общероссийское значение, 2013 г. (стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения)

№	Субъекты Федерации	Смертность		Доля больных ТБ-ВИЧ*, %	Соотношение показателей смертности от ТБ/ВИЧ
		Туберкулез	ВИЧ-инфекция		
	Российская Федерация	10,3	6,8	14,9	1,5
1	Иркутская область	30,6	23,0	25,9	1,3
2	Кемеровская область	25,4	14,1	30,0	1,8
3	Алтайский край	22,4	13,5	24,0	1,7
4	Новосибирская область	18,6	16,8	16,4	1,1
5	Красноярский край	17,7	7,0	13,8	2,5
6	Оренбургская область	14,4	17,4	26,4	0,8
7	Пермский край	13,9	10,9	22,6	1,3
8	Свердловская область	13,7	18,4	27,3	0,7
9	Самарская область	12,6	30,8	25,6	0,4
10	Тверская область	12,5	8,9	12,7	1,4
11	Челябинская область	12,0	14,5	22,8	0,8
12	Республика Бурятия	11,0	10,6	11,8	1,0
13	Ульяновская область	10,5	14,8	27,3	0,7
	Среднее значение по группе:	16,6	15,4	22,0	1,1

от туберкулеза и ВИЧ-инфекции было сформировано 4 группы субъектов РФ, различавшихся между собой уровнем смертности от обеих инфекций.

Затем каждая из 4 групп субъектов РФ была размещена в соответствующем квадранте матрицы: 1-я группа (в левом нижнем), 2-я группа (в правом нижнем), 3-я группа (в левом верхнем) и 4-я (в правом верхнем) квадрантах матрицы (рис.).

Увеличение числа смертельных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, приводит к росту смертности от ВИЧ-инфекции [1-3, 5, 7, 8]. Возрастание уровня смертности от ВИЧ-инфекции, обусловленной увеличением доли умерших больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, сопровождается снижением величины соотношения между уровнями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Снижение уровня смертности от ВИЧ-инфекции, обусловленной снижением доли умерших больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, сопровождается ростом величины соотношения между уровнями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Анализ смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах РФ с использованием матрицы показал, что наиболее низкие значения смертности от обеих инфекций, не превышающие общероссийские значения, имели место в 39 субъектах РФ (49% от их общего числа), располагавшихся в 1-м или левом нижнем квадранте матрицы. Значения показателя смертности от туберкулеза находились в интервале от 1,6 до 10,0, а смертности от ВИЧ-инфекции – от 0,6 до 2,3, что в среднем по группе составляло 6,1 и 2,0 на 100 тыс. населения соответ-

ственно (табл. 1, рис.). Однако в 7 субъектах РФ (Республика Башкортостан, Нижегородская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, Республика Татарстан, Московская область, Мурманская область и Москва) наблюдался рост смертности от ВИЧ-инфекции, в том числе за счет увеличения доли умерших больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Об этом свидетельствовали, во-первых, высокая доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достигавшая среди вышеуказанных субъектов РФ 15% от общего числа впервые выявленных больных туберкулезом, во-вторых, низкая величина соотношения между показателями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции, находившаяся в диапазоне от 0,5 до 2,5, в среднем по группе составлявшая 3,1 (табл. 1).

Несмотря на то что в целом в 1-й группе субъектов РФ смертность от обеих инфекций была низкой и не превышала общероссийских значений, в 7 субъектах РФ был выявлен потенциал роста смертности от ВИЧ-инфекции за счет увеличения доли умерших больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Во 2-й группе субъектов РФ, состоявшей из 8 субъектов РФ (10% от их общего числа), располагавшихся во 2-м или правом нижнем квадранте матрицы, смертность от туберкулеза не превышала общероссийское значение и находилась в интервале от 5,1 до 9,9 со средним значением, равным 7,9 на 100 тыс. населения (табл. 2, рис.). Смертность от ВИЧ-инфекции, напротив, была высокой, ее значения находились в интервале от 11,0 до 14,0 и составляли в среднем по группе 10,3 на 100 тыс. на-

селения, что в 1,5 раза превышало общероссийское значение, равное 6,8 на 100 тыс. населения.

Практически во всех субъектах РФ данной группы была зарегистрирована высокая доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных больных туберкулезом, составлявшая в целом по группе 25,1%, но в отдельных субъектах РФ, таких как Ленинградская область, Ханты-Мансийский автономный округ и Санкт-Петербург, достигавшая 32,7; 33,8; 39,7% соответственно (табл. 2).

Величина соотношения между показателями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекцией во всех без исключения субъектах РФ данной группы была низкой и находилась в интервале от 0,5 до 1,4, причем самые низкие значения, составлявшие < 1, были зарегистрированы в Санкт-Петербурге, Ханты-Мансийском автономном округе, Ивановской и Тюменской областях (табл. 2).

Таким образом, высокий уровень смертности от ВИЧ-инфекции, зарегистрированный во всех без исключения субъектах РФ 2-й группы, в значительной мере был обусловлен ростом числа смертельных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

В 3-й группе субъектов РФ, состоявшей из 20 субъектов РФ (25% от их общего числа), располагавшихся в левом верхнем квадранте матрицы, смертность от туберкулеза в 1,7 раза превышала общероссийское значение. Ее значения находились в широком интервале – от 10,3 (Удмуртская Республика) до 31,7 (Еврейская автономная область) – и составляли в среднем по группе 17,0 на 100 тыс. населения (табл. 3, рис.). Смертность от ВИЧ-инфекции, напротив, была низкой и не превышала в среднем по группе 2,4 на 100 тыс. населения. В 6 субъектах РФ уровень смертности от ВИЧ-инфекции составлял < 1,0 на 100 тыс. населения. Низкий уровень смертности от ВИЧ-инфекции был обусловлен чрезвычайно низким уровнем распространения ВИЧ-инфекции в данной группе субъектов РФ [5].

Доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, также была низкой и составляла 5,9%, что было в 2,5 раза ниже общероссийского значения (табл. 3). Только в 3 субъектах РФ – Курганской области, Приморском крае и Удмуртской Республике – доля таких больных превышала 10% и достигала 16,8; 10,6; 10,6% соответственно (табл. 3). Величина соотношения между показателями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции практически во всех субъектах РФ данной группы была высокой, составлявшей 1 : 4 и выше, и только в Забайкальском крае и Волгоградской области его значения были ниже и составляли 1 : 2.

Риск роста смертности от ВИЧ-инфекции за счет увеличения доли смертельных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в субъектах данной группы был минимальный. Однако наличие высокой смертности от туберкулеза,

в 7 раз превышавшей таковую от ВИЧ-инфекции, создавало крайне высокий риск распространения туберкулеза среди немногочисленных больных ВИЧ-инфекцией.

В 4-м квадранте матрицы располагалось 13 субъектов РФ (16% от их общего числа), в которых уровень смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции был высоким, превышавшим в 1,5 и 2,3 раза общероссийское значение. Смертность от туберкулеза находилась в интервале от 10,5 до 30,5 и составляла в среднем по группе 16,6 на 100 тыс. населения (табл. 4, рис.). Значения показателя смертности от ВИЧ-инфекции колебались в диапазоне от 14,8 до 23,0 и составляли в среднем по группе 15,4 на 100 тыс. населения.

Доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была высокой и в целом по группе в 1,5 раза превышала общероссийское значение. В 9 субъектах РФ доля таких больных превышала 20%, а в Кемеровской области достигала 30% от общего числа впервые выявленных больных туберкулезом (табл. 4).

Величина соотношения между показателями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции была низкой и в целом по группе составляла всего 1,1. В 4 субъектах РФ – Оренбургской, Самарской, Свердловской и Ульяновской областях – величина данного соотношения не превышала < 1, причем самое низкое значение, равное 0,4, было зарегистрировано в Самарской области (табл. 4). Кроме того, высокий уровень смертности от обеих инфекций, зарегистрированный в 4-й группе субъектов РФ, свидетельствовал о широком распространении МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ (табл. 4, рис.).

В 4-й группе субъектов РФ высокий уровень смертности от обеих инфекций был обусловлен ростом числа смертельных исходов как среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, так и среди больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

Анализ показал, что использование матрицы для анализа смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции позволяет объединить субъекты РФ в однородные группы в зависимости от уровня смертности от обеих инфекций.

Результаты анализа также показали, что только в 23 субъектах РФ 1-й группы, где была зарегистрирована низкая доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наряду с высокой величиной соотношения между показателями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции, риск роста смертности от ВИЧ-инфекции был минимальный. В остальных 57 субъектах РФ риск роста смертности от ВИЧ-инфекции за счет увеличения доли смертельных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, остается высоким.

Использование матрицы для анализа смертности от обеих инфекций позволяет прогнозировать рост или снижение уровня смертности от обеих инфекций в субъектах РФ при изменении эпиде-

мической ситуации. Повышение уровня смертности от туберкулеза вызовет перемещение субъектов РФ из нижних квадрантов матрицы в верхние, а снижение – к обратному движению, из верхних квадрантов в нижние. Рост уровня смертности от ВИЧ-инфекции приведет к перемещению субъектов РФ из левых квадрантов матрицы в правые.

Использование матрицы для анализа смертности от обеих инфекций позволяет дифференцировать организационные мероприятия, направленные на снижение смертности от обеих инфекций, в том числе среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Выводы

1. Использование матрицы для анализа смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции позволяет объединить субъекты РФ в однородные группы в зависимости от уровня смертности от обеих инфекций.

2. В 7 субъектах РФ, находившихся в 1-м квадранте матрицы, прослеживается вероятность дальнейшего роста смертности от ВИЧ-инфекции за счет роста числа смертельных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, обусловленных сочетанием высокой доли больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с низкой величиной соотношения между показателями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции, находившейся в интервале от 0,5 до 2,5.

3. Высокий уровень смертности от ВИЧ-инфекции, зарегистрированный во всех без исключения субъектах РФ 2-й группы, был обусловлен ростом числа смертельных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, на что указывало сочетание высокой доли больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достигавшей 25,1% от общего числа впервые выявленных больных туберкулезом, с низкой величиной < 1 соотношения между показателями смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

4. В субъектах РФ, расположенных в 3-м квадранте матрицы, высокий уровень смертности от туберкулеза, который в 7 раз превышал таковой от ВИЧ-инфекции, создавал крайне высокий риск для распространения туберкулеза среди немногочисленных больных ВИЧ-инфекцией.

5. В 4-й группе субъектов РФ высокий уровень смертности от обеих инфекций был обусловлен широким распространением МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ среди населения.

6. Анализ матрицы позволяет дифференцировать организационные мероприятия в каждой из 4 групп субъектов РФ, направленные на снижение смертности от обеих инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение туберкулеза: рекомендации 4-е издание. Европейское региональное бюро ВОЗ. – Женева, 2011. – 183 с.

2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. ВОЗ. – Женева, 1995. – 179 с.
3. Приоритеты в борьбе с ТБ/ВИЧ http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500309_rus.pdf
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, М., 2014. – 54 с.
5. Цыбикова Э. Б., Сабгайда Т. П. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 6. – С. 7-11.
6. Cain K. P. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 707-716.
7. Gandhi N. R., Moll A., Sturm A. W. et al. Extensively drug resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368, № 9547. – P. 1575-1580.
8. Getahun H. et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, Suppl. 3. – P. 201-207.
9. Gunneberg C. et al. Global monitoring of collaborative TB-HIV activities // *Internation. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol. 12, № 3, Suppl. 1. – P. 2-7.
10. Seung K. J. et al. Early outcomes of MDR-TB treatment in a high HIV-prevalence setting in Southern Africa // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. 7186 <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0007186>

REFERENCES

1. *Lecheniye tuberkuleza. Rekomendatsii. (chervertoye izdaniye).* (Russ. ed.: Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed.) Regional Office for Europe, Geneva, 2011, 183 p.
2. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. The 10th Revision. WHO, Geneva, 1995. 179 p.
3. *Prioritety v bor'be s TB/VICH.* [Priorities in TB/HIV control]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500309_rus.pdf
4. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014, 54 p.
5. Tsybikova E.B., Sabgayda T.P. Epidemiology of tuberculosis with concurrent HIV infection. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2012, no. 6, pp. 7-11. (In Russ.)
6. Cain K.P. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *New Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, pp. 707-716.
7. Gandhi N.R., Moll A., Sturm A.W. et al. Extensively drug resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, vol. 368, no. 9547, pp. 1575-1580.
8. Getahun H. et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 50, suppl. 3, pp. 201-207.
9. Gunneberg C. et al. Global monitoring of collaborative TB-HIV activities. *Internation. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2008, vol. 12, no. 3, suppl. 1, pp. 2-7.
10. Seung K.J. et al. Early outcomes of MDR-TB treatment in a high HIV-prevalence setting in Southern Africa. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 9, pp. 7186 <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0007186>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Цыбикова Эржени Батожаргаловна
ФГБНУ «Центральный НИИ организации
и информатизации здравоохранения» Минздрава России,
доктор 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 26.08.2015

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У МЫШЕЙ КОНГЕННЫХ ПО КОМПЛЕКСУ H2-ЛИНИЙ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПО ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ*

Н. Н. ЛОГУНОВА¹, М. В. КОРОТЕЦКАЯ¹, А. С. АПТ^{1,2}

ANALYSIS OF GENE EXPRESSION IN THE LUNG TISSUE IN MICE CONGENIC AS PER H2-LINE COMPLEX WITH VARIOUS SEVERITY OF TUBERCULOUS INFECTION COURSE

N. N. LOGUNOVA¹, M. V. KOROTETSKAYA¹, A. S. APT^{1,2}

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

²МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, RF

С помощью ДНК-чипа на платформе Illumina проведен сравнительный анализ экспрессии в легочной ткани всех генов двух конгенных линий мышей – резистентной к туберкулезу В6 и гораздо более чувствительной В6.1-9.5.7, отличающейся от В6 лишь небольшой областью 17-й хромосомы, несущей гены *MHC* класса II. Сравнивали здоровых мышей и мышей, зараженных аэрогенным способом ~500 КОЕ *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv за три недели до выделения мРНК. Верификация результатов методом количественной ПЦР в реальном времени показала, что тот участок генома, по которому отличаются линии мышей, генетически настолько полиморфен, что технически не позволяет применять для сравнения экспрессии содержащихся в нем генов методы на основе ДНК-чипов, разработанных специально для линии В6. Напротив, влияние инфекции на экспрессию всех остальных генов определялось с высокой точностью. Показано, что у мышей резистентной линии В6 число генов, изменивших экспрессию на ранней фазе инфекции, значительно выше, чем у чувствительной линии В6.1-9.5.7. У мышей двух линий отличается, прежде всего, экспрессия генов, ответственных за иммунный ответ, регуляцию клеточного цикла и работу лизосом. Можно предположить, что резистентность основана на вовлечении во взаимодействие с возбудителем большего количества метаболических путей и их регуляторов.

Ключевые слова: инбредные линии мышей, туберкулез, экспрессия генов, легкие.

With the help of DNA-chip on the Illumina platform the comparative analysis was performed of all genes expression in the lung tissue of two congenic lines of mice – B6 resistant to tuberculosis and much more sensitive B6.1-9.5.7, different from B6 only with small region of the 17th chromosome carrying *MNC* genes of class II. The comparison included healthy mice and mice infected by air-borne transmission ~500 CFUE of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv three weeks prior to mRNA isolation. The results were verified by quantitative PCR in real time and it showed that the part of genome which was different in the mice lines was so polymorphous that technically it was impossible to use it to compare expression of genes contained in it by methods based on DNA-chips developed specifically for B6 line. On the contrary the effect of the infection on expression of all other genes was defined with high accuracy. It has been shown that in mice of resistant B6 line the number of genes changing the expression at the early phase of the infection is significantly higher compared to the susceptible line of B6.1-9.5.7. The main difference between two lines of mice is the expression of genes responsible for immune response regulation of cellular cycle and liposome activity. One can suppose that the resistance is based on the involvement into interaction with the causative agent of the significant number of metabolic ways and their regulators.

Key words: inbred mice lines, tuberculosis, gene expression, lungs.

Генетический контроль восприимчивости к туберкулезу, тяжести течения заболевания и характера легочной патологии имеет полигенный характер как в клинике, так и при моделировании болезни на лабораторных мышах [8]. Помимо того, что в контроле инфекции участвует много генов, картина усложняется их комплексным взаимодействием при регуляции сложных фенотипов (характер образования и количество гранул, контроль размножения микобактерий и их диссеминации и т. п.), поэтому идентификация конкретных генов идет очень медленно даже в лабораторных моделях. Прошло 10 лет с тех пор как у мышей был идентифицирован ген *Ipr1*, контролирующей функцию за-

раженных микобактериями макрофагов [5, 9], первый конкретный ген млекопитающих, для которого участие в контроле патогенеза туберкулеза было напрямую доказано с помощью генетического метода. Опираясь на данные геномного скрининга, полученные ранее [3, 7], совсем недавно идентифицировали второй ген. Он оказался классическим геном *MHC* класса II *H2-A β* , участвующим в презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам CD4⁺ при их взаимодействии с антиген-презентирующими клетками [4]. В процессе идентификации этого гена нами выведена большая панель рекомбинантных линий мышей, отличающихся только происхождением небольших участков комплекса *H2*: на генети-

* Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 14-15-00029).

ческую основу резистентной линии B6 ($H2^b$) за счет гомологичной рекомбинации были перенесены короткие, частично перекрывающиеся участки $H2^j$ мышей линии I/St и выведены соответствующие инбредные линии [1, 4].

Помимо идентификации генов-кандидатов, рекомбинантные конгенные линии мышей могут служить ценным аналитическим инструментом для исследования экспрессии генов. Тот факт, что пары линий мышей отличаются только аллелями немногих генов, находящихся в изучаемом сегменте хромосомы, позволяет точнее оценить физиологическую важность уровня их экспрессии. В данной работе для анализа экспрессии генов с помощью ДНК-чипов была выбрана ткань легких здоровых и зараженных *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv мышей исходной резистентной линии B6 и гораздо более чувствительных к инфекции мышей линии B6.I-9.5.7, отличающейся от B6 лишь небольшой областью 17-й хромосомы, несущей гены *MHC* класса II [1]. Аллельные различия могут влиять или не влиять на экспрессию генов, расположенных в самой исследуемой области, а также приводить к изменению экспрессии генов, находящихся в любых участках генома и вовлеченных в сигнальные пути «ниже» активности самой области. Кроме того, было не ясно, касаются ли аллельные различия по данному сегменту хромосомы экспрессии генов в норме или различия проявляются только при взаимодействии хозяина с возбудителем. В попытке ответить на эти вопросы выделили РНК из незараженной легочной ткани и на 21-й день после заражения мышей и провели анализ экспрессии всех генов мышинного генома (около 40 000 генов) на платформе Illumina. Работу проводили на коммерческой основе в Университете Чикаго, США.

Материалы и методы

Мыши и инфекция. Мыши линий C57BL/6 (B6) и B6.I-9.5.7 поддерживаются в виварии ФГБНУ «ЦНИИТ» братско-сестринскими скрещиваниями по общепринятым правилам. Для экспериментов использовали самок в возрасте 3 мес. Каждая экспериментальная группа состояла из трех животных, экспрессию генов определяли индивидуально с оценкой среднего. Мышей заражали 600 КОЕ *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (штамм Pasteur) в аэрозольной камере Glas-Col, как описано ранее [6]. Все экспериментальные процедуры были одобрены комиссией по правильному использованию лабораторных животных ФГБНУ «ЦНИИТ».

Выделение РНК. Выделение РНК из легких проводили при помощи набора SV Total RNA Isolation System (Promega, США) в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя. Для удаления примеси геномной ДНК очищенную РНК обрабатывали ДНК-азой I по протоколу фирмы-изготовителя (AMPD1, Sigma). Чистоту выделения РНК проверя-

ли на спектрофотометре: соотношение A260/A280 составляло более 2,0 и A260/A230 – не менее 1,8-2,2. Кроме того, выделенную РНК проверяли на сохранность и отсутствие признаков деградации, для чего проводили электрофорез в денатурирующих условиях в агарозном геле с формамидом.

Определение экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени проводили с помощью метода количественной идентификации продуктов по связыванию с красителем SYBR Green I. Последовательности праймеров для интересующих генов подобраны с учетом следующих требований: величина $T_m = 60-61^\circ\text{C}$, ампликон для всех исследуемых генов 150-160 пар оснований, праймеры не образуют вторичных структур и комплементарны друг к другу, прямые и обратные праймеры комплементарны последовательностям разных экзонов гена. В качестве housekeeping гена использовали β -актин, экспрессию которого определяли с помощью праймеров ActbF 5'-cacctctacaatgagctgc-3' и ActbR 5'-ctggatggctacgtacatgg-3'. Для экспрессии генов Ring и Wdr46 использовали праймеры RingF 5'-gagattgagcttggttcgc-3', RingR 5'-ctgtgggtttcctgctgctg-3'; Wdr46F 5'-tggcgaagattctgtgtcac-3', Wdr46R 5'-caaggtccgggaactcag-3'. Для проведения ПЦР в реальном времени использовали готовую реакционную мастер-смесь (Maxima SYBR Greenq PCR Master Mix, Fermentas) и Taq-полимеразу (Хеликон, Россия). Образцы кДНК получали индивидуально не менее чем трех мышей. В качестве контролей использованы лунки, не содержащие матрицы, и образцы без обратной транскриптазы (RT-). Реакцию ПЦР проводили в амплификаторе CFX96 Real Time System (Bio-Rad), используя следующий протокол: $95^\circ\text{C} - 5$ мин; 39 циклов: $95^\circ\text{C} - 15$ с, $60^\circ\text{C} - 40$ с.

Геномное профилирование экспрессии генов проводили на микрочипах Illumina MouseWG-6 v2.0 Expression Bead Chip Kit с последующей первичной статистической обработкой в программе Illumina Genome Studio™ Data Analysis (http://www.illumina.com/Documents/products/datasheets/datasheet_gene_exp_analysis.pdf). Для того чтобы сгруппировать биологические процессы, в которых участвуют гены с разным уровнем экспрессии у мышей двух линий до и после заражения, использовали анализ *in silico* функциональных групп генов при помощи базы данных DAVID [2].

Результаты исследования

При сравнении образцов легочной ткани незараженных мышей линий B6 и B6.I-9.5.7 выявлены отличия в экспрессии всего лишь 28 генов, причем все они оказались локализованы в той самой области 17-й хромосомы, которая была перенесена на генетическую основу B6 от линии I/St (табл. 1). Подоб-

Таблица 1

Гены с разным уровнем экспрессии в легочной ткани у незараженных мышей линий В6 и В6.І-9.5.7

№	Название гена	Геномная позиция	Разница в экспрессии гена между линиями В6.І-9.5.7 и линией В6 (в долях уровня сигнала) (Illumina)
1	<i>Bat5</i>	17:35089263-35102987	0,027
2	<i>C2</i>	17:34856412-34898265	0,4
3	<i>Cfb</i>	17:34856374-34862518	0,24
4	<i>D17H6S56E-5</i>	17:34996736-35000958	0,002
5	<i>Ddr1</i>	17:35681567-35704621	0,46
6	<i>H2-K2</i>	17:33974659-33978791	0,35
7	<i>H2-T5</i>	17:36164443-36168537	1,85
8	<i>H2-Aa</i>	17:34282744-34287827	0,024
9	<i>H2-Ab1</i>	17:34263209-34269418	0,266
10	<i>H2-DMa</i>	17:34135182-34139101	0,4
11	<i>H2-Ea</i>	17: 34341957-34347547	308,52
12	<i>H2-K1</i>	17:33996012-34000333	0,466
13	<i>H2-Ob</i>	17:34238905-34245908	0,176
14	<i>H2-Q5</i>	17:35394099-35395630	5,7
15	<i>H2-T23</i>	17:36029977-36032701	0,7
16	<i>Vps52</i>	17:33955882-33966488	0,19
17	<i>Myo1f</i>	17:33555707-33607764	0,055
18	<i>Ndufa7</i>	17:33824614-33838313	0,55
19	<i>Neu1</i>	17:34931253-34937297	0,5
20	<i>Pbx2</i>	17:34592471-34597341	1,7
21	<i>Psmb9</i>	17:34182099-34187330	0,144
22	<i>Rab11b</i>	17:33742484-33760486	2,6
23	<i>Ring1</i>	17:34020792-34024680	0,014
24	<i>Rn18s</i>	17:39846354-39848202	0,83
25	<i>Slc44a4</i>	17:34914466-34930436	0,2
26	<i>Tapbp</i>	17:33919478-33929290	0,47
27	<i>Vars</i>	17:35000907-35016329	0,5
28	<i>Wdr46</i>	17:33940723-33949695	0,03
29	<i>Zbtb22</i>	17:33916176-33919325	0,411

ный результат сразу поставил вопрос, связаны ли обнаруженные различия в экспрессии генов именно 17-й хромосомы с реальными биологическими различиями в работе разных аллелей или обусловлены артефактами, вызванными полиморфизмом ДНК в исследуемой области. Поскольку зонды в системе Illumina основаны на праймерах, комплементарных к 3'-UTR аллелей генов именно мышей линии В6, отличия даже в один нуклеотид у аллелей, происходящих от линии І/St, могли привести к изменению сигнала. Для проверки возможного влияния генетического полиморфизма на результаты геномного профилирования методами гибридизации на ДНК-микрочипах были выбраны гены *Wdr46* и *Ring1*. По данным Illumina, именно по экспрессии этих генов мыши двух линий отличаются особен-

но сильно: экспрессия была на 2-3 порядка (!) ниже у мышей линии В6.І-9.5.7 по сравнению с В6. Такие различия давали основания предположить, что у мышей линии В6.І-9.5.7 с этих генов вообще не считывается мРНК. Для проверки данного предположения исследовали экспрессию этих генов методом ПЦР в реальном времени, для чего были синтезированы праймеры на кодирующие области генов.

Полученные этим точным методом результаты не выявили никакой разницы по экспрессии в легочной ткани генов *Wdr46* и *Ring1* у мышей линий В6.І-9.5.7 и В6. Этот факт свидетельствует о том, что полиморфизм в некодирующих областях генов чрезвычайно сильно влияет на результаты оценки экспрессии методами ДНК-чипов. Отсюда следует, что исследовать генетическое разнообразие в попу-

ляциях, проводить анализ межлинейных различий у животных или сегрегационный генетический анализ этим методом вообще не следует: количество ошибок, вызванных естественным полиморфизмом геномов, не позволит получить достоверные данные. С другой стороны, у нас в руках были животные, генетически идентичные по всему геному, кроме небольшого сегмента, и при этом с большими различиями по параметрам течения туберкулезной инфекции. Понятно, что праймеры Illumina одинаково комплементарны к 3'-UTR всех генов мышей двух линий, за исключением перечисленных в табл. 1, что дает прекрасную возможность исследовать влияние на экспрессию этих генов самой инфекции. На втором этапе работы проанализировали возможные различия в экспрессии генов по сигнальным путям, активированным после заражения у мышей линий B6.I-9.5.7 и B6. В этом случае были найдены достоверные различия в экспрессии более чем 5 000 генов. Схематично распределение этих генов показано на рис.

У мышей резистентной линии B6 число генов, изменивших экспрессию на ранней фазе инфекции, значительно выше, чем у мышей чувствительной линии B6.I-9.5.7. Можно предположить, что резистентность основана на вовлечении во взаимодействие с возбудителем большого количества метаболических путей и их регуляторов. Более высокая чувствительность мышей линии B6.I-9.5.7 может быть связана с неоптимальным функционированием гена *H2-Aβ* [4], не позволяющего задействовать больше зависимых от адаптивного иммуни-

тета защитных механизмов. Для получения более детальной картины было интересно распределить гены с измененной экспрессией на функциональные группы. Для этого использовали программу DAVID, которая выявила несколько функциональных групп (табл. 2).

Результаты показывают, что у мышей двух линий отличается в основном экспрессия генов, ответственных за иммунный ответ, регуляцию клеточного цикла и работу лизосом. Также обращает на себя внимание большое количество генов с разной экспрессией, участвующих в регуляции апоптоза. Самый высокий показатель *p* (наиболее достоверные различия) относится к кластеру генов, задействованных в иммунном ответе.

Заключение

Результаты косвенно подтверждают, что «включение» генов иммунной системы у мышей линии B6 после заражения проходит более активно, чем у мышей линии B6.I-9.5.7, обеспечивая более высокий уровень защиты. Не менее важную роль в патогенезе инфекции и защите хозяина играют метаболические пути, регулирующие липидный обмен, апоптоз и транспорт катионов металлов. Эти процессы напрямую связаны, соответственно, с типом развития инфекции (острый, хронический, латентный), бактериостатической функцией макрофагов (эффективной при апоптозе и неэффективной при некрозе) и выживанию микобактерий внутри фагосом.

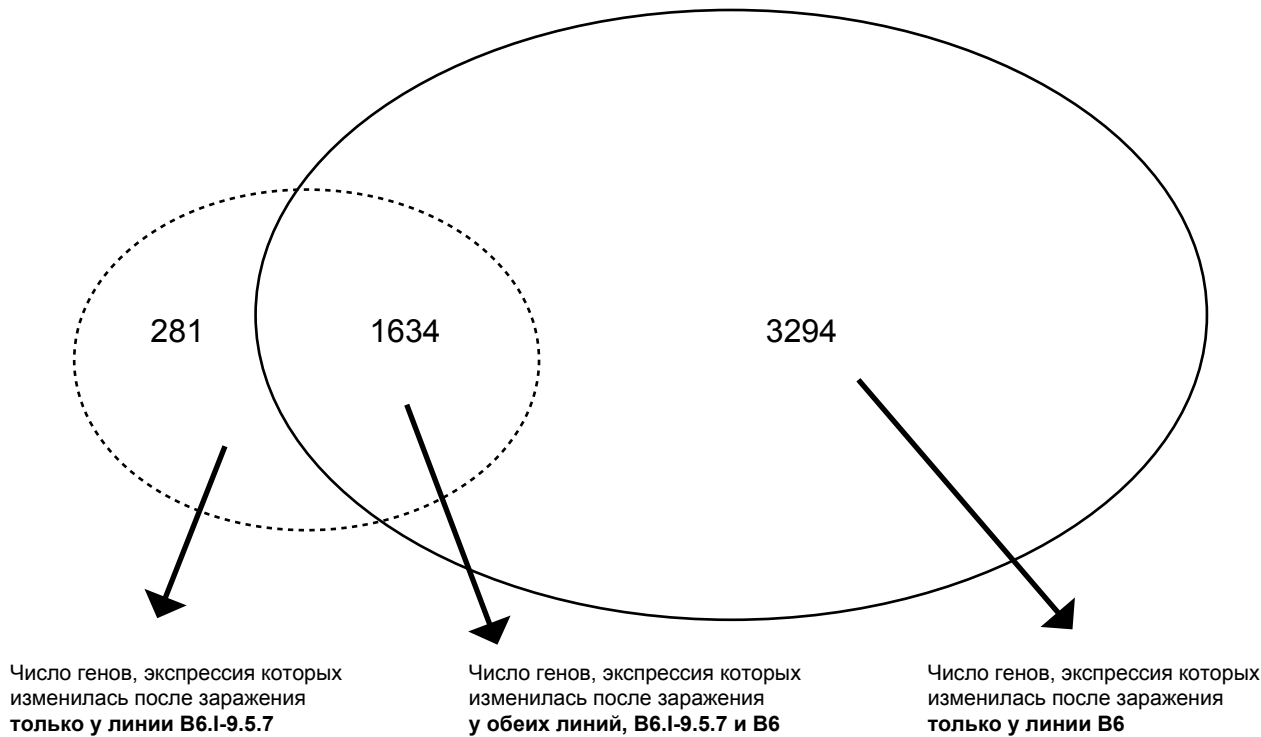


Рис. Количественная оценка генов, достоверно изменивших экспрессию в легочной ткани после заражения ($p < 0,001$)

Таблица 2

Кластеризация генов по метаболическим путям с помощью программы DAVID*

Название функционального кластера	Количество генов	Гены, объединенные в данный функциональный кластер	p-Value
Иммунный ответ	24	Cd180 Ccl5 Ccr5 Cxcl13 C1qc C1qa C1qb C3 Cfp Ctl4 LOC641240 Inpp5d Lst1 Lat2 Ly86 Lcp1 C1s LOC100046930 Cx3cr1 Gbp1 Slc11a1 Ticam2 Tnfaip812 Lime1	1.1E-8
Клеточный цикл	24	E2f2 Mad2l1 Gas2l3 Prc1 Ppp1ca Ccnb1 Ccnb1 Plk1 Nusap1 H2afx Ikzf1 Anln Mki67 Aurka Aurkb Birc5 Bub1b Cdc20 Cdc2a Cdc8 Ccng1 Cdkn3 Mcm6 Nde1	1.2E-6
Врожденный иммунитет	19	Cd180 Ccl5 Ccr5 Cxcl13 Ctl1 C1qc C1qa C1qb C3 Cfp Hif1a Ly86 Pld1 C1s LOC100046930 Slc11a1 Ticam2 Tnfrsf4 Tnfaip812	7.8E-6
Лизосома	12	Gm2a Naga 5430435G22Rik Acp2 Ctsz Gusb Hpse Lgmn Man2b1 Ppt1 Pla2g15 Slc11a1	2.2E-5
Активация лейкоцитов	4	Lat2 Lcp1 Cx3cr1 Slc11a1	6.1E-3
Цитоскелет	38	Fgd2 Gtse1 H2afx Ikzf1 Lasp1 Rassf5 Sh3kbp1 Was Apbb1ip Anln Mki67 Aurka Aurkb Birc5 Bloc1s2 Bub1b Cdc2a Cenpa Cenpl Cotl1 Hist1h2ai, Hist1h2ag, Hist1h2an, Hist1h2ao, Hist1h2ad, Hist1h2ah Hist1h2af Hist1h2ak Kif22 Kif23 Lcp1 Nde1 Nusap1 Hmgb2 Ccnb1 Pstpip	8.9E-3
Т-клеточная дифференциация	8	Cd3e Cd3g Ikzf1 Sox4 Rasgrp1 Ctl4 Ptpn22 Zap70	1.3E-2
Хемокиновый сигнальный путь	10	Rac2 Was Arrb2 Ccl5 Ccr5 Cxcl13 Cxcl16 Gng10 Plcb2 Cx3cr1	2.2E-3
Апоптоз	12	E2f2 Htatip2 Rassf5 Sh3kbp1 Birc5 Bub1b Dnase1l3 Inpp5d Lst1 Mfsd10 Ppt1 Tnfrsf18	2.5E-2
Липидный обмен	6	GM2 ganglioside activator protein acyl-Coenzyme A oxidase 3, pristanoyl palmitoyl-protein thioesterase 1 phospholipase C, beta 2 phospholipase D family, member 4 phospholipase D1	2.3E-2
Лимфоцитарный иммунный ответ	7	CD3 antigen, epsilon polypeptide IKAROS family zinc finger 1 inositol polyphosphate-5-phosphatase D leukocyte specific transcript 1 lymphocyte-activation gene 3 tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4 zeta-chain (TCR) associated protein kinases	8.0E-3
Внутриклеточный транспорт	5	Lst1 Lcp1 Panx1 Slc26a4 Tnfrsf4	2.3E-2
ГТРАЗный сигнальный путь (RAS)	13	Iqgap2 Rasgrp1 Rac2 5430435G22Rik Dok1 Dok2 Dok3 Rgs1 Psd4 Was Tbc1d13 Gmip Fgd2	9.3E-2
Цитокиновая продукция	7	Cd3e Inpp5d Lag3 Panx1 Slc11a1 Ticam2 Tnfrsf4	6.8E-3

Примечание: * – в данной системе анализа значения p достоверны при $p = 2E-1$ и меньше.

Выявленный большой набор генов, по-разному меняющих экспрессию у резистентных и чувствительных животных на ранних фазах туберкулезной инфекции, может быть использован в качестве своеобразного вектора для последующего детального анализа механизмов патогенеза и контроля популяции возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротецкая М. В., Авербах М. М., Апт А. С., Логунова Н. Н. Локус комплекса H2, участвующий в контроле туберкулезной инфекции, локализуемый в области генов класса II // Туб. – 2013. – № 10. – С. 51-56.
2. Huang da W., Sherman B. T., Lempicki R. A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources // Nat. Protoc. – 2009 – Vol. 4. – P. 44-57.
3. Lavebratt C., Apt A. S., Nikonenko B. V. et al. Severity of tuberculosis in mice is linked to distal chromosome 3 and proximal chromosome 9 // J. Inf. Dis. – 1999. – Vol. 180 – P. 150-155.
4. Logunova N. N., Korotetskaya M. V., Polshakov V. I. et al. The QTL within the H2 complex involved in the control of tuberculosis infection in mice is the classical Class II H2-Ab1 gene // PLoS Genetics. – 2015, submitted.
5. Pan H., Yan B. S., Rojas M. et al. Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis // Nature. – 2005. – Vol. 434. – P. 767-772.
6. Radaeva T. V., Kondratieva E. V., Sosunov V. V. et al. A human-like TB in genetically susceptible mice followed by the true dormancy in a Cornell-like model // Tuberculosis (Edinb.) – 2008. – Vol. 88. – P. 576-585.
7. Sanchez F., Radaeva T. V., Nikonenko B. V. et al. Multigenic control of disease severity after *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71. – P. 126-131.
8. Schurr E., Kramnik I. Genetic control of hosts Susceptibility to tuberculosis. In: Handbook of tuberculosis: Immunology and cell biology / Eds. Kaufmann S. H. E., Britton W. J. Weinheim: WILEY-VCH Verlag. – 2008. – P. 295-336.
9. Yan B. S., Kirby A., Shebzukhov Y. V. et al. Genetic architecture of tuberculosis resistance in a mouse model of infection // Genes Immun. – 2006. – Vol. 7. – P. 201-210.

REFERENCES

1. Korotetskaya M.V., Averbakh M.M., Apt A.S., Logunova N.N. Locus of *H2* complex involved into tuberculous infection control, localized in the part of class II genes. *Tub.*, 2013, no. 10, pp. 51-56. (In Russ.)
2. Huang da W., Sherman B.T., Lempicki R.A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat. Protoc.*, 2009, vol. 4, pp. 44-57.
3. Lavebratt C., Apt A.S., Nikonenko B.V. et al. Severity of tuberculosis in mice is linked to distal chromosome 3 and proximal chromosome 9. *J. Inf. Dis.*, 1999, vol. 180, pp. 150-155.
4. Logunova N.N., Korotetskaya M.V., Polshakov V.I. et al. The QTL within the *H2* complex involved in the control of tuberculosis infection in mice is the classical Class II *H2-Ab1* gene. *PLoS Genetics*, 2015, submitted.
5. Pan H., Yan B.S., Rojas M. et al. *Ipr1* gene mediates innate immunity to tuberculosis / *Nature*. 2005, vol. 434, pp. 767-772.
6. Radaeva T.V., Kondratieva E.V., Sosunov V.V. et al. A human-like TB in genetically susceptible mice followed by the true dormancy in a Cornell-like model. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, vol. 88, pp. 576-585.
7. Sanchez F., Radaeva T.V., Nikonenko B.V. et al. Multigenic control of disease severity after *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, pp. 126-131.
8. Schurr E., Kramnik I. Genetic control of hosts Susceptibility to tuberculosis. In: Handbook of tuberculosis: Immunology and cell biology. Eds. Kaufmann S.H.E., Britton W.J. Weinheim: WILEY-VCH Verlag. 2008, pp. 295-336.
9. Yan B.S., Kirby A., Shebzukhov Y.V. et al. Genetic architecture of tuberculosis resistance in a mouse model of infection. *Genes Immun.*, 2006, vol. 7, pp. 201-210.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Логунова Надежда Николаевна

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
лаборатории иммуногенетики.

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

E-mail: nadezda2004@yahoo.com

Поступила 24.06.2015

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ФС-1 В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

М. Е. КУЛМАНОВ¹, Б. Ф. КЕРИМЖАНОВА¹, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА², И. В. БОЧАРОВА², Л. Н. ЛЕПЕХА², А. И. ИЛЬИН¹

EFFICIENCY OF THE NEW MEDICATION OF FS-1 IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

M. E. KULMANOV¹, B. F. KERIMZHANOVA¹, L. N. CHERNOUSOVA², I. V. BOCHAROVA², L. N. LEPEKHA², A. I. ILIN¹

¹АО «Научный центр противоиных препаратов», г. Алматы, Республика Казахстан

²Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, г. Москва

¹Research Center of Anti-Infectious Medications, Almaty, Kazakhstan Republic

²Central Tuberculosis Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, RF

В исследованиях *in vitro* установлен противотуберкулезный эффект лекарственного средства ФС-1 как в отношении чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, так и штамма *M. tuberculosis* MS-115 с множественной лекарственной устойчивостью.

Проведенные *in vivo* исследования на морских свинках, зараженных патогенной культурой туберкулеза человеческого вида (штамм H37Rv), показали, что ФС-1 оказывает выраженное противовоспалительное действие на течение экспериментального туберкулеза.

Ключевые слова: лекарственное средство ФС-1, противотуберкулезная активность, экспериментальный туберкулез.

In vitro studies have proved the anti-tuberculosis effect of FS-1 medication both against susceptible strain of *M. tuberculosis* H37Rv, and the strain of *M. tuberculosis* MS-115 with multiple drug resistance.

Conducted *in vivo* studies on guinea pigs infected with the pathogenic culture of human tuberculosis (strain of H37Rv), have shown that FS-1 provides expressed anti-inflammatory action on the course of experimental tuberculosis.

Key words: FS-1 medication, anti-tuberculosis action, experimental tuberculosis.

Выдающееся достижение XX в. – открытие стрептомицина (первого эффективного средства воздействия на возбудителя туберкулеза) – положило начало высокоэффективной противотуберкулезной химиотерапии [1]. Однако микобактерии туберкулеза (МБТ) использовали все ресурсы своего генома для повышения вирулентности, изменения антигенной структуры, а также распространения в своих популяциях лекарственно-устойчивых и мультирезистентных форм [2]. И в настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), наблюдается самая большая за всю историю человечества пандемия туберкулеза [3].

Одной из основных причин увеличения числа больных туберкулезом является широкое распространение возбудителя, устойчивого к противотуберкулезным препаратам. Наиболее опасными в клиническом и эпидемическом плане являются штаммы с полирезистентностью к противотуберкулезным препаратам.

Распространенность мультирезистентных (особая категория полирезистентных штаммов, характеризующаяся обязательной устойчивостью одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим препаратам) форм в среднем среди новых случаев туберкулеза в регионе составила 15 и 47,1% среди ранее леченных случаев. Среди случаев туберкулеза с множественной лекар-

ственной устойчивостью (МЛУ) было выявлено 9,1% случаев туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [4]. В Казахстане выявлены высокие показатели лабораторно подтвержденных случаев МЛУ-ТБ среди новых зарегистрированных случаев – 1 864, или 13,68%, а среди ранее леченных – 5 744, или 72,76% [5].

С 2007 г. отмечалось постепенное снижение показателя успешного лечения впервые выявленных и ранее леченных больных, который сократился до 66,1 и 46,5% соответственно. Снижение показателя успешного лечения связано главным образом с бременем МЛУ-ТБ. Расчетное число смертности от туберкулеза в 91-99% случаев связано с МЛУ МБТ.

Успех на пути к элиминации туберкулеза был оценен ВОЗ по нескольким показателям. Один из которых – наличие стратегии для внедрения и реализации новых средств борьбы с туберкулезом. Только 7 из 24 стран сообщили о наличии такой стратегии [4].

В число таких стран может войти и Казахстан. Основным стратегическим направлением деятельности Научного центра является разработка новых противоиных препаратов, положенная в основу государственной программы, утвержденной постановлением Правительства РК. В Научном центре противоиных препаратов разработано новое лекарственное средство

ФС-1 для лечения инфекционных заболеваний бактериальной природы [5-7].

Работа посвящена изложению материалов по изучению противотуберкулезной активности нового лекарственного средства ФС-1 и его терапевтической эффективности на модели экспериментального туберкулеза у морских свинок, вызванного микобактериями человеческого вида.

Материалы и методы

Объектом исследования служило лекарственное средство ФС-1.

Референтное вещество: противотуберкулезный препарат 1-го ряда – изониазид – чистая субстанция, Sigma.

В работе использовали чувствительный к противотуберкулезным препаратам музейный штамм *M. tuberculosis* H37Rv и штамм с МЛУ *M. tuberculosis* MS-115. Данный штамм проявляет устойчивость к препаратам 1-го ряда: рифампицину, изониазиду, стрептомицину, этамбутолу и пипразинамиду. Штаммы получены из музейной коллекции культур Центрального научно-исследовательского института туберкулеза Российской академии медицинских наук.

Для воспроизведения экспериментальной модели легочного туберкулеза было использовано 50 самок морских свинок-альбиносов массой 340-360 г, полученных из центрального питомника РАМН «Крюково». Животные ранее не использовались в экспериментах. Содержались в одинаковых условиях с однотипным пищевым рационом.

Изучение противотуберкулезной активности ФС-1 в опытах *in vitro* проводили на автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson) по динамике роста культур микобактерий в обогащенной жидкой среде Middlebrook 7H10 в присутствии исследуемых концентраций ФС-1 (3 380; 1 840; 1 500; 780; 390; 200; 125; 100 мкг/мл) по сравнению с ростом этих штаммов на среде, не содержащей препарат (отрицательный контроль), а также на среде, содержащей изониазид в концентрации 0,1 мкг/мл (критическая концентрация для определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* в жидкой среде Middlebrook 7H9). Исследование вели в трипликатах. Детекция роста культур микобактерий проводилась каждый час с помощью программного обеспечения Epicenter (Becton Dickinson). Для контроля специфичности роста культуры микобактерий осуществляли визуальный осмотр положительных пробирок (прозрачность среды, наличие на дне пробирки зернистости или облака культуры), микроскопию мокроты, окрашенной по Цилю – Нельсену, и ДНК-идентификацию (ПЦР на IS6110).

Математическую обработку результатов и графическое представление числовых экспериментальных данных выполняли с помощью стандартного пакета статистических программ Microsoft Office Excel.

Терапевтическую эффективность ФС-1 изучали в эксперименте *in vivo* на морских свинках, зараженных взвесью культур *M. tuberculosis* H37Rv. При этом использовали аэрогенный метод заражения в аэрозольной камере GlasCol в дозе 150 КОЕ МТБ на легкое.

По истечении 14 дней после заражения провели забой 5 животных с целью подтверждения течения туберкулезного процесса. Затем животные были разделены случайным образом на 4 опытные группы по 10 морских свинок в каждой. Животные 1-й группы лечения не получали (группа отрицательного контроля). Животным 2-й группы вводили изониазид (группа положительного контроля). Животные 3-й группы получали исследуемый препарат ФС-1. Животные 4-й группы получали лечение ФС-1 в сочетании с изониазидом. Животные 5-й группы в количестве 5 голов были интактными. Лечение животных опытных групп (2, 3, 4-й) начали на 15-й день после заражения.

Препараты вводили внутривентрикулярно (*per os*) ежедневно, кроме выходных, в течение 2 мес., т. е. животные всего получали препараты в течение 44 дней. В группе животных, получавших комбинированное лечение, – ФС-1 с изониазидом, последний вводили животным через 30 мин после дачи ФС-1. Через 1 мес. после инфицирования в каждой группе вывели из эксперимента по 1 морской свинке для макроскопического анализа процесса инфицирования и лечения. Через 2,5 мес. после начала эксперимента все животные 5 групп были подвергнуты эвтаназии и патолого-анатомическому вскрытию.

Патолого-анатомические исследования органов морских свинок проводили путем визуального послеубойного осмотра. Для гистологических исследований кусочки легкого экспериментальных животных фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Высушенные после фиксации кусочки отмывали в проточной воде, затем производили заливку в парафин. При помощи микротомы получали срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Для определения количества микобактерий в легких зараженных животных орган гомогенизировали в 20 мл физиологического раствора, готовили серию десятикратных разведений исходной суспензии в физиологическом растворе и 50 мкл каждого разведения помещали на чашку Петри, покрытую агаром Дюбо. Инкубацию посевов осуществляли 18-20 дней при $37 \pm 1^\circ\text{C}$, после чего подсчитывали число колоний на чашке и определяли количество КОЕ микобактерий в легких.

Критериями оценки действия препарата на туберкулезное воспаление были пораженность внутренних органов, высеваемость МБТ из легких и их гистологическая картина.

Исследования проведены на базе лаборатории микробиологии Центрального научно-исследова-

тельского института туберкулеза Российской академии медицинских наук.

Результаты исследования

Антибактериальное действие препарата ФС-1 изучали по динамике роста культур микобактерий штаммов *M. tuberculosis* H37Rv, *M. tuberculosis* MS-115 в обогащенной жидкой среде Middlebrook 7H10 в присутствии исследуемых концентраций ФС-1 в течение 42 дней. Результаты исследования противотуберкулезной активности ФС-1 представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что препарат ФС-1 проявляет противотуберкулезную активность в отношении музейного чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, подавляя размножение микобактерий в концентрациях от 3 380 до 390 мкг/мл включительно. В этих же концентрациях исследуемый препарат ФС-1 проявляет бактерицидную активность и в отношении штамма с МЛУ *M. tuberculosis* MS-115, тогда как изониазид не подавляет роста данной культуры.

На рис. 1 представлена кривая роста культуры *M. tuberculosis* H37Rv, полученная на Bactec MGIT 960. Установлено, что на протяжении всего срока регистрации (42 сут) наблюдалось полное подавление размножения микобактерий в концентрациях от 3 380 до 390 мкг/мл включительно. В остальных тестируемых концентрациях рост

культуры начинался с 5,71 до 5,96 сут, на плато кривая роста выходила с 11,54 до 11,87 сут.

В контроле без препарата *M. tuberculosis* H37Rv, экспонировавшаяся со средой, дала рост на 6-е сут. Кривая роста имела классический сигмоидный вид и состояла из трех фаз – фаза скрытого роста (до 6 сут), экспоненциальной (фаза активного деления клеток микобактерий) – с 6 по 12,33 сут и стационарной фазы, когда количество клеток в культуре не увеличивалось – с 12,33 сут до даты окончания эксперимента.

Культивирование *M. tuberculosis* H37Rv на среде с контрольным препаратом изониазидом 0,1 мкг/мл показало, что изониазид подавлял деление клеток микобактерий на протяжении всего срока эксперимента.

Для наглядности результаты исследования бактерицидной активности ФС-1 в отношении *M. tuberculosis* H37Rv приведены в табл. 2.

На рис. 2 представлена кривая роста культуры *M. tuberculosis* MS-115 с МЛУ, полученная с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT 960. Установлено полное подавление размножения микобактерий *M. tuberculosis* MS-115 в концентрациях от 3 380 до 390 мкг/мл на протяжении всего срока регистрации.

В остальных тестируемых концентрациях рост культуры *M. tuberculosis* MS-115 начинался с 6,38 до 6,83 сут, на плато кривая роста выходила с 12,46 до 13,04 сут.

Культура *M. tuberculosis* MS-115, экспонировавшаяся со средой без добавления препаратов, дала рост на 6,5 сут. Кривая роста имела классический сигмоидный вид и состояла из трех фаз – фаза скрытого роста (до 6,5 сут), экспоненциальной (лог-фаза, или фаза активного деления клеток микобактерий) – с 6,5 по 12,96 сут и стационарной фазы, когда количество клеток в культуре не увеличивалось, – с 12,96 сут до даты окончания эксперимента.

Культивирование МЛУ-штамма *M. tuberculosis* MS-115 на среде с контрольным препаратом изониазидом 0,1 мкг/мл показало, что изониазид не подавлял деление микобактерий и рост культуры начинался на 6,42 сут. Начало выхода на плато фиксировалось на 12,71 сут.

Полученные в экспериментах результаты исследования представлены в табл. 3.

Таким образом, изучение противотуберкулезной активности ФС-1 по данным культивирования штаммов МБТ в автоматизированной системе Bactec

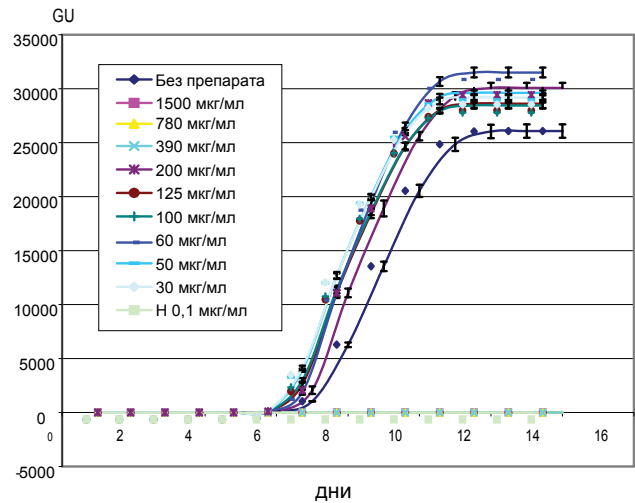


Рис. 1. Кривая роста *M. tuberculosis* H37Rv на Bactec MGIT 960 (контрольные и тестируемые образцы)
Примечание: GU – ростовые единицы, Н – изониазид

Таблица 1

Противотуберкулезная активность ФС-1

Штамм	Концентрация ФС-1, мкг/мл								Изониазид 0,1 мкг/мл	NC
	3 380	1 840	1 500	780	390	200	125	100		
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
<i>M. tuberculosis</i> MS-115	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

Примечание: «NC» – отрицательный контроль, «+» наличие роста, «-» отсутствие роста

Анализ результатов исследований бактерицидной активности ФС-1 в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv

Препарат – концентрация, мкг/мл	Начало роста, сут	Начало плато, сут	Продолжительность фазы активного деления, сут
Без препарата	6,00	12,33	6,33
Изониазид – 0,1			Нет роста
ФС-1 – 3380			Нет роста
ФС-1 – 1840			Нет роста
ФС-1 – 1500			Нет роста
ФС-1 – 780			Нет роста
ФС-1 – 390			Нет роста
ФС-1 – 200	5,96	11,83	5,87
ФС-1 – 125	5,92	11,75	5,83
ФС-1 – 100	5,88	11,67	5,79
ФС-1 – 60	5,88	11,83	5,95
ФС-1 – 50	5,75	11,58	5,83
ФС-1 – 30	5,71	11,54	5,83

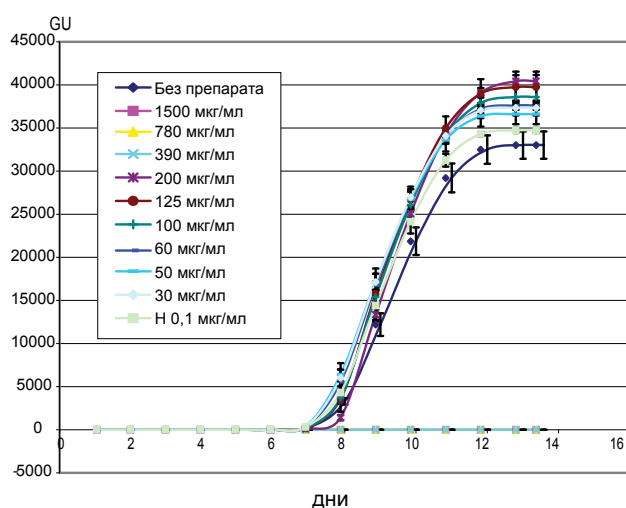


Рис. 2. Кривая роста *M. tuberculosis* MS-115 на Bactec MGIT 960 (контрольные и тестируемые образцы)
Примечание: GU – ростовые единицы, Н – изониазид

MGIT 960 показало, что новое лекарственное средство ФС-1 обладает выраженной бактерицидной активностью в равной степени как в отношении чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, так и в отношении МЛУ *M. tuberculosis* MS-115 в концентрациях от 3380 до 390 мкг/мл на протяжении всего срока исследования (42 сут). При этом в контрольных пробирках с изониазидом наличие роста культур *M. tuberculosis* MS-115 фиксировалось с 6-х сут.

Терапевтическую эффективность применения препарата ФС-1 изучали на модели экспериментального туберкулеза в организме морских свинок, вызванного путем аэрогенного заражения микобактериями штамма *M. tuberculosis* H37Rv. Эффективность лечения определяли по следующим критериям: пораженности внутренних органов, высеваемости МБТ из патологического материала и гистологических исследований срезов последних.

Лечение животных опытных групп (2, 3, 4-й) начали на 15-й день после заражения. Препараты вводили перорально, предварительно растворив их в воде. Животным 4-й группы изониазид вводили через 30 мин после введения ФС-1.

Через 1 мес. после инфицирования провели диагностический забой морских свинок из каждой экспериментальной группы для контроля процесса заражения и лечения. Данные представлены на рис. 3-6. При этом у животного контрольной группы (рис. 4) на вскрытии установлено поражение всех долей легких с множественными выпуклыми сероватыми узелками различных размеров, в отдельных местах сливающихся между собой, которые занимают больше половины поверхности легкого. Данный орган увеличен в объеме. Единичные мелкие сероватые очажки отмечены в печени и селезенке с увеличением органов в объеме с несколько притупленными краями. В то же время у животного, получавшего лечение ФС-1, легкое не увеличено в объеме, края долей непритупленные, хотя отмечены единичные мелкие, прозрачные, невыпуклые очажки, как показано на рис. 5. Следует отметить, что печень и селезенка у данной морской свинки тоже не увеличены, без видимых изменений.

У животного, получавшего лечение изониазидом совместно с ФС-1, отмечено, что органы (легкое, печень и селезенка) не увеличены в объеме, паренхима органов мягкая. Видимые очаги туберкулезного поражения отсутствуют, как показано на рис. 6.

Через 2 мес. после начала лечения животных всех групп выводили из эксперимента с помощью глубокого наркоза, используя тиопентал натрия, для патолого-анатомических, микробиологических и гистологических исследований внутренних органов.

Согласно данным табл. 4, количество высеваемых микобактерий из ткани легкого контрольной группы морских свинок было почти в 100 раз больше,

Таблица 3

Анализ результатов исследований бактерицидной активности ФС-1 в отношении штамма *M. tuberculosis* MS-115

Препарат – концентрация, мкг/мл	Начало роста, сут	Начало плато, сут	Продолжительность фазы активного деления, сут
Без препарата	6,5	12,96	6,46
Изониазид 0,1	6,42	12,71	6,29
ФС-1 – 3380	Нет роста		
ФС-1 – 1840	Нет роста		
ФС-1 – 1500	Нет роста		
ФС-1 – 780	Нет роста		
ФС-1 – 390	Нет роста		
ФС-1 – 200	6,83	13,04	6,21
ФС-1 – 125	6,63	12,79	6,16
ФС-1 – 100	6,63	12,79	6,16
ФС-1 – 60	6,46	12,58	6,12
ФС-1 – 50	6,38	12,46	6,08
ФС-1 – 30	6,42	12,54	6,12

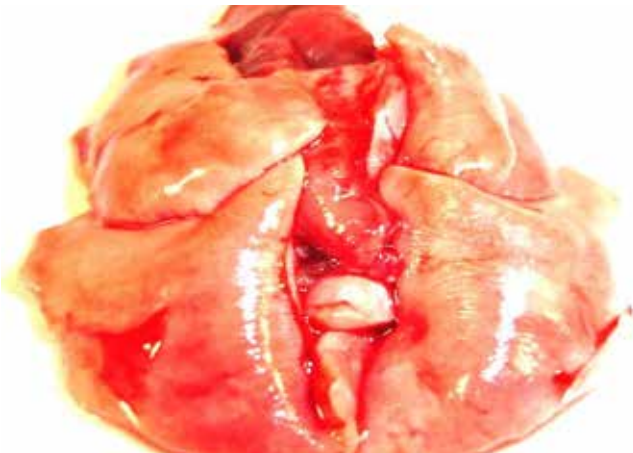


Рис. 3. Легкое морской свинки интактной группы



Рис. 4. Легкое, печень и селезенка морской свинки контрольной группы через месяц после заражения

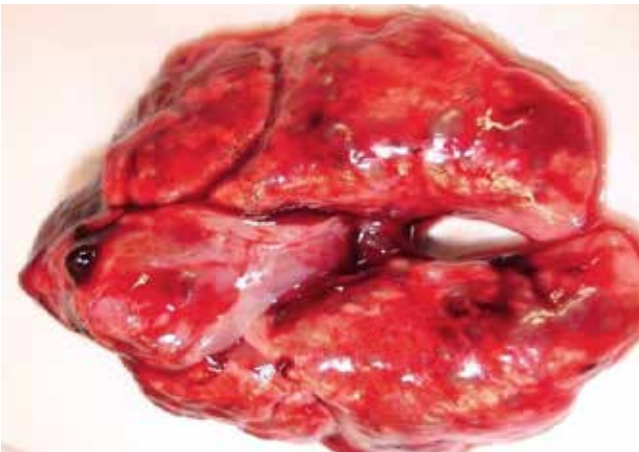


Рис. 5. Легкое морской свинки из группы, получавшей монотерапию ФС-1, через месяц после заражения (22 введения препарата)

чем у животных, получавших монотерапию ФС-1. У животных, получавших изониазид и изониазид совместно с ФС-1, количество высеваемых мико-



Рис. 6. Легкое, печень и селезенка морской свинки, получавшей лечение изониазидом и ФС-1 в течение месяца (22 введения препаратов)

бактерий в легком обнаружено на 5 порядков меньше. Количество КОЕ микобактерий у животных, получавших совместную терапию изониазидом

Таблица 4

Число высеваемых КОЕ *M. tuberculosis* H₃₇Rv из легких морских свинок через 2 мес. после заражения в дозе 150 КОЕ на легкое

Группа животных	КОЕ на легкое (М ± m)
Контрольные животные	$(8,50 \pm 0,22) \times 10^9$
Животные, получавшие ФС-1	$(3,40 \pm 0,74) \times 10^7$
Животные, получавшие изониазид	$(5,40 \pm 0,54) \times 10^4$
Животные, получавшие изониазид + ФС-1	$(1,40 \pm 0,81) \times 10^4$

и ФС-1, было в 5 раз меньше, нежели в группе, получавшей только изониазид. Наглядно, результаты представлены на рис. 7.

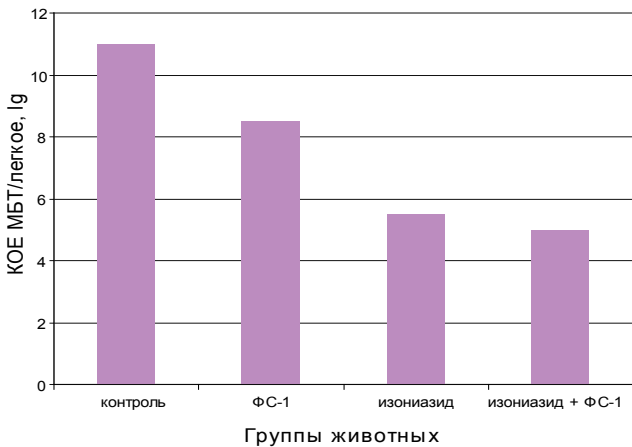


Рис. 7. Сравнительные значения количества КОЕ МБТ в легких инфицированных морских свинок через 2 мес. после начала лечения

В результате проведенных гистологических исследований установлено, что у морских свинок контрольной группы через 2,5 мес. после аэрогенного заражения в легких имеются множественные очаги казеозного некроза разных размеров, окруженные специфической грануляционной тканью, ограниченной по периферии тонкой фиброзной капсулой (рис. 8). Очаги отличаются по величине и располагаются преимущественно периброн-

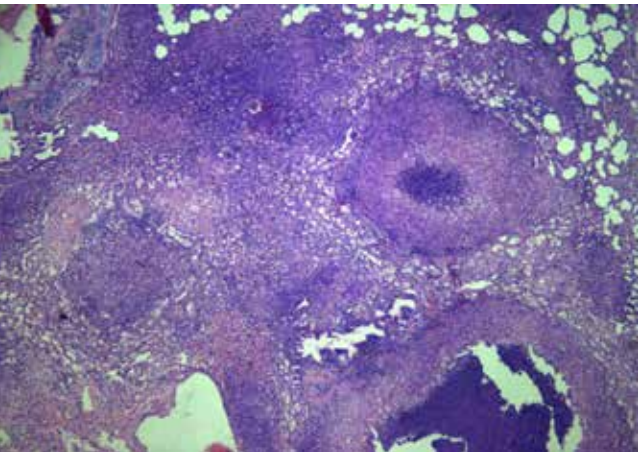


Рис. 8. Участок легкого морской свинки контрольной группы с очагами казеозного некроза через 2 мес. после аэрогенного заражения

хиально. Стенки бронхов всех генераций утолщены за счет отека, инфильтрации клеточными элементами воспаления; просветы сужены, содержат клетки слущенного эпителия и нейтрофильные лейкоциты (НЛ). Помимо характерных для туберкулезного воспаления очагов казеоза, в легких нелеченных животных имеются обширные, сливающиеся между собой клеточные инфильтраты со значительным количеством НЛ. Они окружают очаги казеоза или располагаются самостоятельно, главным образом периваскулярно и значительно реже – перибронхиально. В составе инфильтратов определяются плотные скопления лимфоцитов; кроме того, имеются отдельно лежащие лимфонодулы. Помимо отмеченных изменений, обращают внимание участки внутриальвеолярного отека, кровоизлияния, зоны дистелектаза. Легочная ткань у таких животных сохраняет воздушность не более чем на 30-35% площади среза. Межальвеолярные перегородки значительно утолщены за счет кровенаполнения, отека, обширной инфильтрации моно- и полинуклеарами. Кровеносные сосуды с признаками стаза, в просветах определяются НЛ.

У зараженных морских свинок (3-й группы), получавших монотерапию ФС-1, гистологическими исследованиями установлено наличие единичных плотных казеозных очагов малых размеров (рис. 9). Более того, в отличие от контрольной группы, на срезах в легких у морских свинок данной группы заметно сокращена площадь инфильтративных изменений, благодаря чему участки воздушной паренхимы составляют до 50-60% площади среза. Определяются небольшие клеточные инфильтраты, содержащие НЛ. Вокруг бронхов формируется рыхлая соединительная ткань, много лимфонодулей. В меньшей степени, чем в группе у контрольных животных, утолщены межальвеолярные перегородки.

У инфицированных животных, получавших изониазид в течение эксперимента, в легких очаги казеоза или другие признаки туберкулезного воспаления не выявлены, легочная паренхима имеет наиболее близкое к норме гистологическое строение (рис. 10), сохраняет воздушность до 90-95% площади среза. Небольшие периваскулярные или перибронхиальные рыхлые инфильтраты с преобладанием мононуклеаров, небольшим числом НЛ, без микронекрозов, сохраняются у отдельных животных. Межальвеолярные перегородки несколько утолщены за счет умеренной инфильтрации

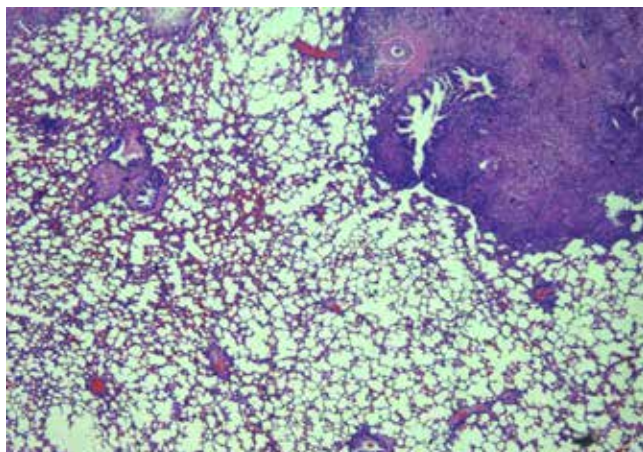


Рис. 9. Участок легкого зараженной морской свинки, получавшей терапию препаратом ФС-1 в течение 2 мес. (44 введения препарата)

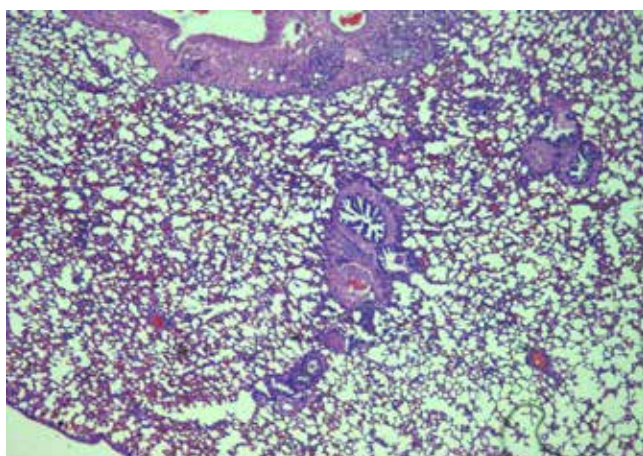


Рис. 10. Участок легкого инфицированных морских свинок, получавших изониазид в течение 2 мес. (44 введения препарата)

мононуклеарами с примесью НЛ. Кровенаполнение менее выражено, чем в других группах.

У инфицированных морских свинок, получавших комплексную терапию ФС-1 и изониазидом, гистологическое строение паренхиматозных органов нормальное (рис. 11). Признаки туберкулезного воспаления не выявлены. Так, легочная паренхима имеет нормальное гистологическое строение, сохраняет воздушность до 90-95% площади среза. У отдельных животных межальвеолярные перегородки полнокровны, инфильтрированы мононуклеарами, среди которых определяются единичные эозинофильные лейкоциты. Имеются небольшие участки кровоизлияний. В печени и селезенке макрофагальные элементы образуют заметные периваскулярные скопления, в составе которых определяются клетки крови.

Таким образом, проведенные *in vivo* исследования показали, что через 2,5 мес. в организме аэрогенно зараженных контрольных животных за счет микобактериальной диссеминации развился прогрессирующий туберкулезный процесс во всех паренхиматозных органах.

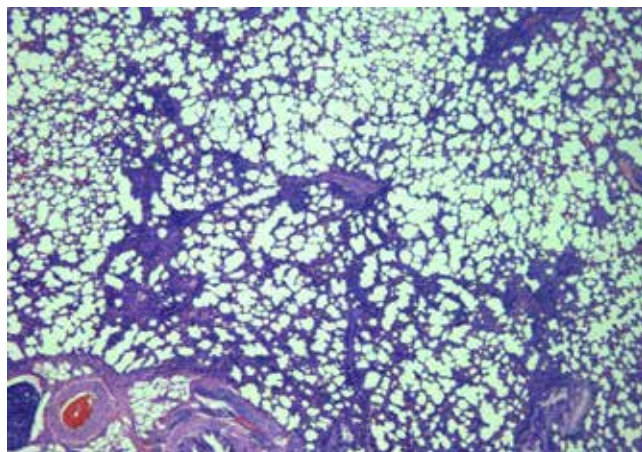


Рис. 11. Участок легкого инфицированных морских свинок, получавших совместную терапию изониазидом и ФС-1 в течение 2 месяцев (44 введения препаратов)

У животных, получавших новый препарат ФС-1 в течение чуть более 40 дней *per os*, установлена выраженная терапевтическая эффективность. Данный препарат препятствует развитию туберкулезного воспаления в паренхиматозных органах и способствует восстановлению их функции, повышая воздушность легочной паренхимы более чем в 2 раза.

В сочетании с изониазидом лекарственный препарат ФС-1 сохраняет свое действие и при этом вызывает более заметное, чем при монотерапии, повышение проницаемости микроциркуляторного русла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коровкин В. С. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Мед. новости. – 2003. – № 9. – С. 8-13.
2. Прозоров А. А., Федорова И. А., Беккер О. Б. и др. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 8. – С. 885-908.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization. – 2013. – 289 p.

REFERENCES

1. Korovkin V.S. Molecular basics of drug resistance in tuberculous mycobacteria. *Med. Novosti*. 2003, no. 9, pp. 8-13. (In Russ.)
2. Prozorov A.A., Fedorova I.A., Bekker O.B. et al. Virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis*: genetic monitoring, new concepts. *Genetika*, 2014, vol. 50, no. 8, pp. 885-908. (In Russ.)
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013, World Health Organization. 2013, 289 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кулманов Мурат Есенгалиевич

АО «Научный центр противомикробных препаратов»,
доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК.

050060, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 75А.

Тел./факс: 8 (727) 266-52-29; 8 (727) 266-38-78.

E-mail: kb19@mail.ru

Поступила 13.07.2015

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ CD4⁺CD27^{hi} И CD4⁺CD27^{lo} С МАКРОФАГАМИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЫШЕЙ*

Г. С. ШЕПЕЛЬКОВА, К. Б. МАЙОРОВ, В. В. ЕВСТИФЕЕВ, А. С. АПТ

INTERACTION OF T-LYMPHOCYTES OF CD4⁺CD27^{hi} AND CD4⁺CD27^{lo} WITH MACROPHAGES IN TUBERCULOUS INFECTION IN MICE

G. S. SYPELKOVA, K. B. MAYOROV, V. V. EVSTIFEEV, A. S. APT

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

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

Защитный иммунный ответ при туберкулезе в значительной степени определяется способностью активированных легочных макрофагов хозяина подавлять рост микобактерий. Активация макрофагов происходит под действием цитокинов и других медиаторов воспаления, в частности IFN-γ и TNF-α, секретируемых Т-лимфоцитами. Существуют две разные популяции эффекторных лимфоцитов CD4⁺CD62L^{lo}CD44^{hi}, одна из которых имеет поверхностный фенотип CD27^{hi}, а другая CD27^{lo}. Ранее на модели экспериментальной туберкулезной инфекции было показано, что эти типы клеток различаются по жизнеспособности и по способности продуцировать воспалительные цитокины IFN-γ и TNF-α. Исследовали влияние этих клеток на бактериостатическую активность макрофагов. Показано, что Т-лимфоциты CD27^{lo} намного эффективнее активируют макрофаги и сильнее стимулируют образование активных форм азота. Активирующее действие эффекторов CD27^{lo} наблюдалось даже при соотношении макрофагов к Т-клеткам = 625 : 1. При таком соотношении активные формы азота уже не обнаруживались, что дало возможность предположить наличие второго, нитрит-независимого механизма активации.

Ключевые слова: туберкулез, макрофаги, интерферон-γ, Th-1.

Greatly the protective immune response in tuberculosis is defined by the ability of activated pulmonary macrophages of the host to suppress the mycobacterial growth. Macrophages are activated by the action of cytokines and other inflammatory mediators, in particular IFN-γ and TNF-α, secreted by T-lymphocytes. There are two different populations of effector lymphocytes of CD4⁺CD62L^{lo}CD44^{hi}, one of them has the surface phenotype of CD27^{hi}, and the other – CD27^{lo}. Early the experimental model of tuberculous infection has shown that these types of cells have different vitality and abilities to produce inflammatory cytokines of IFN-γ and TNF-α. The effect of these cells on bacteriostatic activity of macrophages has been studied. It has been shown that T-lymphocytes of CD27^{lo} are much more efficient activating macrophages and stronger promote formation of active nitrogen forms. Activating action of the effectors of CD27^{lo} was observed even when the ratio of macrophages and T-cells made 625 : 1. With this ratio the active nitrogen forms have not been detected thus one can conclude that there is one more nitrogen independent activation mechanism.

Key words: tuberculosis, macrophages, interferon-γ, Th-1.

Защита организма хозяина от бактериальной инфекции зависит от двух разных типов иммунного ответа – врожденного и адаптивного [5]. Механизмы, обеспечивающие два этих типа защиты, во многом различны, зависят от активности разных типов клеток и запускаются различными путями. Для бактерий с внутриклеточным типом паразитирования многоступенчатые, разнообразные механизмы защиты и патогенеза связаны с тканевыми макрофагами. Эти клетки, с одной стороны, предоставляют патогену нишу для выживания и размножения, а с другой – осуществляют защитные функции и элиминируют бактерии. Это в полной мере относится к такой инфекции, как туберкулез (ТБ). Макрофаги являются ключевыми участниками иммунного ответа, которые ингибируют репликацию микобактерий и отвечают за контроль развития патологии, поддерживая баланс в зоне воспаления (гранулемы). Подавлять рост микобактерий способны только активированные макрофаги.

При ТБ активация макрофагов в основном происходит за счет действия цитокинов и других медиаторов воспаления, в частности IFN-γ и TNF-α [4].

Ранее в нашей лаборатории было показано, что популяция лимфоцитов-эффекторов CD4⁺CD44^{hi}CD62L^{lo}, инфильтрирующих легочную ткань при заражении мышей ТБ, состоит из двух основных субпопуляций, CD27^{hi} и CD27^{lo}, которые различаются по способности продуцировать IFN-γ и TNF-α [6, 7]. Известно, что дифференцировка лимфоцитов CD4 идет в направлении от лимфоцитов CD27^{hi} к лимфоцитам CD27^{lo}, и факторы, влияющие на дифференцировку CD27^{hi} → CD27^{lo}, хорошо изучены [2, 3, 11]. Выяснение относительной роли популяций CD27^{hi} и CD27^{lo} в противотуберкулезном иммунном ответе представляет большой интерес, поскольку может помочь разработать новые подходы к иммуномодуляции.

До настоящего времени оставалось неизвестным, отличаются ли лимфоциты CD27^{hi} и CD27^{lo}

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 13-04-01358.

по способности активировать макрофаги и стимулировать подавление роста микобактерий. Проведенные исследования позволили получить ответ на этот вопрос.

Материалы и методы

Животные. Исследования проводили на мышах линии C57BL/6 (B6), поддерживаемой в питомнике ФГБНУ «ЦНИИТ».

Микобактериальные культуры. В работе использовали микобактерии *M. tuberculosis* штамма H37Rv (Pasteur) из коллекции ФГБНУ «ЦНИИТ». Микобактерии растили в жидкой среде Дюбо (Difco) при 37°C в течение 3 нед., суспендировали в стерильном физиологическом растворе с добавлением 0,05% твина-20 и 0,1% БСА (Sigma, США), ресуспендировали и аликвотировали по 1 мл и хранили при -70°C. Для заражения мышей и постановки экспериментов *in vitro* получали культуры микобактерий, находящихся в фазе логарифмического роста [10]. С этой целью микобактерии размораживали и пассировали в жидкой среде Дюбо (Difco), содержащей 0,5% БСА (2 цикла по 7 дней), переводили в требуемую культуральную среду и фильтровали через фильтры с диаметром пор 5 мкм. Концентрацию микобактерий в полученном фильтрате определяли через 3 сут посредством подсчета микроколоний H37Rv в серийных разведениях фильтрата на агаре Дюбо. В течение этого времени исходную взвесь микобактерий хранили при +4°C [9]. Для индукции экспериментального ТБ мышам внутривенно вводили 10⁵ КОЕ/мышь *M. tuberculosis* H37Rv в 0,1 мл PBS в область ретро-орбитального синуса [1].

Получение суспензии перитонеальных макрофагов. Перитонеальные макрофаги выделяли из экссудата через 5 дней после внутрибрюшинной инъекции 3% пептона. Обогащение макрофагальных клеток осуществляли адгезией макрофагов на чашках Петри для культур клеток млекопитающих. Макрофаги переводили из монослоя в суспензию раствором Версена, как описано ранее [9].

Выделение высокоочищенных Т-лимфоцитов CD4⁺. Т-лимфоциты CD27^{hi} и CD27^{lo} получали из суспензии клеток селезенки мышей, зараженных вирулентными штаммом *M. tuberculosis* H37Rv. Выделение проводили методом негативной селекции с помощью сортировки в магнитном поле на бусах фирмы Miltenyi Biotec (Германия) в соответствии с рекомендацией фирмы-производителя [6]. Чистота выделения Т-лимфоцитов CD27^{high} и CD62L^{low}CD27^{high} составляла 98 и 95% соответственно.

Жизнеспособность микобактерий в смешанных культурах оценивали по избирательному включению последними 5,6-[³H]-урацила [9]. Продукцию NO⁻ макрофагами оценивали в супернатантах

культур клеток по концентрации одного из химически стабильных продуктов метаболизма азота – нитрит-аниона (NO₂⁻), измеренной с помощью цветовой реакции с реактивом Грисса.

Результаты исследования

Макрофаги перитонеального экссудата мышей линии B6 (5 × 10⁴ клеток/лунку) культивировали *in vitro* в присутствии *M. tuberculosis* и чистых популяций Т-лимфоцитов CD27^{lo} или CD27^{hi} в плоскостных 96-луночных культуральных планшетах. Соотношение микобактерия–макрофаг в культурах составляло от 1 : 1 до 5 : 1. Т-лимфоциты добавляли в культуру макрофагов в соотношении Т-лимфоцит : макрофаг от 1 : 1 до 1 : 625. Через 72 ч после начала культивирования клеток оценивали жизнеспособность микобактерий по избирательному включению последними [³H]-урацила и продукцию макрофагами NO (рис. 1). Активацию макрофагов под действием Т-лимфоцитов оценивали по степени подавления роста микобактерий в культурах, содержащих Т-лимфоциты, по сравнению с культурами, не содержащими Т-лимфоциты, и по увеличению продукции нитрит-аниона. В качестве положительного контроля использовали культуры зараженных макрофагов, к которым добавляли рекомбинантный IFN-γ.

Без дополнительной стимуляции макрофаги умеренно ограничивали рост микобактерий. Так, при соотношении микобактерия : макрофаг = 5 : 1 подавление роста составляло 30-35%. Добавление в культуру макрофагов высокой дозы рекомбинантного IFN-γ (100 ед/мл) вызывало существенное подавление роста микобактерий (до 80%). Подобно IFN-γ, добавление к макрофагам Т-лимфоцитов CD27^{lo} или CD27^{hi} вызывало активацию макрофагов

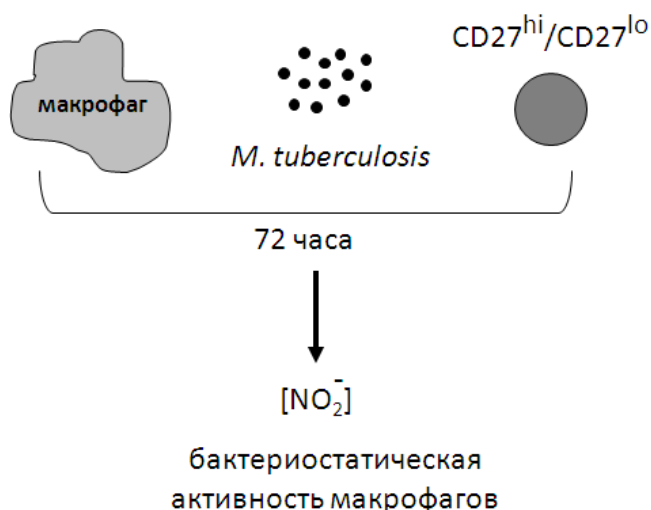


Рис. 1. Схема совместного культивирования макрофагов перитонеального экссудата с микобактериями и Т-лимфоцитами CD4⁺

и значительное снижение жизнеспособности микобактерий. При высоком содержании Т-лимфоцитов в культурах (соотношения Т-лимфоцит : макрофаг от 1 : 5 до 1 : 25) обе субпопуляции Т-клеток вызвали подавление жизнеспособности микобактерий макрофагами, о чем свидетельствует снижение уровня включения $[^3\text{H}]$ -урацила микобактериями (рис. 2). Однако при снижении количества Т-лимфоцитов, добавляемых в культуру, выявлены различия между исследуемыми популяциями. В культурах, содержащих лимфоциты CD27^{hi} в соотношении Т-клетка : макрофаг = 1 : 125, включение $[^3\text{H}]$ -урацила микобактериями было достоверно выше, чем в культурах, содержащих Т-клетки CD27^{lo}. Т-лимфоциты CD27^{lo} были способны активировать бактериостатическое действие макрофагов даже при соотношении Т-клетка : макрофаг = 1 : 625, то есть единичные лимфоциты CD27^{lo} способны существенно подавлять рост поглощенных макрофагами микобактерий.

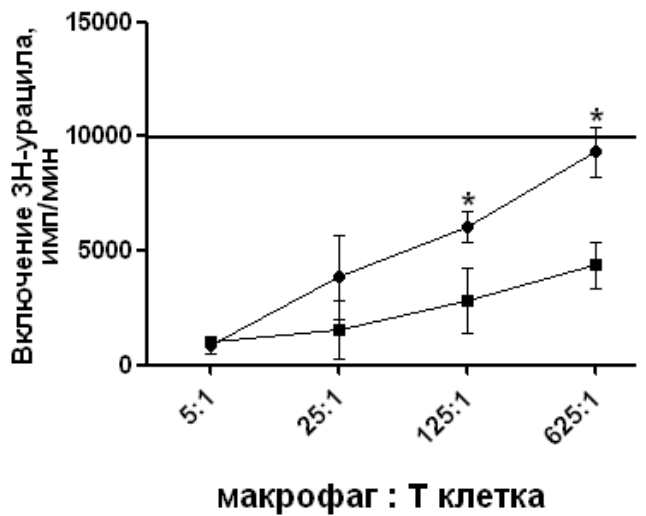


Рис. 2. Подавление роста микобактерий перитонеальными макрофагами. (■) – макрофаги + Т-лимфоциты CD27^{lo}; (●) – макрофаги + Т-лимфоциты CD27^{hi}. Горизонтальная прямая – подавление роста микобактерий макрофагами без дополнительного стимула (контроль). На рисунке представлены данные трех независимых экспериментов ($M \pm SD$, $n = 3$ в группе). * – достоверное отличие между группами

Активные формы азота NO, NO₂ и HNO₂ – это важнейшие эффекторные молекулы, подавляющие рост микобактерий в макрофагах, а их продукция макрофагами в значительной степени стимулируется IFN- γ [8]. В связи с этим представляло интерес исследовать уровень продукции метаболитов азота макрофагами, активированными двумя различными популяциями Т-клеток.

Перитонеальные макрофаги обнаруживают незначительную спонтанную секрецию нитрит-аниона, которая не изменяется при добавлении

в культуру микобактерий ($3,4 \pm 0,8$ и $3,9 \pm 0,8$ μM соответственно). IFN- γ оказывал сильное стимулирующее действие на продукцию нитрит-аниона макрофагами вне зависимости от присутствия или отсутствия микобактерий ($58,4 \pm 3,0$ и $45,2 \pm 5,6$ μM соответственно). При добавлении Т-лимфоцитов в соотношении Т-лимфоцит : макрофаг = 1 : 5 наблюдалась существенная стимуляция продукции нитрит-аниона (рис. 3). При снижении количества Т-лимфоцитов, добавляемых в культуру, были выявлены различия между клетками CD27^{hi} и CD27^{lo}. Так, при соотношении Т-лимфоцит : макрофаг от 1 : 25 до 1 : 125 лимфоциты CD27^{lo} стимулировали продукцию активных форм азота, в то время как активирующее действие лимфоцитов CD27^{hi} исчезало (рис. 3).

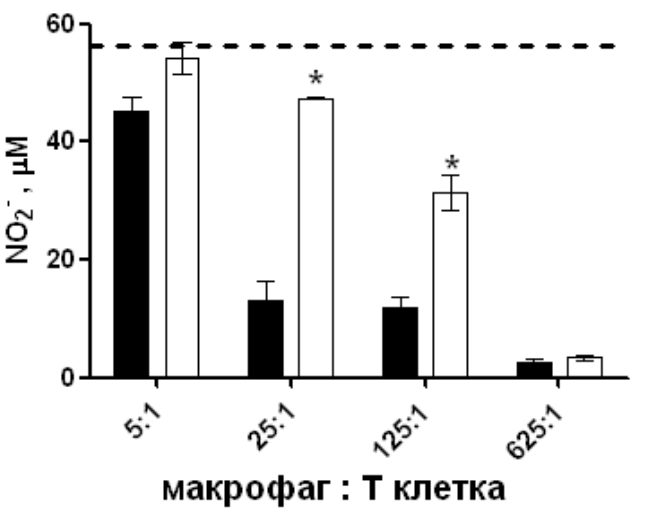


Рис. 3. Т-лимфоциты CD27^{lo} эффективнее активируют макрофаги. Перитонеальные макрофаги культивировали в присутствии микобактерий и различного количества Т-лимфоцитов CD27^{hi} и CD27^{lo}. Через 72 ч культивирования оценивали секрецию (NO₂⁻): (□) – макрофаги + Т-лимфоциты CD27^{lo}; (■) – макрофаги + Т-лимфоциты CD27^{hi}. Пунктиром показано количество (NO₂⁻), образуемое при культивировании макрофагов с микобактериями и IFN- γ (100 Ед/мл). На рисунке представлены данные трех независимых экспериментов ($M \pm SD$, $n = 3$ в группе). * – достоверное отличие между группами

Закключение

Таким образом, Т-лимфоциты CD27^{lo} более активно стимулировали образование активных форм азота. Кроме того, они активировали бактериостатическое действие макрофагов даже при соотношении макрофаг : Т-клетка = 625 : 1, при котором активные формы азота уже не обнаруживались. Это дает основание предположить наличие иного, не зависящего от активных форм азота, механизма активации макрофагов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apt A. S., Avdienko V. G., Nikonenko B. V. et al. Distinct H-2 complex control of mortality, and immune responses to tuberculosis infection in virgin and BCG-vaccinated mice // *Clin. Exp. Immunol.* – 1993. – Vol. 94, № 2. – P. 322-329.
2. Arens R., Tesselaar K., Baars P. A. et al. Constitutive CD27/CD70 interaction induces expansion of effector-type T cells and results in IFN γ -mediated B cell depletion // *Immunity*. – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 801-812.
3. Brown G. R., Meek K., Nishioka Y. et al. CD27-CD27 ligand/CD70 interactions enhance alloantigen-induced proliferation and cytolytic activity in CD8⁺ T lymphocytes // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 8. – P. 3686-3695.
4. Flynn J. L., Chan J., Lin P. L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis // *Mucosal. Immunol.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 271-278.
5. Hoffman J. A., Kafatos F., Janeway Jr. C. et al. Phylogenetic perspectives in innate immunity // *Science*. – 1999. – Vol. 284. – P. 1313-1318.
6. Kapina M. A., Shepelkova G. S., Mischenko V. V. et al. CD27^{low} CD4 T lymphocytes that accumulate in the mouse lungs during mycobacterial infection differentiate from CD27^{high} precursors *in situ*, produce IFN- γ , and protect the host against tuberculosis infection // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 2. – P. 976-985.
7. Lyadova I. V., Oberdorf S., Kapina M. A. et al. CD4 T cells producing IFN- γ in the lungs of mice challenged with mycobacteria express a CD27-negative phenotype // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 138, № 1. – P. 21-29.
8. 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. U.S.A.* – 1997. – Vol. 94. – P. 5243-5248.
9. Majorov K. B., Lyadova I. V., Kondratieva T. K. et al. Different innate ability of I/St and A/Sn mice to combat virulent *Mycobacterium tuberculosis*: phenotypes expressed in lung and extrapulmonary macrophages // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71, № 2. – P. 697-707.
10. Nikonenko B. V., Averbakh M. M., Lavebratt C. et al. Comparative analysis of mycobacterial infections in susceptible I/St and resistant A/Sn inbred mice // *Tuber. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 80. – P. 15-25.
11. Rowley T. F., Al-Shamkhani A. Stimulation by soluble CD70 promotes strong primary and secondary CD8⁺ cytotoxic T cell responses *in vivo* // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, № 10. – P. 6039-6046.
2. Arens R., Tesselaar K., Baars P. A. et al. Constitutive CD27/CD70 interaction induces expansion of effector-type T cells and results in IFN γ -mediated B cell depletion. *Immunity*, 2001, vol. 15, no. 5, pp. 801-812.
3. Brown G.R., Meek K., Nishioka Y. et al. CD27-CD27 ligand/CD70 interactions enhance alloantigen-induced proliferation and cytolytic activity in CD8⁺ T lymphocytes. *J. Immunol.*, 1995, vol. 154, no. 8, pp. 3686-3695.
4. Flynn J.L., Chan J., Lin P.L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucosal. Immunol.*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 271-278.
5. Hoffman J.A., Kafatos F., Janeway Jr.C. et al. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*, 1999, vol. 284, pp. 1313-1318.
6. Kapina M.A., Shepelkova G.S., Mischenko V.V. et al. CD27^{low} CD4 T lymphocytes that accumulate in the mouse lungs during mycobacterial infection differentiate from CD27^{high} precursors *in situ*, produce IFN- γ , and protect the host against tuberculosis infection. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 2, pp. 976-985.
7. Lyadova I.V., Oberdorf S., Kapina M.A. et al. CD4 T cells producing IFN- γ in the lungs of mice challenged with mycobacteria express a CD27-negative phenotype. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, vol. 138, no. 1, pp. 21-29.
8. 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. U.S.A.*, 1997, vol. 94, pp. 5243-5248.
9. Majorov K.B., Lyadova I.V., Kondratieva T.K. et al. Different innate ability of I/St and A/Sn mice to combat virulent *Mycobacterium tuberculosis*: phenotypes expressed in lung and extrapulmonary macrophages. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, no. 2, pp. 697-707.
10. Nikonenko B.V., Averbakh M.M., Lavebratt C. et al. Comparative analysis of mycobacterial infections in susceptible I/St and resistant A/Sn inbred mice. *Tuber. Lung Dis.*, 2000, vol. 80, pp. 15-25.
11. Rowley T.F., Al-Shamkhani A. Stimulation by soluble CD70 promotes strong primary and secondary CD8⁺ cytotoxic T cell responses *in vivo*. *J. Immunol.*, 2004, vol. 172, no. 10, pp. 6039-6046.

REFERENCES

1. Apt A.S., Avdienko V.G., Nikonenko B.V. et al. Distinct H-2 complex control of mortality, and immune responses to tuberculosis infection in virgin and BCG-vaccinated mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, vol. 94, no. 2, pp. 322-329.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шепелькова Галина Сергеевна

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,

г. Москва, Яузская аллея, д. 2

E-mail: shepelkovag@yahoo.com

Поступила 03.07.2015

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

М. В. ПАВЛОВА¹, А. А. СТАРШИНОВА¹, Н. В. САПОЖНИКОВА¹, И. В. ЧЕРНОХАЕВА¹, Л. И. АРЧАКОВА^{1,2},
П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,2}

EFFICIENCY OF INTEGRAL THERAPY AND POTENTIAL SIDE EFFECTS WHEN TREATING RESPIRATORY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

M. V. PAVLOVA¹, A. A. STARSHINOVA¹, N. V. SAPOZHNIKOVA¹, I. V. CHERNOKHAEVA¹, L. I. ARCHAKOVA^{1,2},
P. K. YABLONSKIY^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, RF

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя является трудной задачей. Применение препарата перхлорон (тиоуреидоиминотилпиридиния) в комбинации с пятью противотуберкулезными препаратами к 6 мес. химиотерапии позволило достигнуть прекращения бактериовыделения и положительной рентгенологической динамики у всех пациентов основной группы.

Мониторинг и оценка нежелательных реакций не выявили достоверных различий в числе нежелательных реакций, за исключением эндокринных и аллергических нарушений на фоне приема перхлорона в комбинации с другими препаратами. Все нежелательные реакции соответствовали легкой и умеренной степени тяжести, корректировались на фоне симптоматической терапии и не требовали его отмены.

Полученный результат будет способствовать получению высокой эффективности лечения туберкулеза к окончанию основного курса химиотерапии, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: лечение туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, перхлорон (тиоуреидоиминотилпиридиния).

Treatment of multiple drug resistant tuberculosis presents a serious challenge. Use of perchloron (thioureidoiminomethylpyridinium) in the combination with the other five anti-tuberculosis drugs during 6 months of treatment allowed achieving cessation of bacillary excretion and X-ray improvement in all patients from the main group.

Monitoring and evaluation of adverse events have not detected any confident difference in the number of adverse events apart from endocrine and allergic ones while taking perchloron in the combination with other drugs. All adverse events were minor and moderate as regards severity degree and were managed by symptomatic treatment and did not cause cancellation of the drug. The obtained results will promote achieving the high tuberculosis treatment efficiency by the end of the main chemotherapy course and this will require further investigation.

Key words: tuberculosis treatment, multiple drug resistance of mycobacteria, perchloron (thioureidoiminomethylpyridinium).

Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в мире составляет 9,0% среди всех впервые выявленных больных туберкулезом и 20% – среди ранее получавших лечение. Почти 60% случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в мире приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации (РФ) и Южной Африки [26, 30, 31].

В РФ в последние годы отмечается стабилизация эпидемического процесса [9]. Однако она не имеет устойчивого характера, что связано с рос-

том распространенности МЛУ МБТ [4, 5, 16, 21]. С 2002 по 2012 г. в РФ доля пациентов с МЛУ МБТ от всех впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением возросла в 2 раза [20, 21].

Низкая эффективность терапии у пациентов с МЛУ МБТ, которая не превышает в мире и РФ 48,7% [16, 27-29], связана в том числе с высокой частотой побочных реакций на фоне применения необходимой комбинации препаратов [4, 6, 8, 10].

Частота развития побочных эффектов достигает 62-65% [1], что объясняется токсичностью препаратов второго ряда [11, 12, 23, 27]. Развитие побоч-

ных реакций на фоне химиотерапии туберкулеза требует их предотвращения, мониторинга и коррекции, что может вызвать в дальнейшем необходимость снижения дозы препаратов или их полной отмены. Разумеется, все это существенно снижает эффективность лечения больных туберкулезом [6, 8, 17, 20], ограничивает проведение полноценного и непрерывного курса химиотерапии, что в последующем влияет на уровень инвалидизации больных туберкулезом [11, 22].

Один из путей решения задач – поиск новых эффективных противотуберкулезных препаратов, к которым МБТ еще не выработали устойчивость. В 2012 г. в РФ после проведения клинических исследований перхлората 4-тиоуреидоиминотетилпиридина в рамках II/III фазы был зарегистрирован препарат Перхлзон® (Россия, ОАО «Фармасинтез», удостоверение № ЛП-001899 от 09.11.12 г.). Перхлзон® оказывает отчетливое избирательное ингибирующее действие на жизнеспособность МБТ, обладает выраженным противотуберкулезным эффектом как в отношении лекарственно-чувствительных, так и лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий и рекомендован к применению для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ [4, 15]. При этом, по результатам третьей фазы клинических испытаний, было отмечено значительное количество нежелательных реакций, не наблюдавшихся при стандартных режимах лечения туберкулеза [23].

Таким образом, изучение эффективности комбинированной терапии, характера, частоты развития и тяжести нежелательных реакций при проведении терапии туберкулеза с МЛУ возбудителя с использованием перхлзона (тиоуреидоиминотетилпиридина) является своевременным и, безусловно, актуальным.

Цель исследования – определить эффективность и безопасность при включении перхлзона (тиоуреидоиминотетилпиридина) в схему лечения туберкулеза органов дыхания с МЛУ возбудителя.

Материалы и методы

На базе терапевтического отделения ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России с начала 2013 г. по июнь 2014 г. обследовано и пролечено 49 пациентов: 19 мужчин и 30 женщин в возрасте 18-70 лет, которые получали комплексную терапию по поводу инфильтративного (69,4%; 34), диссеминированного (12,2%; 6), кавернозного (6,1%; 3) и фиброзно-кавернозного (12,2%; 6) туберкулеза легких с МЛУ возбудителя, которая установлена в результате проведения молекулярно-генетических методов (МГМ). По данным бактериологического исследования у всех пациентов подтверждена устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду, а также в 81,6% (40) имела место устойчивость МБТ к стрептомицину, в 59,1% (29) – этамбутолу,

у каждого четвертого – к этионамиду (22,4%; 11), в 10,2% (5) – протионамиду, в 8,1% (4) – офлоксацину, в 10,2% (5) – канамицину и амикацину, в 8,1% (4) – капреомицину, в 6,1% (3) – пипразинамиду. У всех пациентов туберкулез выявлен впервые. Рандомизацию проводили согласно программе генерации случайных чисел (версия 14.0) с распределением пациентов 1 : 1 на две сопоставимые по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям группы. В I группе (основной; $n = 25$) назначали комбинацию из 6 противотуберкулезных препаратов с включением перхлзона, во II группе (сравнения; $n = 24$) – аналогичную комбинацию из 6 противотуберкулезных препаратов, что регламентировано нормативными документами [7]. Срок терапии с применением 6 противотуберкулезных препаратов составил 6 мес. Далее пациенты I группы продолжили прием терапии с отменой перхлзона, во II группе с отменой капреомицина согласно нормативным документам. Средняя суточная доза перхлзона – 10-12 мг/кг. Применение перхлзона курсом длительностью 6 мес. основано на результатах доклинических исследований и клинических рекомендациях [7, 14]. Хирургическое лечение пациентам не проводили. Научное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России № 12.1.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 70 лет; наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением; наличие МЛУ МБТ, определяемое с помощью МГМ. Критерии исключения: наличие в анамнезе опухолевых заболеваний; тяжелые или хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; наличие данных о любых видах лекарственной устойчивости, не соответствующих определению МЛУ, в том числе наличие устойчивости МБТ одновременно к аминогликозидам или фторхинолонам (ШЛУ); пациенты с ВИЧ-инфекцией; непереносимость применяемых в схеме терапии препаратов в анамнезе; туберкулез других локализаций, в том числе генерализованные формы.

В стационаре проведено комплексное обследование с оценкой выраженности клинической симптоматики и респираторных проявлений, рентгенологических изменений, с исследованием мокроты на наличие МБТ и определением спектра лекарственной чувствительности. Рентгенологический комплекс обследования проводили с использованием спиральной компьютерной томографии грудной клетки (томограф с многорядным детектором Aquilion-32). Лабораторный комплекс диагностики включал проведение люминесцентной бактериоскопии, посева диагностического материала на плотную и жидкую питательную среду, определение ДНК МБТ с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, GeneXpert. Проводили оценку состояния печени, почек, системных реакций организма с помощью биохимических

и клинических показателей крови, которые проверяли каждые 2 нед.

Эффективность терапии оценивали, согласно нормативным документам, по основным показателям: купирование клинической и респираторной симптоматики (согласно разработанной балльной шкале), прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада [7, 13].

По определению ВОЗ, к нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) относится «любая реакция на лекарственное средство, вредная и нежелательная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики и профилактики заболеваний». В РФ введено понятие «побочное действие»: реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению (Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

Нежелательные побочные реакции классифицированы по типам, которые предложены ВОЗ и применяются при мониторинге НЛР: тип А (дозозависимые или НЛР, обусловленные фармакодинамикой лекарственного средства, их токсическим действием), тип В (аллергические НЛР), тип С (эффекты длительного применения с возникновением лекарственной зависимости), тип Д (отсроченные эффекты НЛР) [1].

Мониторинг и оценку нежелательных побочных реакций проводили по принятой в международной практике пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений, версия 3.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) [25]. Купирование нежелательных реакций выполнено согласно методическим рекомендациям и данным исследований [1, 19, 23].

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программного обеспечения SPSS®, версия 16.0. Проводили анализ различий, показатели которых считали значимыми при уровне $p < 0,05$. Осуществляли расчет показателей относительного риска (relative risk; RR) и соотношения шансов (odds ratio; OR) [2].

Результаты исследования

Купирование симптомов интоксикации в I группе отмечалось достоверно чаще уже к 1-му мес. терапии: 60% (15) против 33,3% (7), $\chi^2 = 4,71$, $p < 0,05$. К 3 мес. лечения респираторная симптоматика и купирование интоксикации зафиксированы в 80% (20) случаев в основной группе, тогда как в группе сравнения только в половине – 66,7% (16).

В основной группе (I) к 3 мес. достигнуто прекращение бактериовыделения, что достоверно чаще, чем во II группе: 1 – 72,0% (18) против 2 – 37,5% (9), $\chi^2 = 4,08$, $p < 0,05$. К 6 мес. терапии, по результатам бактериологического обследо-

вания, достоверно часто имело место прекращение бактериовыделения в основной группе (I), чем в контрольной (96,0% (24) против 58,3% (14), $\chi^2 = 9,97$, $p < 0,01$) (рис. 1).

Положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений, уменьшения и закрытия полостей распада (40,0% (10) против 25,0% (6), $\chi^2 = 7,01$, $p < 0,01$) отмечалась к 3 мес. терапии достоверно чаще также в основной группе (80% (20) против 50% (12), $\chi^2 = 4,86$; $p < 0,05$). К 6 мес. лечения положительная рентгенологическая динамика зафиксирована у всех пациентов I группы, тогда как во II группе лишь в 87,5% (21) (рис. 2).

Полученные данные наглядно демонстрируют высокую эффективность схемы терапии с применением препарата перхлорон в комбинации с пятью противотуберкулезными препаратами.

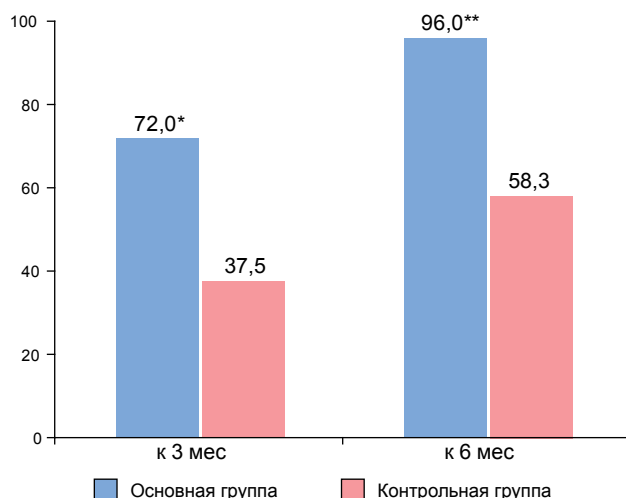


Рис. 1. Показатели прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом легких в группах к 6 мес. терапии. * – $p < 0,001$ – достоверно между группами; ** – $p < 0,05$ – достоверно между группами

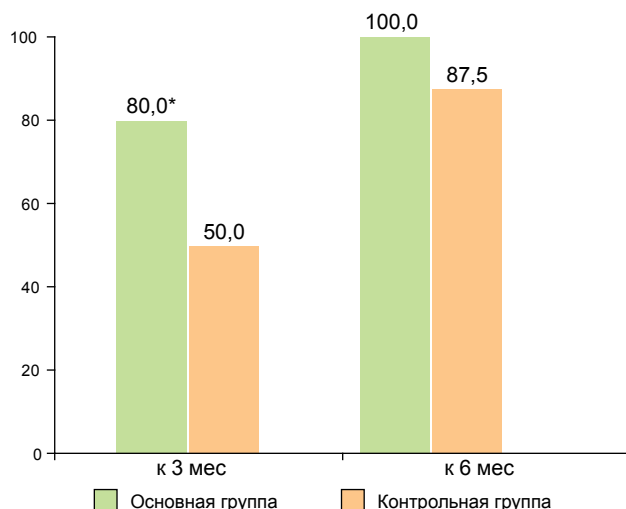


Рис. 2. Рентгенологическая динамика в группах сравнения к 6 мес. терапии. * – $p < 0,01$ – достоверно между группами

Мониторинг нежелательных реакций в группах показал, что частота их возникновения сопоставима: в I группе – 76,0% (95%-ный ДИ 56,0-4,0; RR = 0,7; OR = 3,16); во II группе – 70,8% (95%-ный ДИ 62,5-4,0; RR = 0,7; OR = 2,4). При этом риск возникновения (RR) нежелательных реакций в группах одинаков, но с небольшим преимуществом показателя OR в I группе. Согласно оценке нежелательных реакций по шкале (СТСАЕ), как в основной группе, так и группе сравнения практически все реакции соответствовали 1-2-й степени тяжести, которые являются легкими (1) (с проявлением симптомов, которые купировались без применения симптоматической терапии) и умеренными (2) (симптомы купировались после назначения соответствующей терапии). У 1 пациента основной группы имели место нежелательные явления 3-й степени тяжести. Нежелательных реакций, соответствующих 4-й и 5-й степеням тяжести, в группах не зафиксировано.

В подавляющем большинстве случаев нежелательные реакции относились к типу А, которые связаны с фармакокинетикой или токсичностью самой формулы: 72,0% (I) против 70,8% (II). Нежелательные реакции типа В (фебрильная лихорадка) имели место только в основной группе в 16,0% (4) случаев, реакции типа С (эффекты длительного применения, связанные с возникновением лекарственной

зависимости), – в 36,0% (9) (после 3 мес. терапии; во II группе подобных реакций не зафиксировано). Результаты мониторинга нежелательных реакций по системам представлены в табл. 1.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в I группе зафиксированы в 56,0% (14) случаев и выражались в наличии диареи (1-й степени – 85,7%; 2-й степени – 14,2%), тошноты (1-й степени – 85,7%; 2-й степени – 7,1%; 3-й степени – 7,1%), рвоты (1-й степени – 85,7%; 2-й степени – 14,2%). В группе сравнения данные реакции отмечались в 62,5% (15) случаев, что несколько чаще, чем в I группе; зафиксированы только диарея и тошнота 1-й степени тяжести. Риск возникновения данных реакций в обеих группах сопоставим; OR во II группе несколько выше (табл. 2).

Нежелательные реакции купировали изменением режима приема препаратов (после приема пищи или во время еды), применением ферментативных препаратов, ингибиторов протонной помпы. В некоторых случаях требовалось назначение пробиотиков. Для устранения тошноты за 30 мин до приема противотуберкулезных препаратов назначали метоклопрамид (церукал) из расчета 10 мг 3-4 раза в сутки. При рвоте и диарее 2-й степени тяжести проводили коррекцию водно-электролитного баланса солевыми растворами парентерально [1].

Таблица 1

Нежелательные побочные реакции на фоне химиотерапии в основной и контрольной группах

Нежелательные реакции	Основная группа (n = 25)		Контрольная группа (n = 24)		χ^2	p
	%	n	%	n		
ЖКТ	56,0	14	62,5	15	0,08	> 0,1
Метаболические реакции	44,0	11	60,0	15	1,68	> 0,1
Неврологические реакции	28,0	7	33,0	8	0,16	> 0,1
Эндокринные реакции	18,4	9	0	0	10,58	< 0,01
Реакции со стороны кожи	32,0	8	20,8	5	0,78	> 0,5
Кардиотоксические нарушения	28,0	7	16,7	4	0,9	> 0,1
Аллергические нежелательные реакции	8,2	4	0	0	4,18	< 0,05

Таблица 2

Риск возникновения и соотношения шансов нежелательных реакций

Нежелательные реакции	Основная группа		Группа сравнения	
	RR	OR	RR	OR
Со стороны ЖКТ	0,5	1,3	0,6	1,6
Метаболические	0,4	0,8	0,6	1,6
Неврологические	0,3	0,4	0,3	0,5
Эндокринные	0,4	0,5	0	0
Дерматологические	0,3	0,5	0,2	0,5
Кардиотоксические	0,3	0,4	0,2	0,2
Аллергические	0,16	0,2	0	0

Гепатобилиарные нарушения, характеризующиеся появлением холецистита, желтухи, тремора, печеночной комы, функциональными изменениями со стороны поджелудочной железы, возникновением панкреатита, в группах не зафиксированы. Имели место метаболические нарушения, которые отмечались чаще во II группе – 44,0% (I) против 60,0% (II) – и характеризовались повышением АЛТ, АСТ, уровня билирубина.

Риск возникновения (RR) и отношения шансов (OR) метаболических реакций во II группе был существенно выше.

Степень выраженности данных нарушений в I группе: 1-й степени (повышение показателей АЛТ, АСТ в 2,5 раза, билирубина в 1,5 раза выше границы нормы) – в 81,8% случаев (9), 2-й степени (повышение АЛТ, АСТ от 2,5-5,0 раза, билирубина от 1,5-3,0 раза выше границы нормы) – 18,2% (2) случаев; во II группе: 1-й степени – в 83,3% (10), 2-й степени – в 16,7% (2). Достоверных различий не получено.

При развитии метаболических нарушений пациентам назначали симптоматическую терапию (ремаксол, мафусол, реамберин, эссенциале форте, фосфоглив, гептрал и др.) [5]. При 1-й степени токсичности препараты не отменяли, при 2-й степени – проводили отмену терапии, которая возобновлялась после снижения показателей. Чаще всего (80%) снижение уровня показателей происходило к 5-6-му дню лечения, а их нормализация – к 10-му дню.

Неврологические реакции (сонливость, головокружение) зарегистрированы в 28% (7) в I и в 33,0% (8) случаев во II группе. Для купирования нейротоксического влияния противотуберкулезных препаратов к основной терапии присоединяли витамины группы В, глицин и глютаминовую кислоту [1, 23]. У 2 пациентов I группы имела место дезориентация 1-й степени.

Дерматологические нежелательные реакции в группах зафиксированы в 32,0% (8) случаев в основной группе и в 20,8% (5) случаев в группе сравнения (II); достоверной разницы между группами не получено. Имели место сыпь с шелушением, зуд, угревая сыпь, крапивница. В 80% случаев изменения характеризовались 1-й степенью тяжести, за исключением 3 пациентов в I группе и 2 пациентов во II со 2-й степенью тяжести. Высыпания на коже сопровождалось зудом, что потребовало присоединения симптоматической терапии и назначения антигистаминных препаратов [23]. Отмены препаратов, в том числе перхлорона, не потребовалось.

Общие кардиотоксические изменения имели место с одинаковой частотой как в первой – 28,0% (7), так и во второй группах – 16,7% (4). Все изменения имели 1-ю степень тяжести и зафиксированы при проведении ЭКГ. Нарушения не требовали дополнительной терапии. Проводили динамическое наблюдение за пациентами.

Эндокринные нежелательные реакции (изменение уровня глюкозы в крови при наличии сахарного диабета – 2; отечность, сонливость, пониженное давление при гипотиреозе – 6) достоверно часто отмечались в I группе – в 18,4% (9) случаев, что потребовало назначения корректирующей терапии (левотироксина натрия в дозе 25-150 мкг в сутки за 30 мин до завтрака) после исследования функции щитовидной железы и консультации эндокринолога (2-я степень тяжести) [23]. Отмены перхлорона не требовалось. На фоне гормональной терапии клинические проявления гипотиреоза купировались в течение 2 нед. от начала приема левотироксина, лабораторные – в течение 2 мес.

Аллергические нежелательные реакции (сочетание транзиторной сыпи, крапивницы и лихорадки выше 38°C) встречались также достоверно часто в I группе (8,2%; 4) – 2-я степень тяжести. Гипертермия купировалась только назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, кеторол и др.) [23]; применение анальгина нежелательно [14].

Таким образом, комплексная терапия с применением препарата перхлорон показала высокую эффективность в лечении туберкулеза органов дыхания, сопоставимую с эффективностью стандартной терапии при лечении туберкулеза органов дыхания с МЛУ возбудителя. Нежелательные побочные реакции на фоне применения перхлорона соответствовали 1-2-й степени тяжести, что свидетельствует о низкой токсичности препарата на фоне более высокой эффективности химиотерапии с его применением в течение 6 мес. (табл. 1).

Заключение

- Лечение туберкулеза легких с МЛУ МБТ с применением перхлорона позволило получить у всех пациентов прекращение бактериовыделения и положительную рентгенологическую динамику к 6 мес.
- Число нежелательных побочных реакций не выявило достоверных различий в группах, за исключением эндокринных и аллергических. Все реакции соответствовали легкой и умеренной степени тяжести, купировались на фоне симптоматической и гормональной терапии.
- Своевременная коррекция нежелательных явлений не требовала отмены препаратов, в том числе перхлорона, и не ухудшала эффективность лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С., Айзиков Д. Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учеб. пособие. – СПб., 2011. – 88 с.
2. Биостатистика. Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. – СПб.: Изд. дом СПб МАПО, 2005. – 559 с.

3. Виноградова Т. И. и др. Оценка эффективности режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого экспериментального туберкулеза // Психофармакол., биол., наркол. – 2007. – Т. 7, спец. вып. (ч.1). – С. 168.
4. Виноградова Т. И. и др. Разработка оптимальных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза в эксперименте // Пермский мед. журнал. – 2011. – № 1. – С. 88-93.
5. Галкин В. Б. и др. Состояние противотуберкулезной помощи населению Северо-Западного федерального округа в 2007-2012 годах // Мед. альянс. – 2013. – № 3. – С. 5-24.
6. Иванова Л. А., Павлова М. В., Арчакова Л. И. Тактика лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2003. – № 5. – С. 14-16.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых [Эл. ресурс] / под ред. Яблонского П. К.; Национальная ассоциация фтизиатров. – 2013. – 48 с. – www.naph.ru.
8. Кононец А. С. Эффективность индивидуализированных режимов химиотерапии у больных туберкулезом легких, выделяющих множественно-лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // Медицина крит. состояний. – 2008. – № 5/6. – С. 22-25.
9. Нежелательные реакции: метод. рекомендации для врачей / под ред. проф. д.м.н. А. М. Карпова. – Казань, 2005. – 38 с.
10. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Эпидемиол. и гигиена. – 2012. – № 4. – С. 6-13.
11. Низова А. В. и др. Анализ устойчивости клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам первого и второго ряда // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2007. – № 4. – С. 7-11.
12. Перельман М. И. и др. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 8. – С. 28-36.
13. Побочные действия антибактериальных химиотерапевтических средств / под ред. В. Б. Кузина // Противомикробные средства. – Н. Новгород, 2008. – 68 с.
14. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 г. № 855).
15. Противотуберкулезный препарат Перхлорзон® в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации. – СПб.; Иркутск, 2013. – 32 с.
16. Самойлова А. Г. Организация лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в условиях угрозы развития эпидемии в Архангельской области: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 20 с.
17. Соколова Г. Б. и др. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза // Пробл. туб. – 2006. – № 12. – С. 16-20.
18. Стерликов С. А. Характеристика и результаты основного курса лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011 г. // Туб. – 2014. – № 7. – С. 16-20.
19. Суханов Д. С., Павлова М. В., Яблонский П. К. и др. Сравнительная эффективность клинического применения реамбирин, ремаксол и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с поражением печени // Антибиотики и химиотерапии. – 2013. – Т. 58, № 1-2. – С. 13-19.
20. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор. – М., 2013. – 280 с.
21. Шилова М. В. Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в современных эпидемических и социально-экономических условиях // Туб. – 2011. – № 5. – С. 236.
22. Шилова М. В. Совершенствование диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения) // Туб. – 2014. – № 7. – С. 8-15.
23. Яблонский П. К. и др. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата Перхлорзон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания // Мед. альянс. – 2013. – № 2. – С. 69-81.
24. Яблонский П. К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития // Мед. альянс. – 2013. – № 3. – С. 5-24.
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0. Cancer Therapy Evaluation Program. – December 12, 2003 (www.ctep.cancer.gov).
26. Dharmadhikari A. S. et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 9. – P. 1019-1025.
27. Hwang T. J. et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 10. – P. 1257-1266.
28. Khatri G. R., Frieden T. R. The status and prospects of tuberculosis control in India // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol. 4. – P. 193-200.
29. Lienhardt C. et al. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205, suppl. 2. – P. S241- S249.
30. World Health Organization Global tuberculosis report, 2012.
31. World Health Organization Global tuberculosis report, 2013.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S., Ayzikov D.L. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya: ucheb. posobie*. [Side effects of anti-tuberculosis drugs and their management techniques. Manual]. St. Petersburg, 2011, 88 p.
2. *Biostatistika: planirovanie, obrabotka i predstavlenie rezul'tatov biomeditsinskikh issledovaniy pri pomoschi sistemy SAS*. [Biostatistics: planning, processing and presentation of results of biomedical studies with the help of SAS system]. St. Petersburg, Izd. Dom SPb MAPO Publ., 2005, 559 p.
3. Vinogradova T.I. et al. Efficiency evaluation of chemotherapy regimens for treatment of drug resistant experimental tuberculosis. *Psikhofarmakol., Biol., Narkol.*, 2007, vol. 7, sp. iss., (p. 1) pp. 168. (In Russ.)
4. Vinogradova T.I. et al. Development of optimal treatment regimens of drug resistant tuberculosis in the experiment. *Permsky Med. Journal*, 2011, no. 1, pp. 88-93. (In Russ.)
5. Galkin V.B. et al. State of TB care provision for the population of Northern-Western Federal District in 2007-2012. *Med. Alyans*, 2013, no. 3. pp. 5-24. (In Russ.)
6. Ivanova L.A., Pavlova M.V., Archakova L.I. Treatment tactics for drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2003, no. 5, pp. 14-16. (In Russ.)
7. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya u vzroslykh*. [Clinical recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in adults]. (Epub.) Ed. by P.K. Yablonsky, Natsionalnaya Assotsiatsiya Ftiziatrov Publ., 2013, 48 p. – www.naph.ru.
8. Kononets A.S. Efficiency of individual chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis patients excreting multiple drug resistant tuberculous mycobacteria. *Meditcina Krit. Sostoyaniy*, 2008, no. 5/6, pp. 22-25. (In Russ.)
9. *Nezhelatel'nye reaktsii: metod. rekomendatsii dlya vrachey*. [Adverse events: doctors' guidelines]. Ed. by A.M. Karpov, Kazan, 2005, 38 p.
10. Nечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Impact of HIV-infection on tuberculosis epidemic in the Russian Federation. *Epidemiol. i Gigiena*, 2012, no. 4. pp. 6-13. (In Russ.)
11. Nizova A.V. et al. Analysis of resistance of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* to the first and second line drugs. *Epidemiologiya i Infekts. B-ni*, 2007, no. 4, pp. 7-11. (In Russ.)
12. Perelman M.I. et al. Treatment of drug resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2003, no. 8, pp. 28-36. (In Russ.)
13. *Pobochnye deystviya antibakterial'nykh khimioterapevticheskikh sredstv*. [Side effects of anti-bacterial chemotherapy medications]. Edited by V.B. Kuzin, Protivomikrobnye Stredstva Publ., N. Novgorod, 2008, 68 p.
14. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation (Revision as per Edict no. 855 by RF MoH as of 29.10.2009.) (In Russ.)
15. *Protivotuberkuleznyy preparat Perkhlozon® v kompleksnom lechenii tuberkuleza organov dykhaniya: metodicheskie rekomendatsii*. [The anti-tuberculosis drug of Perchlozan® in the integral treatment of respiratory tuberculosis: guidelines]. St. Petersburg, Irkutsk, 2013, 32 p.
16. Samoylova A.G. *Organizatsiya lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu mikobakteriy v usloviyakh ugrozy razvitiya epidemii v Arkhangel'skoy oblasti. Diss. kand. med. nauk*. [Organisation of treatment of multiple drug resistant tuberculosis given the threat of the epidemic development. Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2008, 20 p.

17. Sokolova G.B. et al. Clinical, X-ray and bacteriological specifics of drug resistant tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2006, no. 12, pp. 16-20. (In Russ.)
18. Sterlikov S.A. Characteristics and outcomes of the main treatment course of new pulmonary tuberculosis patients, registered in 2011. *Tub.*, 2014, no. 7, pp. 16-20. (In Russ.)
19. Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. et al. Comparative efficiency of clinical use of reamberin, remaxol and ademetionine in respiratory tuberculosis patients with liver lesions. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2013, vol. 58, no. 1-2, pp. 13-19. (In Russ.)
20. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2011 g. Analitichesky obzor. [Tuberculosis in the Russian Federation. 2011. Analytical review]*. Moscow, 2013, 280 p.
21. Shilova M.V. Organization of TB care in Russia and ways of its modernization of organizational and methodical management of dispensary follow up of tuberculosis patients under current epidemic and socio-economic conditions. *Tub.*, 2011, no. 5, pp. 236. (In Russ.)
22. Shilova M.V. The improvement of dispensary follow-up of contingents of TB control facilities on the basis of personified monitoring with the use of information technology (justification and implementation conditions). *Tub.*, 2014, no. 7, pp. 8-15. (In Russ.)
23. Yablonsky P.K. et al. Guidelines on using the anti-tuberculosis drug of Perchlozon in the itegral treatment of respiratory tuberculosis. *Med. Alyans*, 2013, no. 2, pp. 69-81. (In Russ.)
24. Yablonsky P.K. Russian tuberculosis control - the choice of the way for further development. *Med. Alyans*, 2013, no. 3, pp. 5-24. (In Russ.)
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0. Cancer Therapy Evaluation Program. December 12, 2003 (www.ctep.cancer.gov).
26. Dharmadhikari A.S. et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 9, pp. 1019-1025.
27. Hwang T.J. et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, no. 10, pp. 1257-1266.
28. Khatri G.R., Frieden T.R. The status and prospects of tuberculosis control in India. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, pp. 193-200.
29. Lienhardt C. et al. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 205, suppl. 2, pp. S241- S249.
30. World Health Organization Global tuberculosis report, 2012.
31. World Health Organization Global tuberculosis report, 2013.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Павлова Мария Васильевна

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения терапии туберкулеза легких.
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.
Тел.: 8 (812) 579-25-01.
E-mail: mv@spbniif.ru

Поступила 24.10.2014

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. Л. ЮДИН^{1,2}, Н. И. АФАНАСЬЕВА¹, В. Д. БЛАЖКО³, Д. А. МЯСНИКОВ³, Г. Е. ЛОБАНОВ⁴

GENERALIZED TUBERCULOSIS WITH SPINAL LESIONS IN HIV PATIENTS

A. L. YUDIN^{1,2}, N. I. AFANAS'YEVA¹, V. D. BLAZHKO³, D. A. MYASNIKOV³, G. E. LOBANOV⁴

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

²ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН, г. Москва

³ГБУЗ МО «Мытищинский противотуберкулезный диспансер», г. Мытищи

⁴ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», г. Москва

¹Pirogov Russian National Research Medical University, RF

²Central Clinical Hospital, Russian Academy of Sciences, Moscow, RF

³Mytische TB Dispensary, Mytische, RF

⁴Moscow Regional TB Dispensary, Moscow, RF

У больных с сочетанной инфекцией на поздних стадиях ВИЧ-инфекции меняется морфология туберкулезного воспаления, приобретающего генерализованный характер, протекая по типу сепсиса с вовлечением 5-6 органов. Клинико-рентгенологические проявления становятся атипичными [3, 5], что приводит к несвоевременной диагностике сочетанной патологии – ВИЧ-инфекция и туберкулез – в 58,3% случаев [6].

В работах [2, 4] показано, что внутригрудная лимфоаденопатия как проявление туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) определяется на рентгенограммах более чем у 68% больных с сочетанной инфекцией, это является одной из особенностей течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Так, вслед за средостением в специфический процесс вовлекаются периферические, в первую очередь регионарные, лимфатические узлы. У больных ВИЧ-инфекцией отмечена высокая частота туберкулезного экссудативного плеврита. Предлагается говорить о характерной рентгенологической триаде: двусторонняя очаговая или фокусная диссеминация, увеличение трех групп ВГЛУ и более, экссудативный плеврит [1].

По данным литературы [2, 4], наиболее часто, практически в половине всех случаев внелегочных локализаций специфического процесса у больных с ВИЧ-инфекцией, имеется поражение мезентериальных лимфатических узлов, реже встречается туберкулез периферических лимфатических узлов, селезенки и ЦНС, гораздо реже поражается опорно-двигательная система, лица с такой локализацией туберкулезного процесса имеют достаточно сохраненный иммунный статус.

Однако имеются клинические наблюдения, когда у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и со сниженными показателями иммунного статуса наблюдался генерализованный туберкулез

с множественными очагами внелегочного поражения в костно-суставной системе, а именно: в грудном, поясничном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, с осложнением в виде натечного абсцесса мягких тканей.

Клиническое наблюдение 1

Больной Х., 36 лет. ВИЧ-инфекция установлена в 1998 г., заражение ВИЧ произошло при внутривенном введении наркотиков.

Очаговый туберкулез легких был впервые выявлен в 2002 г. во время пребывания в местах лишения свободы. После освобождения в марте 2010 г. на фоне очагового туберкулеза верхней доли левого легкого развился экссудативный плеврит справа. МБТ(-). ВИЧ-инфекция 4В стадии, хронический вирусный гепатит С, наркомания. В апреле 2010 г. уровень CD4-лимфоцитов составил 30 кл/мл, вирусная нагрузка – 10 820 копий/мл. Больной находился на лечении в противотуберкулезном стационаре с марта по сентябрь 2010 г., где проводили основной курс противотуберкулезной химиотерапии, затем лечение самовольно прекратил.

На приеме у врача-фтизиатра 23.11.2010 г. предъявлял жалобы на общую слабость, припухлость и болевые ощущения в подмышечных областях. При осмотре общесоматический статус без особенностей, в подмышечных областях с обеих сторон плотные подвижные малоболлезненные лимфатические узлы диаметром до 1,0 см. После рентгенологического и бактериологического исследований поставлен диагноз: диссеминированный туберкулез легких (фаза инфильтрации), осложненный осумкованным экссудативным плевритом (обострение); МБТ(-), ВИЧ-инфекция 4В стадии, фаза прогрессирования, без антиретровирусной терапии (АРВТ); хронический вирусный гепатит С, наркомания. Назначенная противотуберкулезная химиотерапия и АРВТ дали положительный эф-

фект. В январе 2011 г. уровень CD4-лимфоцитов составил 96 кл/мл, вирусная нагрузка – 375 копий/мл. Однако с апреля 2011 г. больной снова самовольно прекратил лечение.

С начала августа 2011 г. стал отмечать усиление общей слабости, периодическое повышение температуры тела, появление ноющих болей в поясничной области. Лечился симптоматически (жаропонижающие, анальгетики).

На приеме у врача-фтизиатра 13.02.2012 г. предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, снижение массы тела более 5 кг, подъемы температуры тела до 39,0°C с ознобом, одышку, скованность и постоянные тупые боли в поясничной области. При осмотре состояние больного средней тяжести, пониженного питания, кожные покровы бледные, сухие. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений 98 ударов/мин. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Функции тазовых органов не нарушены. В проекции позвонков Th₉-L₂ умеренная болезненность при пальпации остистых отростков и паравертебральных мышц. В подмышечных областях с обеих сторон плотные подвижные лимфатические узлы диаметром до 1,5 см. Общий анализ крови от 13.02.2012 г.: эритроциты – $2,65 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 78 г/л; лейкоциты – $11,2 \times 10^9/л$; палочкоядерные – 17%; сегментоядерные – 74%; лимфоциты – 15%; СОЭ – 35 мм/ч. Бактериоскопия мокроты (окраска по Цилю – Нельсену и люминисцентный метод) от 13.02.2012 г. – отрицательная. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 13.02.2012 г. – отрицательная. Анализ крови на Anti-HCV от 13.02.2012 г. – положительный.

Обзорная рентгенограмма органов грудной полости от 13.02.2012 г. и МСКТ органов грудной полости, нижегрудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника от 14.02.2012 г. (рис. 1). В обоих легких множественные милиарные очаги с размытыми контурами, нарастающие в апикальном направлении. В верхней доле правого легкого немногочисленные рассеянные плотные очаги и участки консолидации с четкими контурами диаметром до 14 мм, с включениями кальцинатов. В средостении определяются отдельные увеличенные до 10-12 мм лимфатические узлы бифуркационной и паратрахеальной групп.

В субхондральных отделах тел позвонков Th₉₋₁₀ определяются единичные очаги деструкции диаметром до 16 мм. В телах позвонков Th₁₁₋₁₂, L₁₋₂ визуализируются обширные неправильной формы участки деструкции с множественными секвестрами, причем тела позвонков Th₁₂; L₁ разрушены более чем на половину своего объема. В смежных отделах на уровне Th₉-L₂ в проекции большой поясничной мышцы визуализируется натечник: слева – 80 × 30 × 47 мм, справа – 28 × 13 × 11 мм. Физиологический лордоз поясничного отдела позвоночника сглажен.

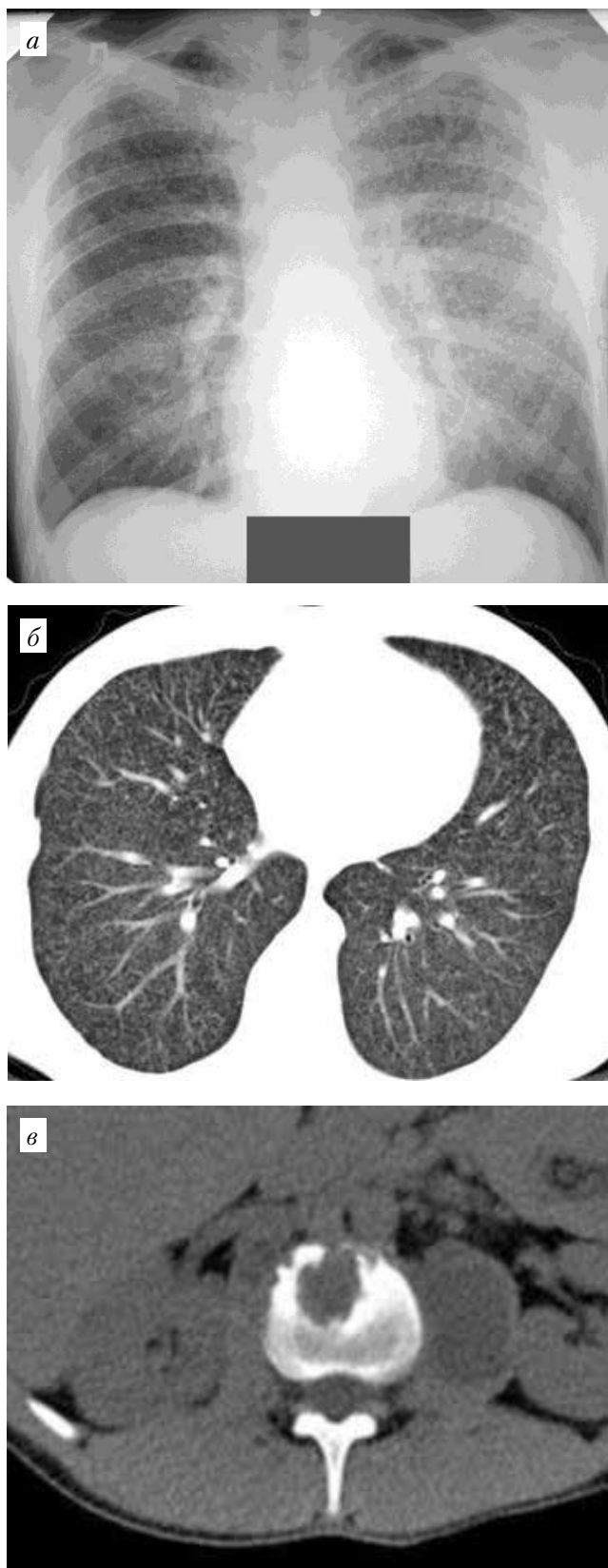


Рис. 1. Больной X., 36 лет. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости (а); фрагмент МСКТ органов грудной полости (б). Фрагмент МСКТ пояснично-крестцового отделов позвоночника (в). а, б – милиарная диссеминация в легких; в – участок деструкции в теле L₂, туберкулезный натечник в проекции большой поясничной мышцы слева

На основании проведенных исследований больному поставлен клинический диагноз – генерализованный туберкулез: милиарный туберкулез легких (фаза инфильтрации); туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (бифуркационная и паратрахеальная группы); туберкулезный спондилит Th₉₋₁₂; L₁₋₂, осложненный натеchnым абсцессом мягких тканей на уровне Th₉-L₂, спондилитическая фаза; туберкулез периферических лимфатических узлов подмышечной группы справа и слева. ВИЧ-инфекция 4В, фаза прогрессирования без антиретровирусной терапии. Хронический вирусный гепатит С. Наркомания.

Клиническое наблюдение 2

Больной С., 29 лет. ВИЧ-инфекция установлена в 2003 г.. Страдает хроническим алкоголизмом.

Туберкулез легких впервые выявлен и пролечен в 2008 г. во время пребывания в местах лишения свободы. С декабря 2011 г. появились и стали постепенно нарастать общая слабость, похудение, периодическое повышение температуры тела до 38°С, кашель со скудной мокротой, непостоянные тянущие боли в поясничной области. Лечился симптоматически, в том числе по поводу алкогольной полинейропатии, эффекта от лечения не было.

В 2012 г. при обследовании установлен выраженный иммунодефицит (уровень CD4-лимфоцитов – 177 кл/мл, вирусная нагрузка составила 293 037 копий/мл). Назначена АРВТ по стандартной схеме.

На приеме у врача-фтизиатра 15.05.2012 г. предъявлял жалобы на общую слабость, значительное похудение, частые подъемы температуры тела до 39,0°С, боли в правой половине груди при глубоком вдохе, кашель со скудной мокротой, слабость в ногах, затруднения при ходьбе и постоянные тупые боли в пояснично-крестцовой области. Состояние больного средней тяжести. При осмотре: пониженного питания, кожные покровы бледные. В легких дыхание жесткое, справа в нижних отделах ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений в покое до 22 в 1 мин. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца приглушенные. Частота сердечных сокращений 100 ударов/мин. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Функции тазовых органов не нарушены. Ось позвоночника кифотически изменена в грудном отделе, в проекции позвонка Th₃₋₅ отмечается болезненность при пальпации остистого отростка и паравертебральных мышц. Сухожильные рефлексы на руках – D = S, на ногах – D < S. Расстройства чувствительности в зоне иннервации чувствительных корешков Th₂₋₅, Th₁₁-L₅, D = S.

Общий анализ крови от 15.05.2012 г.: эритроциты – $2,71 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 91 г/л; лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ /л; палочкоядерные – 9%, сегментоядерные – 64%; лимфоциты – 14%; СОЭ – 82 мм/ч. Общий анализ мочи от 15.05.2012 г. – следы белка. Бактериоскопия мокроты (окраска по Цилю – Нельсену

и люминисцентная) от 15.05.2012 г. – отрицательная. Анализ крови на Anti-HCV от 15.05.2012 г. – положительный.

КТ органов грудной полости и пояснично-крестцового отдела позвоночника от 17.05.12 г. (рис. 2). В обоих легких определяются множественные мелкие очаги с размытыми контурами, образующие единичные фокусы уплотнения легочной ткани. В S₂ правого легкого ограниченный участок консолидации с зоной понижения прозрачности вокруг по типу «матового стекла» размером 14 × 11 × 25 мм с мелкой полостью распада, рассеянные мелкие очаги и перибронхиальные уплотнения в окружающей легочной ткани. Единичный крупный плотный очаг в S₁ правого легкого. В правой плевральной полости имеет-

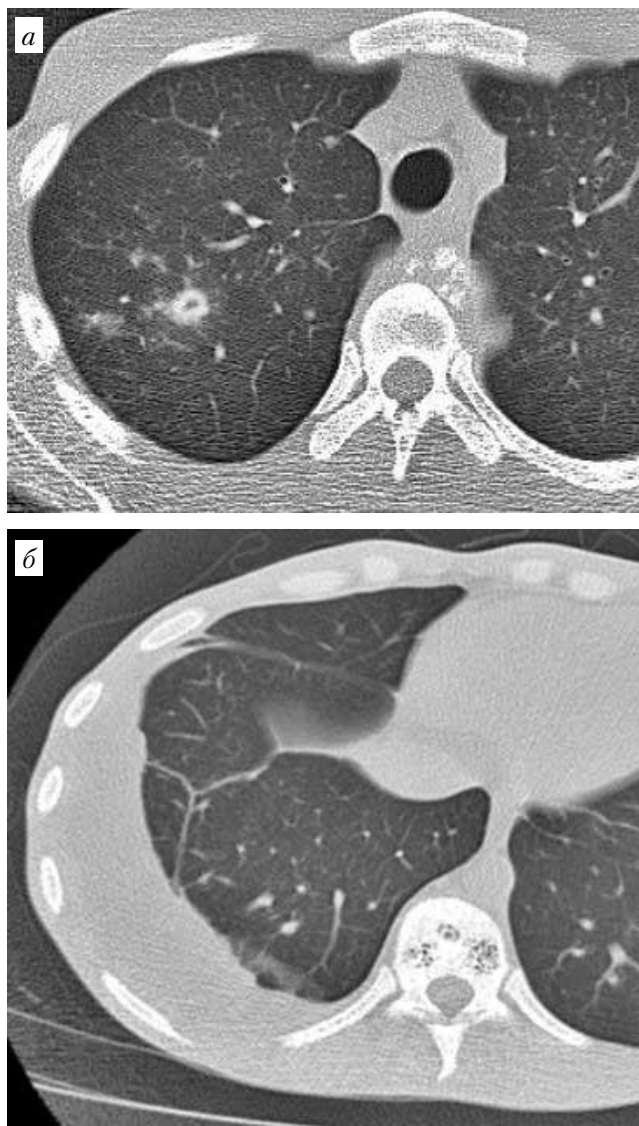


Рис. 2. Больной С., 29 лет. Фрагменты КТ органов грудной полости (а, б). а – участок консолидации с мелкой полостью распада в S₂ правого легкого, очаги обсеменения в окружающей легочной ткани. Участок деструкции в теле Th₄. Туберкулезный натеchnik вокруг тела Th₄ с участками обызвествления. б – интерстициальный фиброз и осумкованная жидкость в правой плевральной полости. Участки деструкции в теле Th₁₁.

ся осумкованная жидкость, толщина слоя до 41 мм, интерстициальный фиброз. В средостении определяются группы умеренно увеличенных лимфатических узлов бронхопульмональной, трахеобронхиальной, бифуркационной и паратрахеальной групп с множественными включениями мелких кальцинатов.

В телах позвонков Th_{2-3-4-5;7;11} и L₁ визуализируются множественные участки деструкции до 20 мм с некрупными секвестрами. Тотальное разрушение тела позвонка Th₃ (высота фрагментированных сохранившихся участков позвонка не более 10 мм), костные фрагменты смещены кпереди и в стороны с формированием локального кифоза. На уровне Th₁-Th₅ муфтообразный натечник толщиной до 29 мм, имеющий неоднородную структуру за счет включений высокой плотности. На уровне Th₁₁-L₂ визуализируется утолщение передней и боковой связок позвоночника. Аналогичные множественные очаги деструкции с мелкими секвестрами внутри определяются в телах позвонков L₁-L₅; S₁-S₂. Наиболее обширный участок деструкции диаметром до 20 мм с наличием секвестра имеется в левой половине тела позвонка L₃. Замыкательные пластинки крестцово-подвздошных сочленений с обеих сторон, особенно справа, фрагментированы («изъедены») за счет распространенных краевых участков деструкции с множественными секвестрами. В прилегающих участках крестца и подвздошных костей – явления остеопороза.

На основании проведенных исследований больному поставлен клинический диагноз – генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких (фаза инфильтрации и распада), осложненный правосторонним осумкованным плевритом; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (бронхопульмональная, трахеобронхиальная, бифуркационная и паратрахеальная группы); туберкулезный спондилит с поражением Th₂-Th₅; Th₇; Th₁₁; L₁-S₃ (с тотальным разрушением тела позвонка Th₃), осложненный натечным абсцессом мягких тканей на уровне Th₁₋₅; Th₁₁-L₂, спондилитическая фаза, двусторонний туберкулезный сакроилеит. МБТ(-). ВИЧ-инфекция 4В, фаза прогрессирования на фоне антиретровирусной терапии. Хронический алкоголизм.

Заключение

У представленных больных ВИЧ-инфекцией имеется клинко-рентгенологическая картина генерализованного туберкулеза: сочетанное поражение легких, ВГЛУ, подмышечных лимфатических узлов, плеврит, множественные внелегочные очаги в грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника.

Несмотря на имевшиеся у пациентов жалобы на боли в поясничной области, явления парапареза, возможность туберкулезной этиологии процесса не рассматривали. Больным долгое время не прово-

дили рентгенологическое исследование позвоночника, выставляя ошибочный диагноз полинейропатии.

Вышеуказанные случаи туберкулезного спондилита у больных ВИЧ-инфекцией являются иллюстрацией необходимости включения в комплекс обследования на туберкулез РКТ, позволяющей визуализировать зоны поражения в полном объеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батыров Ф. А., Климов Г. В. Организация комплексной лучевой диагностики туберкулеза (генерализованного) среди больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Материалы III Всероссийской конференции «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией». – М. – Тверь, 2009. – С. 85-87.
2. Зими́на В. Н., Кравченко А. В., Батыров Ф. А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инф. бол. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 5-8.
3. Кравченко А. В., Фролова О. П. Клинические аспекты туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Уч. пособ. для врачей. – М.: ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2009. – 48 с.
4. Пантелеев А. М., Савина Т. А., Супрун Т. Ю. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Соц. знач. инфекции. – СПб., 2007. – С. 35-36.
5. Фролова О. П. Конспект врача: Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией (Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией и критерии ее оценки) // Мед. газ. – 24.09.2008. – № 72. – С. 8-9.
6. Хаертынова И. М. Современные особенности течения сочетанной инфекции ВИЧ-туберкулез. – Мед. изд. дом «Практика». – 02. – Научные статьи – 4.25.10. – <http://mfvt.ru/tag/sochetannaya-vich-tv-infekciya/>

ЛИТЕРАТУРА

1. Batyrov F.A., Klimov G.V. Organization of complex roentgen diagnostics of tuberculosis (generalized form) in patients with advance stage of HIV infection. *Materialy III Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Tuberkulez s lekarstvennoy ustoychivostyu mikobakterii u bolnykh VICH-infektsiy*. [Abstract book of tIII Russian Scientific and Practical Conference with Drug Resistant Tuberculosis in HIV Patients]. Moscow, Tver, 2009, pp. 85-87. (In Russ.)
2. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A. et al. Generalized tuberculosis in HIV-patients at the stage of secondary diseases. *Inf. Bol.*, 2010, vol. 8, no. 3, pp. 5-8. (In Russ.)
3. Kravchenko A.V., Frolova O.P. *Klinicheskiye aspekty tuberkulyoza u bolnykh VICH-infektsiy: Uchebny posobiye dlya vrachev*. [Clinical aspects of tuberculosis in HIV patients: Doctors' Manual]. Moscow, FGUN TSNII Epidemiologii Rospotrebnadzora Publ., 2009, 48 p.
4. Pantelev A.M., Savina T.A., Suprun T.Yu. *Vnelegochny tuberkulez u VICH-infitsirovannykh. Sots. znach. infektsii*. [Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. Social infections]. St. Petersburg, 2007, pp. 35-36.
5. Frolova O.P. Doctor's memo: tuberculosis in HIV patients (tuberculosis epidemiological situation among HIV patients and criteria of its evaluation). *Med. Gaz.*, 24.09.2008, no. 72, pp. 8-9. (In Russ.)
6. Khaertynova I.M. Modern specifics of the course of HIV/TB co-infection. *Med. Izd. Dom Praktika*, 02, Scientific articles, 4.25.10. <http://mfvt.ru/tag/sochetannaya-vich-tv-infekciya/>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Юдин Андрей Леонидович

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: prof_yudin@mail.ru

Поступила 28.04.2014

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ХУДУШИНОЙ ТАТЬЯНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ

IN THE MEMORY OF PROF. TATYANA A. KHUDUSHINA



2 ноября 2015 г. после тяжелой и продолжительной болезни ушла из жизни профессор Худушина Татьяна Александровна.

Татьяна Александровна Худушина родилась 13 октября 1926 г. в Великолукской области. В 1949 г. окончила Первый Московский медицинский институт. По окончании института обучалась в клинической ординатуре, затем в аспирантуре.

С 1955 г. работала в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза МЗ СССР младшим научным сотрудником, затем старшим научным сотрудником. В 1955 г. защитила кандидатскую диссертацию, в 1971 г. – докторскую диссертацию.

Татьяна Александровна – автор 132 печатных работ, в том числе одной монографии. Под ее руководством выполнены и защищены 6 кандидатских диссертаций.

Как член ВАК Т. А. Худушина выполняла большую работу по оппонированию и рецензированию диссертационных исследований, ежегодно составляла обзоры для ВАК по проблеме «Фтизиатрия». Т. А. Худушина являлась членом специализированного ученого совета по защите диссертаций при Центральном НИИ туберкулеза МЗ СССР и при Московском НИИ туберкулеза РСФСР. Татьяна Александровна постоянно участвовала в педагогической работе и консультировала больных в противотуберкулезном диспансере № 2, в медсанчастях г. Москвы и на промышленных предприятиях в районе обслуживания базового диспансера.

Татьяна Александровна была специалистом высокой квалификации в области клиники, диагностики и врачебно-трудовой экспертизы больных туберкулезом.

Память о профессоре Т. А. Худушиной сохранится в сердцах ее коллег.

Сотрудники ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

**ПАМЯТИ НАШИХ УЧИТЕЛЕЙ
ПРОФЕССОРА ВАЛЕРИЯ АЛЕКСЕЕВИЧА ГЕРАСИНА (1937-2010 гг.)
И ПРОФЕССОРА ЛЕОНИДА НИКОЛАЕВИЧА ИНШАКОВА (1930-2015 гг.).
БРОНХОЛОГИЯ В ЛЕНИНГРАДЕ – САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ
В ПРОШЛОМ И НАСТОЯЩЕМ**

Г. Ф. ПАЛАМАРЧУК¹, З. В. ЛАВОР², И. Ф. ШПАКОВ³, А. В. ДЕРЕВЯНКО⁴, О. А. НАГОРНАЯ⁵, К. В. КОЛОКОЛЬНИКОВА⁵

**TO THE MEMORY OF OUR TEACHERS –
PROFESSOR VALERY A. GERASIN (1937-2010)
AND PROFESSOR LEONID N. INSHAKOVA (1930-2015).
BRONCHOLOGY IN LENINGRAD AND ST. PETERSBURG IN THE PAST AND PRESENT**

G. F. PALAMARCHUK, Z. V. LAVOR, I. F. SHPAKOV, A. V. DEREVYANKO, O. A. NAGORNAYA, K. V. KOLOKOLNIKOVA

¹СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

²Институт фтизиопульмонологии, г. Минск, Республика Беларусь

³ВМедА им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

⁵Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург

¹I. I. Mechnikov State Medical Academy, St. Petersburg, RF

²Phthiopulmonology Research Institute, Minsk, Belarus

³S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, RF

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, RF

⁵Municipal Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, RF

*Если я видел дальше других, то потому, что стоял на плечах гигантов
И. Ньютон*



проф. Леонид Николаевич Иншаков (1930-2015 гг.)



проф. Валерий Алексеевич Герасин (1937-2010 гг.)

В современной бронхологии достигнуты значительные успехи как в изучении семиотики, так и в эндобронхиальной терапии и хирургии различных бронхолегочных заболеваний.

Большой вклад в развитие бронхологии внесли отечественные ученые В. И. Воячек, В. Л. Трутнев, В. Ф. Ундриц, М. Я. Елова, Г. И. Лукомский, Е. В. Климанская, В. А. Герасин и др.

Для многих врачей СССР и современной России учебниками по бронхологии были и остаются монографии «Бронхология» (1973) и «Бронхоппульмонология» (1982) – авторы: Г. И. Лукомский, М. Л. Шулутко, М. Г. Виннер, А. А. Овчинников.

В Ленинграде – Санкт-Петербурге бронхология развивалась и совершенствовалась под руководством профессора В. А. Герасина, первым возглавившим лабораторию бронхологии ВНИИ пульмонологии МЗ СССР, основанного академиком Ф. Г. Угловым в 1967 г. (ныне НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И. П. Павлова).

Основным направлением научной деятельности В. А. Герасина было изучение вопросов патогенеза, диагностики и лечения болезней органов дыхания с помощью бронхологических методов. Была изучена эндоскопическая семиотика и выделены два основных вида воспалительных изменений в бронхах (катаральный и гнойный эндобронхит) при неспецифических заболеваниях легких; разработаны рациональные методы лечебной бронхоскопии с учетом вида воспалительных изменений; сформулированы основные принципы дифференциальной диагностики воспалительных и злокачественных заболеваний легких.

В. А. Герасин был одним из первых, кто в СССР в клиническую практику внедрил самые прогрессивные на тот период диагностические и лечебные методики:

в 1976 г. – трансбронхиальную биопсию легких под рентгенологическим контролем первоначально при жесткой, затем при гибкой бронхоскопии;

в 1981 г. – диагностический сегментарный бронхоальвеолярный лаваж;

в 1986 г. – лечебный тотальный лаваж при альвеолярном протеинозе.

Особое место в научно-практической деятельности В. А. Герасина занимала эндоскопическая хирургия опухолей и рубцовых стенозов трахеи и бронхов.

Под руководством В. А. Герасина и при его консультации защищены 14 кандидатских и 3 докторские диссертации.

В лаборатории бронхологии подготовлены многие врачи-бронхологи для практического здравоохранения.

Вопросы диагностической и лечебной бронхоскопии параллельно изучали на кафедре эндоскопии СПбМАПО (ныне СЗ ГМУ им. И. И. Мечникова), которая была создана профессором Л. Н. Иншаковым в 1988 г. Под его руководством были детально изучены эндоскопические аспекты сочетанных поражений дыхательных путей и пищевода, разработаны дифференцированные подходы к диагностике и удалению длительно существующих инородных тел бронхов, сформулированы основные принципы оказания экстренной бронхологической помощи при неотложных состояниях. Под его руководством были изданы

19 учебных пособий, посвященных эндоскопии пищеварительного тракта (10) и вопросам бронхологии (9): «Осложнения бронхоскопии», «Диагностическая бронхоскопия», «Хромоэндоскопия в комплексной диагностике заболеваний дыхательных путей и пищеварительного тракта», «Бронхологическая диагностика рака легкого», «Бронхологические методы исследования в пульмонологии», «Диагностическая и лечебная бронхоскопия при ожогах дыхательных путей», «Бронхологические методы исследования в диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания».

Л. Н. Иншаков был главным специалистом по эндоскопии Комитета по здравоохранению Ленинграда – Петербурга и большое внимание уделял организации эндоскопической службы города, особенно оказанию экстренной эндоскопической помощи. Основные принципы организации эндоскопической службы города были отражены в учебных пособиях: «Организация эндоскопической службы в городской многопрофильной больнице» и «Основы организации эндоскопического отделения в онкологическом диспансере».

Под руководством Л. Н. Иншакова были защищены 13 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Ученики Валерия Алексеевича и Леонида Николаевича работают в различных регионах России, в городах ближнего и дальнего зарубежья.

На рубеже веков создано новое поколение эндоскопической аппаратуры, позволяющей выполнять: узкоспектральную видеобронхоскопию – NBI, видеобронхоскопию высокого разрешения – HDTV, эндобронхиальную ультрасонографию с тонкоигльной пункцией внутригрудных лимфоузлов и образований средостения (EBUS + TBNA).

Данные методики успешно осваиваются и внедряются в практику последователями и учениками В. А. Герасина и Л. Н. Иншакова. В Санкт-Петербурге современной эндоскопической аппаратурой оснащены крупные научные и лечебные центры: Институт фтизиопульмонологии, Институт онкологии им. Н. Н. Петрова, Ленинградская областная клиническая больница, Городской онкологический диспансер и другие лечебные учреждения.

Сложно переоценить роль В. А. Герасина и Л. Н. Иншакова в развитии отечественной бронхологии и эндоскопии. В отсутствие разработанной ими фундаментальной научно-практической базы возникновение и успешное развитие новых методик в бронхологии было бы невозможным. По мере накопления клинического материала и обобщения результатов исследований в современной бронхологии выявляются проблемы, связанные с отсутствием единых общепринятых терминов эндоскопической семиотики патологических изменений на качественно новом уровне визуального восприятия. Современная Санкт-Петербургская (Ленинградская) школа врачей-бронхологов приумножит

успехи своих учителей и сохранит добрую память о них.

В русле лучших традиций научного и практического взаимодействия в 2014 г. была создана НКО «Ассоциации бронхологов и интервенционных пульмонологов», объединившая в профессиональ-

ный союз врачей-эндоскопистов России, занимающихся бронхологией, в том числе работающих в Санкт-Петербурге.

Светлая память о наших учителях всегда в наших сердцах, высокие стандарты, заданные ими – наше руководство в работе.

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2015. № 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: TBL2015@yandex.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»

Статьи принимаются по адресу:
107564, Москва, Яузская аллея, 2,
ФГБНУ «ЦНИИТ» РАМН

Главный редактор
проф. **И. А. ВАСИЛЬЕВА**

Ответственный секретарь
проф. **О. В. ЛОВАЧЕВА**
телефон: (499) 785 91 76

Зав. редакцией
Е. В. ШИШЛО
телефон: (499) 748 30 26

**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

Официальный сайт журнала:
www.tibl-journal.com

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Фтизопирам®
Фтизопирам® В₆**



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

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

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

РЕКЛАМА

Список литературы

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

ОАО «Акрихин» 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, улица Кирова, дом 29, тел.: +7 (495) 702 95 06.

- ⊗ Новый механизм действия
- ⊗ Высокая бактерицидная активность
- ⊗ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊗ Сокращение длительности лечения
- ⊗ Сокращение периодов бактериовыделения*

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94



*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013