

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

95
ЛЕТ

ЦЕНТРАЛЬНОМУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ
ИНСТИТУТУ ТУБЕРКУЛЕЗА

9
2016

Том 94

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 94

9
2016

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна
д.м.н., профессор, НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич
д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской
научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента
здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович
академик РАН, д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович
д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
г. Новосибирск, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбен Мусаевич
д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный
диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио
директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации
здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна
д.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии
и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

СМЕРДИН Сергей Винторович
д.м.н., профессор, НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва,
Россия

ФАРМЕР Пол
профессор, Гарвардский университет,
Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимирович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская
академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович
д.м.н., профессор, ГУ «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

ГОЛУБЕВ Дмитрий Николаевич
д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
г. Екатеринбург, Россия

САФАРЯН Марина Давидовна
д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет
им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович
д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-
практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ,
г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
г. Екатеринбург, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

К 95-летию юбилею ФГБНУ «ЦНИИТ» 5

Оригинальные статьи

Пунга В. В., Якимов М. А., Измайлова Т. В., Русакова Л. И., Тестов В. В.

Контроль ситуации по туберкулезу на территориях Российской Федерации, курируемых ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», за 2014-2015 гг. 11

Самойлова А. Г., Буракова М. В., Васильева И. А., Ленская В. В., Ваниев Э. В.Влияние экспресс-детекции резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. 18**Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю.**

Персонифицированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. . 24

Попова Л. А., Шергина Е. А., Ловачева О. В., Багдасарян Т. Р., Черных Н. А., Нефедов В. Б.

Функциональный ответ на установку эндобронхиального клапана у больных деструктивным туберкулезом легких 30

Эргешов А. Э., Шмелев Е. И., Ковалевская М. Н., Карпина Н. Л., Ларионова Е. Е., Черноусова Л. Н.

Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров 39

Авербах М. М. (мл.), Губкина М. Ф., Панова Л. В.

Содержание пентраксина 3 и С-реактивного протеина в сыворотке крови у больных туберкулезом органов дыхания детей и подростков с деструктивными процессами и малыми формами туберкулеза 44

Парфенова Т. А.

Опыт использования в противотуберкулезных учреждениях аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции. 49

Ерохина М. В., Лепеха Л. Н., Эргешов А. Э., Рыбалкина Е. Ю., Садовникова С. С., Сычевская К. А.

Белки множественной лекарственной устойчивости соматических клеток легкого и особенности их экспрессии при фиброзно-кавернозном туберкулезе 53

Демьяненко Н. Г., Лепеха Л. Н., Шмелев Е. И., Авербах М. М., Стацук Т. А., Сивокозов И. В.

Макрофагальный и цитокиновый спектры бронхоальвеолярного смыва при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания. 59

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

Особенности липидного обмена у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типа 65

Черноусова Л. Н., Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Шевкун Н. А.Активность *in vitro* лекарственного кандидата РВТЗ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью. 73**Устинова В. В., Смирнова Т. Г., Варламов Д. А., Андриевская И. Ю., Ларионова Е. Е., Черноусова Л. Н.**

Выявление и дифференциация нетуберкулезных микобактерий и микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени 80

ДИСКУССИЯ

Соловьева И. П., Лазарева Я. В., Березовский Ю. С.

Клиническая классификация туберкулеза в оценке распространенности кавернозных форм заболевания 88

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 94

9
2016

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Sergey E. BORISOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Higher School of Economics, Moscow, Russia

Leonid I. DVORETSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthisiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School,
Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Dmitry N. GOLUBEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific Practical
Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

CONTENTS

The 95th Anniversary of CTRI.	5
------------------------------------	---

Original Articles

Punga V. V., Yakimova M. A., Izmaylova T. V., Rusakova L. I., Testov V. V. Tuberculosis control situation in territories of the Russian Federation supervised by Central Tuberculosis Research Institute, 2014-2015.	11
Samoylova A. G., Burakova M. V., Vasilieva I. A., Lenskaya V. V., Vaniev E. V. Impact of express susceptibility testing to rifampicin of <i>M. tuberculosis</i> on chemotherapy efficiency in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis.	18
Gubkina M. F., Khokhlova Yu. Yu., Yukhimenko N. V., Petrakova I. Yu. Individual approaches to the choice of chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection .	24
Popova L. A., Shergina E. A., Lovacheva O. V., Bagdasaryan T. R., Chernykh N. A., Nefedov V. B. Functional response to endobronchial valve implanting to those suffering from pulmonary destructive tuberculosis.	30
Ergeshov A. E., Shmelev E. I., Kovalevskaya M. N., Karpina N. L., Larionova E. E., Chernousova L. N. Mycobacteriosis in the practice of pulmonologists and phthisiologists.	39
Averbakh M. M. (J.), Gubkina M. F., Panova L. V. Content of pentraxin-3 and C-Reactive Protein in blood serum of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis with destruction and minor forms of the disease .	44
Parfenova T. A. Experience of using recombinant allergen of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> for diagnostics of tuberculous infection .	49
Erokhina M. V., Lepekha L. N., Ergeshov A. E., Rybalkina E. Yu., Sadovnikova S. S., Sychevskaya K. A. Multiple drug resistance proteins of pulmonary somatic cells and their specific expression in fibrous cavernous tuberculosis .	55
Demyanenko N. G., Lepekha L. N., Shmelev E. I., Averbakh M. M., Statsuk T. A., Sivokozov I. V. Macrophage and cytokine profiles of bronchoalveolar lavage in new and relapsing respiratory sarcoidosis.	59
Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G. Specific features of lipid exchange in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes of type 1 and 2 .	65
Chernousova L. N., Andreevskaya S. N., Smirnova T. G., Larionova E. E., Andrievskaya I. Yu., Shevkun N. A. <i>In vitro</i> action of the drug candidate of PBTZ169, hydrochloride action in respect of clinical strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> with extensive drug resistance .	73
Ustinova V. V., Smirnova T. G., Varlamov D. A., Andrievskaya I. Yu., Larionova E. E., Chernousova L. N. Detection and differentiation of non-tuberculous mycobacteria and <i>M. tuberculosis</i> complex by real time PCR.	80

DISCUSSION

Solovieva I. P., Lazareva Ya. V., Berezovskiy Yu. S. Clinical classification of tuberculosis when assessing the prevalence of cavernous forms of the disease .	88
--	----

К 95-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ФГБНУ «ЦНИИТ»

В 2016 г. Федеральному государственному бюджетному научному учреждению «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») исполнилось 95 лет. За эти годы институт прошел славный путь, который во многом зависел от периодов истории России, менял названия и подчиненность, но всегда оставался местом работы ведущих ученых-фтизиатров страны и школой кадров фтизиатрии.

THE 95TH ANNIVERSARY OF CTRI

In 2016 Central Tuberculosis Research Institute celebrates its 95th anniversary. During these years it has been running the path of glory which often was dependent on the Russian history, it changed names and subordination, but it always has been the work place of leading phthisiologists and training site for tuberculosis control specialists.



28 июля 1921 г. был основан Государственный туберкулезный институт (ГТИ) Народного комиссариата здравоохранения РСФСР (НКЗ РСФСР). Первым директором института стал видный фтизиатр, профессор Виктор Александрович Воробьев, председатель «Всероссийской лиги борьбы с туберкулезом».

В 1929 г. институт получил название «Центральный институт туберкулеза» (которое в разных модификациях сохранилось за ним до настоящего времени). В 1938 г. учреждение было передано из Наркомздрава РСФСР в ведение Наркомздрава СССР и стало головным институтом страны по проблеме туберкулеза, выполняя координационные функции в научной и организационно-методической работе.

Многие крупные ученые, составившие гордость отечественной фтизиатрии, в разные годы работали в институте, светлая им память: академики АМН СССР Т. П. Краснобаев, Н. А. Шмелев,

Л. К. Богуш, А. Г. Хоменко; члены-корреспонденты А. Е. Прозоров, В. А. Равич-Щербо, В. В. Ерохин; профессора М. М. Авербах, А. В. Александрова, М. Г. Алябина, Ю. К. Вейсфейлер, В. А. Воробьев, Н. И. Герасименко, В. Г. Добкин, М. П. Жукова, А. И. Каграманов, Г. А. Каратаев, М. А. Карачунский, К. Я. Келеберда, Т. И. Козулицына, А. И. Кудрявцева, З. А. Лебедева, Н. М. Макаревич, В. Д. Маркузон, С. В. Массино, Л. А. Митинская, Л. М. Модель, А. М. Мороз, В. Н. Наумов, С. Е. Незлин, М. И. Ойфебах, К. В. Помельцов, Т. Е. Платонов, М. П. Похитонова, В. И. Пузик, А. Е. Рабухин, Р. А. Радкевич, З. Ю. Ролье, Н. М. Рудой, Ю. Л. Семененков, В. А. Соловьева, Э. С. Степанян, Н. Г. Стойко, В. П. Стрельцов, О. А. Уварова, В. С. Хольцман, Т. Н. Хрущева, Т. А. Худушина, В. И. Чуканов, Д. И. Шифман, В. Г. Штефко, В. Л. Эйнис, Ф. Л. Элинсон, Л. И. Юкелис.

С этими именами и их школами связаны целые научные направления отечественной фтизиатрии.



В. А. Воробьев



Д. И. Шифман



В. С. Хольцман



З. А. Лебедева

Первый период истории: директора В. А. Воробьев (1921-1932 гг.), Д. И. Шифман (1932-1935 гг.), В. С. Хольцман (1936-1939 гг.). Сразу после основания института начались разработки системы диспансерного наблюдения больных туберкулезом, заложившие научно-организационные принципы диспансерного дела в стране. Научно-исследовательская работа была в значительной мере посвящена эпидемиологии туберкулеза и изучению эпидемического процесса (заболеваемость различных групп населения, очаги туберкулезной инфекции, профилактика туберкулеза). В те годы проведены первые экспедиционные исследования в Бурятии, Дагестане, Башкирии, Якутии, Татарстане, Туве, Марийской Республике, материалы которых стали научной базой для разработки противотуберкулезных мероприятий в регионах огромной страны.

После организации НИИ туберкулеза во всех союзных республиках СССР Центральный НИИ туберкулеза (ЦНИИТ) осуществлял координацию их научно-исследовательской деятельности, определял ведущие направления фтизиатрии. В те годы заложены основы совместных коллективных исследований головного института и республиканских НИИ туберкулеза.

Основным направлением фундаментальных научных исследований являлось изучение патогенеза туберкулеза, разработано учение о патогенезе лимфогематогенных форм диссеминированного туберкулеза, показано значение наследственных факторов в предрасположенности к заболеванию туберкулезом. Интенсивное развитие получили исследования в области патофизиологии, биохимии, рентгенологии и бактериологии туберкулеза. На основе патогенеза туберкулеза и его проявлений была разработана клиническая классификация туберкулеза, принятая на Всесоюзном совещании представителей всех НИИ туберкулеза в 1938 г. На основе этой классификации была построена группировка диспансерных контингентов.

Второй период истории: директор З. А. Лебедева (1940-1958 гг.). Включает в себя и тяжелейший период в жизни страны – Великую Отечественную

войну и послевоенные годы. В октябре 1941 г. часть института по решению Правительства СССР была эвакуирована в г. Новосибирск, где продолжалась научно-исследовательская и клиническая работа по изучению эпидемиологии, клиники, патоморфологии туберкулеза, но уже в условиях военного времени. Наряду с развертыванием исследований в г. Новосибирске, где находилась основная часть института, в прифронтовой Москве продолжалась клиническая работа. Хирургическая клиника была расширена с 50 до 100 коек, проводились хирургическое лечение каверн, коллапсотерапия, лимфотерапия. Временная эвакуация части института в г. Новосибирск способствовала становлению фтизиатрической службы Сибири и организации в декабре 1943 г. на основе филиала ЦНИИТ Новосибирского НИИ туберкулеза.

В июне 1944 г. была учреждена Академия медицинских наук СССР, и ЦНИИТ в числе первых институтов вошел в ее состав. Институт имел крупную клиническую (420 коек) и лабораторную базу, располагался на обширной территории рядом с платформой Яуза Северной железной дороги, включал в себя клинику костно-суставного туберкулеза в Сокольниках и диспансерное отделение с диагностической клиникой на Яузском бульваре в Москве. Продолжались исследования в области эпидемиологии и профилактики, диагностики и лечения туберкулеза, быстро развивалась фтизиохирургия. В 1947 г. Л. К. Богуш выполнил первую в стране пульмонэктомию по поводу туберкулеза. В 1950 г. группа сотрудников института во главе с Н. Г. Стойко за разработку методов хирургического лечения больных туберкулезом были удостоены Государственной премии СССР. Годом раньше, в 1949 г., Государственная премия СССР была вручена Т. П. Краснобаеву за монографию «Костно-суставной туберкулез у детей».

В эти же годы в клиниках стали широко применяться первые высокоэффективные противотуберкулезные препараты – стрептомицин, фтивазид, ПАСК, которые открыли новую эпоху в лечении туберкулеза. В институте проводили комплексные



Н. А. Шмелев

А. Г. Хоменко

клинические и экспериментальные исследования механизмов действия противотуберкулезных препаратов, их влияния на возбудителя туберкулеза и организм больного, на процессы заживления. Разрабатывали режимы химиотерапии, пути преодоления побочного действия препаратов и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. В 1950 г. для проведения научной, лечебно-диагностической и организационно-методической работы в Якутии в г. Якутск были направлены несколько сотрудников института во вновь организованный филиал ЦНИИТ, они и обеспечили совместно с якутскими врачами-фтизиатрами развитие нового учреждения, столь успешное, что в 1962 г. филиал был преобразован в самостоятельный Якутский институт туберкулеза.

Третий период истории института: директора Н. А. Шмелев (1959-1973 гг.), А. Г. Хоменко (1973-1999 гг.). Начало его, 1961 г., определено переводом института из состава АМН в систему Минздрава СССР с целью координации крупномасштабных коллективных исследований, направленных на совершенствование организационных форм борьбы с туберкулезом, проведение контролируемых клинических исследований по изучению эффективности химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом. В институте был создан Координационный центр – исследования проводили совместно с десятью НИИ туберкулеза СССР и большого числа практических противотуберкулезных учреждений 8 экспериментальных территорий.

Одним из приоритетных направлений научных исследований ЦНИИТ всегда была педиатрия: изучение диагностики, клиники и лечения туберкулеза у детей, отработка принципов диспансерного наблюдения за детьми, различные аспекты вакцинации БЦЖ, которая стала широко применяться с начала 60-х годов XX в.

Среди крупных научных достижений этого периода следует выделить исследования по клинической цитологии, морфологии форменных элементов крови.

В 1968 г. при институте был создан специализированный совет (после 1993 г. – диссертационный совет) по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук, успешно действующий по настоящее время. Председателями этого совета все эти годы являлись действующие директора института.

В 1961 г. за разработку и внедрение в медицинскую практику оригинальных методов хирургического лечения заболеваний легких группа сотрудников института под руководством академика АМН Л. К. Богуша была удостоена Ленинской премии, а в 1974 г. – Государственной премии СССР.

Были получены новые данные об изменчивости возбудителя туберкулеза, в 1972 г. зарегистрировано научное открытие (среди авторов и сотрудники института Н. А. Шмелев, И. Р. Дорожкова и З. С. Земскова) – явление L-трансформации микобактерий туберкулеза. В 1982 г. за цикл работ по разработке данной проблемы и изучение клинического значения L-форм микобактерий туберкулеза группе ученых, из них трое сотрудников института (А. Г. Хоменко, И. Р. Дорожкова, З. С. Земскова), была присуждена Государственная премия СССР.

В 1973 г. ЦНИИТ МЗ СССР возглавил А. Г. Хоменко. В результате огромной работы противотуберкулезной службы, в первых рядах которой был коллектив института, эпидемическая ситуация по туберкулезу на экспериментальных территориях значительно улучшилась, были разработаны наиболее рациональные для тех условий противотуберкулезные мероприятия для всей страны: флюорографическое обследование с картотечным учетом, контролируемая химиотерапия больных туберкулезом и централизованный контроль за основными противотуберкулезными мероприятиями, включая вакцинацию БЦЖ и ревакцинацию, работу в очагах инфекции. Была доказана возможность сокращения сроков лечения больных, в том числе при деструктивном туберкулезе легких.

Важное значение придавали фундаментальным научным исследованиям. В этот период начались исследования в области иммунологии туберкулеза в двух направлениях: экспериментальная иммунология (изучение механизмов противотуберкулезного иммунитета и их генетического контроля на экспериментальных моделях – естественной и приобретенной резистентности, иммуногенетических основ чувствительности к туберкулезу, эффективности противотуберкулезной вакцинации) и клиническая иммунология (иммунный статус больных туберкулезом при разных вариантах развития болезни, оценка эффективности лечения и выработки показаний для иммунокоррекции). Позже было создано новое направление во фтизиатрии – экспериментальная иммунология и иммуногенетика, позволившее получить важные данные о молекулярных механизмах патогенеза туберкуле-



В. В. Ерохин

за и доказать наличие наследственной предрасположенности к заболеванию туберкулезом.

Данный период в деятельности института характеризуется широким внедрением в медицинскую практику новых технологий. Создан отдел гранулематозных болезней легких, сотрудники которого внесли весомый вклад в изучение данной проблемы, в том числе с позиций дифференциальной диагностики туберкулеза. Быстрыми темпами развивается реанимационно-анестезиологическая служба, позволяя расширять показания для сложных хирургических операций, дифференциальная диагностика легочных заболеваний – благодаря внедрению фибробронхоскопии с биопсиями, созданию отделений ультразвуковых, скинтиграфических и функциональных исследований, совершенствованию лабораторной службы. С помощью методов гистоферментохимии, электронной микроскопии и электронно-микроскопической гистохимии, биохимии получены новые данные о гистогенезе туберкулезной гранулемы, субклеточной морфологии туберкулезного воспаления и других гранулематозных заболеваний органов дыхания, в частности саркоидоза и альвеолитов различного генеза, состояния макрофагальной и сурфактантной систем легких и систем, обеспечивающих сохранение гомеостаза организма в условиях агрессивного воздействия туберкулезной инфекции. Этому способствовали исследования, проведенные в эндоскопическом отделении института, доказавшие безопасность выполнения бронхоальвеолярных лаважей у больных туберкулезом, что дало возможность широко использовать этот материал для научных разработок.

Принимая во внимание достижения в области бактериологии туберкулеза в эксперименте и клинике, были изучены и внедрены новые схемы и режимы химиотерапии больных с учетом лекарственной резистентности возбудителя, были возвращены в клинику методы коллапсотерапии (пневмоторакс и пневмоперитонеум) и доказана их необходимость для лечения больных с лекарственной устойчивостью возбудителя. Разработаны методы химиопро-

филактики и схемы химиотерапии туберкулеза у детей и подростков.

В области фтизиохирургии были разработаны эффективные методы хирургического лечения больных туберкулезом легких и плевры, отмеченные в 1990 г. премией Совета министров СССР. Широкое развитие и применение получили лазерные технологии в хирургии и эндоскопии, экстракорпоральные методы обработки крови, расширившие лечебные мероприятия при туберкулезе. Также были выполнены комплексные исследования саркоидоза, экзогенных аллергических альвеолитов и других заболеваний легких.

С 1991 г. ЦНИИТ был вновь введен в состав Академии медицинских наук СССР (с 1992 г. – Российской академии медицинских наук). Его задачами были выполнение научной, лечебно-диагностической и научно-организационной работы в области фтизиатрии и других заболеваний легких, осуществление последиplomной подготовки кадров через докторантуру, аспирантуру, ординатуру, а также повышение квалификации специалистов на базе постоянно действующего в институте учебного центра. Грандиозные задачи пришлось на тяжелые годы «перестройки», которые ЦНИИТ РАМН переживал вместе со страной, испытывая во всем дефицит материальных ресурсов, при этом не растерял кадровый состав и выполнил совместно с другими НИИ фтизиатрического профиля главную задачу – сохранение структуры и объемов противотуберкулезной службы страны.

Международное сотрудничество института имеет давние традиции, проводились совместные исследования с однопрофильными учреждениями стран Европы: Венгрией, Германией, Великобританией, Польшей, Румынией, Чехословакией, Францией, Югославией, Болгарией, Международным противотуберкулезным союзом, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Республикой Молдова, Республикой Беларусь, Казахстаном, Азербайджаном, Узбекистаном, США, Канадой.

В 1998 г. было принято совместное решение Европейского регионального бюро ВОЗ и МЗ РФ о назначении ЦНИИТ РАМН в качестве Сотрудничающего центра ВОЗ по туберкулезу в России (приказ МЗ РФ № 139 от 28.04.1998 г. «Об организации Сотрудничающего центра ВОЗ по борьбе с туберкулезом»), в 2015 г. ЦНИИТ прошел очередную успешную переаттестацию.

Четвертый период: директора В. В. Ерохин (1999-2014 гг.) и А. Э. Эргешов (2014 г. – по настоящее время). Начало периода совпало с наступлением XXI в., сменой директора (после смерти А. Г. Хоменко в 1999 г. институт возглавил В. В. Ерохин) и позитивными изменениями в экономике страны. В 2014 г. ЦНИИТ вместе с реформированной Российской академией наук (Российская академия медицинских наук была включена в РАН) вошел в со-

став Федерального агентства научных организаций (ФАНО) и стал называться ФГБНУ «ЦНИИТ». В этом же году, после смерти В. В. Ерохина, директором института решением трудового коллектива был избран и утвержден ФАНО профессор А. Э. Эргешов, проработавший к тому времени в институте 27 лет, в том числе заместителем директора по научной и лечебной работе.

Кроме научной и лечебной деятельности, в этот период были проведены трудоемкая работа по благоустройству обветшавших строений института, капитальный ремонт в клинических и лабораторных подразделениях, закупка современного оборудования, обустройство рабочих мест. Огромное внимание уделяется развитию микробиологической службы, которая призвана с помощью нового оборудования, посева на жидкие питательные среды и молекулярно-генетических исследований решить важнейшую проблему фтизиатрии – быстрой диагностики возбудителя и его лекарственной чувствительности у больных туберкулезом, распространить свой опыт на территории страны. Продолжаются работы по изучению туберкулезного воспаления, гистогенеза туберкулезной гранулемы, сурфактантной системы. Проводится внедрение сурфактант-терапии в клиническую практику для лечения больных туберкулезом. Эти исследования выполнены впервые в мире, совместно с разработчиками препарата сурфактант-БЛ получен патент на метод лечения. Использование новейшего оборудования рентгенологического – компьютерная томография, эндоскопического – видеостойки, укомплектованные для проведения чрезбронхиальной биопсии легкого под контролем ультразвука, техника для видеоторакоскопических и видеоассистированных операций, автоматизированные системы для лабораторных служб позволили поднять диагностику легочных заболеваний, в их числе туберкулеза, на новую ступень, соответствующую мировым стандартам.

Во главе с В. В. Ерохиным ряд специалистов института приняли участие в экспериментальных и клинических исследованиях нового отечественного препарата диаскин-тест для массовых скрининговых обследований на туберкулез. Работа была удостоена премии Правительства Российской Федерации 2011 г. в области науки и техники.

В результате проведения в институте молекулярно-генетических исследований выявлено широкое распространение на территориях РФ штаммов МБТ кластера W-Beijing, которые более чем в 50% случаев обладают множественной лекарственной устойчивостью и высокой способностью выживать в макрофагах. Результаты этих исследований приближают нас к пониманию механизмов персистенции возбудителя туберкулеза в макроорганизме. Также разработан метод видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий и МБТ на основе



А. Э. Эргешов

масс-спектрометрического анализа, создается база данных белковых профилей нетуберкулезных микобактерий и МБТ, позволяющая быстро и точно провести идентификацию микобактериальных культур, что важно для дифференциальной диагностики.

ЦНИИТ РАМН совместно с НИИ молекулярной биологии РАН им. В. А. Энгельгардта принимает активное участие в создании отечественных биочипов, позволяющих выявить МБТ непосредственно из патологического материала и определить их чувствительность к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

Важным направлением в области фундаментальных исследований является изучение реакций макроорганизма при взаимодействии с туберкулезной инфекцией, получены новые данные по иммунопатогенезу туберкулеза – роли лимфоцитов CD4 (Т-хелперов), секретирующих интерферон-гамма, две популяции которых отличаются по наличию на клеточной поверхности рецептора CD27. Выдвинуто положение, что степень дифференцировки и функциональной активности CD27 является показателем состояния Т-клеточного иммунитета и активности туберкулеза. Эти исследования выполнены впервые во фтизиатрии.

В виварии ЦНИИТ РАМН, имеющем международный статус, проведен скрининг генома мыши, который позволил выявить локусы на 3, 9 и 17-й хромосомах, контролирующих восприимчивость к туберкулезу. Проводится идентификация конкретных генов. Следует отметить, что подобными работами по картированию и клонированию генов млекопитающих, контролирующих туберкулез, в мире занимаются единичные лаборатории (Университет Мак Гилла в Монреале, Канада; в Гарварде и Бостонском Университете, США).

В ЦНИИТ РАМН также впервые во фтизиатрии проведены исследования по трансплантации собственных мезенхимальных стволовых клеток больным распространенным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Данные исследования открывают новые возможности для применения клеточных

технологий в лечении больных туберкулезом. Уже более 10 лет во фтизиатрическом отделе института совместно с эндоскопическим отделением с успехом используется клапанная бронхоблокация для лечения множественных каверн при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе.

Эффективным направлением в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью остаются хирургические методы, но благодаря разработке и внедрению видеоассистированных и коллапсохирургических методов минимизированы риски хирургического вмешательства при высокой эффективности.

Решение проблемы повышения эффективности химиотерапии туберкулеза связано с созданием новых форм противотуберкулезных препаратов, разработанных на основе нанотехнологий. ЦНИИТ совместно с Всероссийским центром молекулярной медицины разработана технология и проведены экспериментальные доклинические исследования эффективности таких препаратов на основе рифампицина, рифабутина, левофлоксацина и циклосерина.

ЦНИИТ совместно с НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и институтом биохимии им. А. Н. Баха РАН ведет экспериментальные исследования по разработке новых противотуберкулезных вакцин, способных защитить от туберкулезной инфекции подростков и лиц молодого возраста.

Все эти годы ЦНИИТ проводил большую работу в 15 зонах курации территории РФ (по приказу МЗ и СР РФ и РАМН). Созданы филиалы Учебного центра института: в г. Орле – по диагностике и лечению туберкулеза с лекарственной устойчи-

востью МБТ, в г. Владимире – по инфекционному контролю.

Всю свою 95-летнюю историю ФГБНУ «ЦНИИТ» является успешным научным учреждением, и в этом заслуга и его нынешнего коллектива. В настоящий момент в институте трудятся более 600 человек. В структуре ЦНИИТ 9 научно-исследовательских отделов, 4 из которых имеют клинические отделения на 400 коек. В научных подразделениях работают профессора по различным специальностям, возглавляя исследовательскую работу, Абдуллаев Р. Ю., Авербах М. М. (мл.), Апт А. С., Тергерт В. Я., Демихова О. В., Каминская Г. О., Лепеха Л. Н., Ловачева О. В., Овсянкина Е. С., Пунга В. В., Романов В. В., Сигаев А. Т., Степанян И. Э., Черноусова Л. Н., Шмелев Е. И., Эргешов А. Э. Кроме этого, недавно ушли на заслуженный отдых, но не потеряли связь с институтом профессора Гедымин Л. Е., Нефедов В. Б., Фирсова В. А., Голышевская В. И., Земскова З. С., Филиппов В. П. Перешли на другую работу, чтобы возглавить учреждения, кафедры, отделы профессора Васильева И. А., Гиллер Д. Б., Дорожкова И. Р., Свистунова А. С., Литвинов В. И., Мишин В. Ю.

С 95-летним юбилеем института поздравляем всех, чей жизненный путь связан с работой в его стенах. Желаем вам здоровья и дальнейших успехов, именно усилиями коллектива продолжается славная история одного из старейших медицинских научных учреждений России.

Администрация института

КОНТРОЛЬ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ НА ТЕРРИТОРИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, КУРИРУЕМЫХ ФГБНУ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА», ЗА 2014-2015 гг.

В. В. ПУНГА, М. А. ЯКИМОВА, Т. В. ИЗМАЙЛОВА, Л. И. РУСАКОВА, В. В. ТЕСТОВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Представлены результаты анализа эпидемической ситуации по туберкулезу в курируемых институтом 15 регионах РФ за 2014-2015 гг. Снижение показателя заболеваемости туберкулезом за 2014-2015 гг. произошло в 11 из 15 регионов. На 4 территориях отмечен незначительный рост. Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0-17 лет снизился в 10 регионах, в 5 – отмечен рост. Показатель смертности от туберкулеза снизился, но на 3 территориях он превышает среднестатистический показатель по стране (9,2 на 100 тыс. населения). Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных для лечения в 2014 г. с положительной бактериоскопией мокроты, колебалась от 69,8% в Орловской области до 32,6% в Ульяновской области, по посеву мокроты – от 70,6% в Орловской области до 34,2% в Ульяновской области, по закрытию полостей распада – от 72,3% в Орловской области до 40,2% в Ульяновской области. Основными причинами низкой результативности химиотерапии являются отрыв от лечения, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), низкая хирургическая активность. Для повышения эффективности лечения необходимо повсеместно внедрить быстрые методы определения лекарственной чувствительности МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам и проводить адекватную химиотерапию только теми препаратами, к которым МБТ сохранили чувствительность, активнее применять хирургические методы вмешательства.

Ключевые слова: туберкулез, выявление, лечение, множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

TUBERCULOSIS CONTROL SITUATION IN TERRITORIES OF THE RUSSIAN FEDERATION SUPERVISED BY CENTRAL TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE, 2014-2015

V. V. PUNGA, M. A. YAKIMOVA, T. V. IZMAYLOVA, L. I. RUSAKOVA, V. V. TESTOV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article presents the results of tuberculosis epidemic situation analysis in 15 Russian regions supervised by the Institute in 2014-2015. Tuberculosis incidence decreased in 11 regions out of 15 in 2014-2015. 4 regions demonstrated minor increase. Tuberculosis incidence among children in the age from 0-17 years old went down in 10 regions and increased in 5. Tuberculosis mortality decreased but in 3 regions it is higher than the average Russian rate (9.2 per 100,000 pop.). Treatment efficiency among new tuberculosis cases registered for treatment in 2014 with positive sputum microscopy varied from 69.8% in Orel Region down to 32.6% in Ulyanovsk Region, treatment efficiency as per sputum conversion by culture – from 70.6% in Orel Region down to 34.2% in Ulyanovsk Region, treatment efficiency as per cavity healing – from 72.3% in Orel Region down to 40.2% in Ulyanovsk Region. The main reasons of low chemotherapy effectiveness are defaults from treatment, multiple drug resistance and insufficient surgical activities. In order to enhance the treatment efficiency, rapid drug susceptibility testing techniques are to be introduced everywhere with susceptibility testing to all anti-tuberculosis drugs and adequate chemotherapy regimens are to be applied consisting only of those drugs to which tuberculous mycobacteria are susceptible, surgical treatment is to be used more often.

Key words: tuberculosis, detection, treatment, multiple drug resistance.

Туберкулез (ТБ) в Российской Федерации, в том числе на курируемых Центральным НИИ туберкулеза территориях – серьезная проблема здравоохранения и общества [1, 2].

Цель исследования: изучение динамики статистических показателей по ТБ на территориях РФ, курируемых ФГБНУ «ЦНИИТ», за 2014-2015 гг.

Материалы и методы

При изучении динамики эпидемиологических показателей по ТБ использовали данные статистической отчетности (форма № 8 «Сведения о заболевании активным туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», формы отраслевой статистической отчетности в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 50 от 13.02.2004 г. по 15 субъектам Российской Фе-

дерации, анализ первичной медицинской документации).

Результаты исследования

В Российской Федерации показатель заболеваемости ТБ снизился с 59,5 на 100 тыс. населения в 2014 г. до 57,7 в 2015 г. (снижение на 3%).

Снижение показателя заболеваемости ТБ за 2014-2015 гг. произошло в 11 из 15 регионов. На 4 территориях наблюдается незначительный рост: в Республике Ингушетия – увеличение на 5,4%, в Чеченской Республике – на 3,3%, в Ульяновской области, в Астраханской области – на 7,5%. Превышение среднего показателя заболеваемости по РФ (57,7 на 100 тыс. населения) отмечено в 3 субъектах: Астраханской, Ульяновской областях и в Республике Калмыкия (табл. 1).

Таблица 1. Заболеваемость туберкулезом на территориях, курируемых ФГБНУ «ЦНИИТ», за 2014-2015 гг.

Table 1. Tuberculosis incidence in the regions supervised by CTRI, 2014-2015

Территория	Заболеваемость	
	2014 г.	2015 г.
РФ	59,5	57,7
Владимирская обл.	50,6	46,4
Ивановская обл.	42,5	42,1
Орловская обл.	36,3	30,3
Р. Калмыкия	77,9	67,9
Астраханская обл.	94,1	104,7
Р. Дагестан	34,9	32,0
Р. Ингушетия	51,0	53,4
Чеченская Республика	29,4	30,4
Р. Марий Эл	62,5	52,7
Р. Мордовия	52,3	50,2
Р. Татарстан	42,3	39,5
Нижегородская обл.	47,8	42,0
Пензенская обл.	40,5	38,8
Саратовская обл.	56,6	51,9
Ульяновская обл.	68,6	68,9

В 2015 г. показатель заболеваемости детей в возрасте 0-17 лет снизился по сравнению с 2014 г. на 5,2%. Превышение среднероссийского показателя 14,5 на 100 тыс. населения в 2015 г. отмечено в 5 субъектах: Астраханская область (выше в 4,2 раза), Республика Калмыкия (выше в 2,5 раза), Республика Мордовия, Республика Ингушетия, Владимирская область – 14,8 (табл. 2).

Таблица 2. Заболеваемость туберкулезом детей 0-17 лет, 2014-2015 гг. (на 100 тыс. населения), на территориях, курируемых институтом

Table 2. Tuberculosis incidence in children of 0-17 years old, 2014-2015 (per 100,000 pop.) in the regions supervised by the institute

Территория	0-17 лет		0-14 лет		15-17 лет	
	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.
Россия	15,4	14,5	13,4	12,5	27,4	27,0
Владимирская обл.	15,0	14,8	15,6	13,8	11,4	20,6
Ивановская обл.	10,3	7,9	10,0	5,9	11,9	20,6
Орловская обл.	9,8	8,2	9,8	8,8	9,6	5,1
Р. Калмыкия	37,6	35,9	35,2	33,1	51,6	52,9
Астраханская обл.	40,6	61,3	37,0	58,2	63,3	82,5
Р. Дагестан	7,8	7,9	5,0	4,8	22,2	24,2
Р. Ингушетия	19,5	17,2	16,7	13,5	35,2	38,2
Чеченская Республика	5,7	7,5	3,4	4,4	20,4	26,2
Р. Марий Эл	14,6	8,6	13,8	9,9	20,8	0,0
Р. Мордовия	21,4	22,1	23,8	21,7	9,2	24,0
Р. Татарстан	8,8	9,0	8,1	7,4	21,4	18,6
Нижегородская обл.	12,8	7,4	11,1	5,9	22,6	16,0
Пензенская обл.	14,7	10,9	9,4	9,2	20,2	20,8
Саратовская обл.	11,6	11,0	8,1	9,0	30,8	22,7
Ульяновская обл.	14,0	8,3	12,1	7,0	24,4	16,0

Одним из важных показателей, отражающих состояние противотуберкулезной помощи населению, является показатель смертности от ТБ, который характеризует состояние профилактики, диагностики и лечения этого заболевания (рис. 1).

Показатель смертности от ТБ в России в 2015 г. по сравнению с 2014 г. снизился с 10,1 на 100 тыс. населения до 9,2 на 100 тыс. населения, или на 9,8%. На 3 территориях курации смертность превышает среднероссийский показатель в Астраханской области, в Республике Калмыкия, в Ульяновской области. На остальных 12 территориях показатель смертности колебался от 1,8 на 100 тыс. населения в Орловской области до 6,0 на 100 тыс. населения в Республике Марий Эл (рис. 1).

Основным методом выявления взрослых больных ТБ органов дыхания (ТОД) на 14 территориях, кроме Чеченской Республики, являются периодические флюорографические осмотры (ПФО). Показатель выявления путем ПФО колебался от 72,5% в Саратовской области до 12,7% в Чеченской Республике при среднероссийском показателе 59,9% (табл. 3).

Охват детей осмотрами на ТБ в 2015 г. колебался от 62,2% в Чеченской Республике до 108,2% в Саратовской области.

Важным методом подтверждения диагноза ТБ являются микробиологические методы – микроскопия мокроты и посев. За 2015 г. частота обнаружения кислотоустойчивых микобактерий туберкулеза (КУМ) при впервые выявленном заболевании колебалась от 69% в Чеченской Республике, 61,4% в Астраханской области до 24,2; 26,8; 27,4; 28,9% соответственно в Республике Ингушетия, Ульяновской области, Республике Татарстан и в Сара-

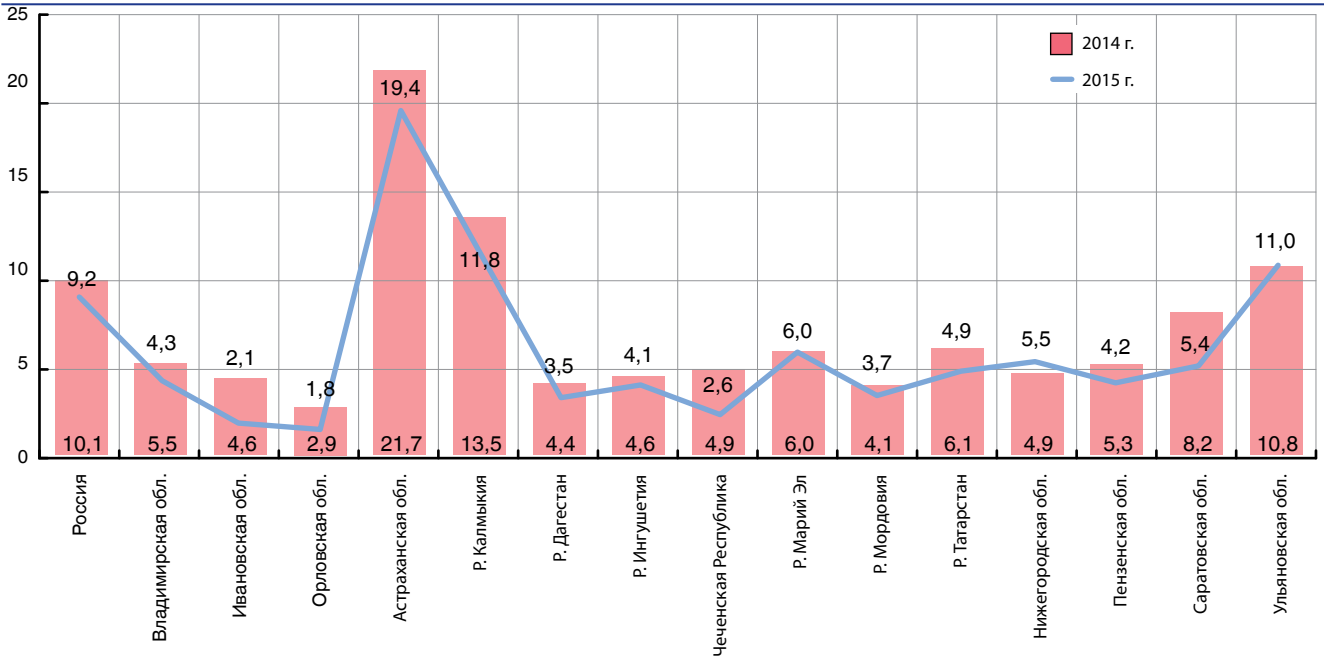


Рис. 1. Динамика показателей смертности от туберкулеза на 100 тыс. населения, 2014-2015 гг., на курируемых территориях

Fig. 1. Changes in tuberculosis mortality rates per 100,000 pop. in 2014-2015, in the supervised territories

товской области при среднем показателе по России 32,8%. Низкие показатели обнаружения КУМ свидетельствуют о неудовлетворительной организации диагностики методом микроскопии наиболее эпидемически опасных случаев ТБ как в организациях медицинской помощи общей практики, так и в противотуберкулезных учреждениях.

Частота положительного результата посева мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) представлена в табл. 3.

За 2015 г. фаза распада при впервые выявленном ТБ легких установлена более чем в половине случа-

ев в Чеченской Республике – 71,6%, в Республике Дагестан – 60,2% и Нижегородской области – 56% при среднем показателе по стране 43,4% (табл. 3).

Частота выявления фиброзно-кавернозного туберкулеза легких при среднем показателе по стране 1,3% составляла: в Чеченской Республике – 6,0%, в Нижегородской и Астраханской областях 4,2 и 3,5% соответственно, что свидетельствует о больших дефектах в организации выявления ТБ на ранних стадиях заболевания.

Одной из причин замедления темпов снижения основных показателей по ТБ на курируемых тер-

Таблица 3. Характеристика впервые выявленных больных туберкулезом
Table 3. Characteristics of new tuberculosis patients

Территория	Доля впервые выявленных больных туберкулезом при периодических осмотрах от всех впервые выявленных больных туберкулезом, %	ФНТ, %	КУМ+, %	МБТ+, %	МЛУ, %	Фаза распада, %
Россия	59,9	1,3	32,8	44,6	23,6	43,4
Владимирская обл.	53,1	0,7	58,2	52,0	23,3	38,0
Ивановская обл.	53,3	0,0	42,3	64,9	20,6	31,9
Орловская обл.	46,2	1,0	45,7	71,8	10,5	42,9
Астраханская обл.	67,3	3,5	61,4	65,2	26,2	42,5
Р. Калмыкия	53,2	2,1	51,1	34,7	28,6	39,9
Р. Дагестан	48,0	0,4	50,8	25,3	21,6	60,2
Чеченская Республика	12,7	6,0	69,0	69,8	18,2	71,6
Р. Ингушетия	52,4	1,5	24,2	29,1	16,9	30,4
Р. Марий Эл	65,8	0,3	44,3	66,4	25,7	35,3
Р. Мордовия	67,6	1,1	35,3	34,5	18,9	42,2
Р. Татарстан	48,2	1,7	27,4	33,9	14,0	41,5
Нижегородская обл.	49,4	4,2	33,4	66,7	34,8	56,0
Пензенская обл.	65,5	0,9	34,5	44,8	27,2	43,1
Саратовская обл.	72,5	0,3	28,9	27,0	19,6	38,2
Ульяновская обл.	62,8	1,2	26,8	14,5	76,4	29,7

риториях, как и в целом по Российской Федерации, является множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ. Наиболее высокие показатели частоты МЛУ МБТ в 2015 г. среди впервые выявленных больных отмечены в Нижегородской (34,8%), Пензенской областях (27,2%), в Республике Калмыкия (28,6%) и Республике Марий Эл (25,7%) (по РФ – 23,6%).

Другой проблемой, влияющей на динамику основных показателей по ТБ, является сочетание ТБ с ВИЧ-инфекцией. Охват впервые выявленных больных тестированием на антитела к ВИЧ в 2015 г. на территориях, курируемых институтом, колебался от 100% на 7 территориях (Орловская область, Республика Дагестан, Республика Мордовия, Астраханская, Пензенская, Нижегородская, Саратовская области) до 87,9% в Ивановской области (в среднем по РФ он составил 95%), а среди контингентов – от 98,6% в Саратовской области до 67% в Чеченской Республике (в среднем по РФ он составил 79,1%).

Среди впервые выявленных больных ТБ частота сочетания с ВИЧ-инфекцией составляла от 28,7% в Ульяновской области до 1,8% в Республике Калмыкия (табл. 4).

Распространенность ТБ на территориях зависит в основном от эффективности лечения больных.

Результаты курса лечения впервые выявленных больных ТБ легких с бактериовыделением, зарегистрированных в 2014 г., были оценены по трем показателям: прекращение бактериовыделения, по результатам микроскопии мокроты, посева на МБТ и по закрытию полости распада (рис. 2). Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный результатами микроскопии мокроты, в среднем в курируемых регионах составил 54,2%, с колебани-

ями от 69,8% в Орловской области до 32,6% в Ульяновской области. Эффективность химиотерапии, подтвержденная при посеве на МБТ, в среднем на курируемых территориях составила 54,0%. Закрытие каверн в среднем составило 57,7%. Основной причиной низкой эффективности лечения больных на большинстве территорий (Саратовская, Нижегородская, Владимирская, Астраханская, Ульяновская области, Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Республика Татарстан) является «отрыв от лечения», показатель которого колеблется от 7,1 до 16,0%, а также МЛУ-туберкулез. Важным показателем качества оказания противотуберкулезной помощи является распространенность его среди населения. За 2014-2015 гг. показатель распространенности снизился на всех территориях, за исключением Ивановской области, где он вырос на 5,2%. На 4 территориях (Астраханская область, Республика Калмыкия, Ульяновская область, Саратовская область) распространенность ТБ превысила среднероссийский показатель (табл. 5). Распространенность ТБ с бактериовыделением снизилась на 3 из 4 этих территорий, а в Астраханской области выросла на 6,4%. В 4 субъектах (Республика Калмыкия и Астраханская область, Ульяновская область и Чеченская Республика) показатель превышал среднероссийский показатель (табл. 5).

Проведенный анализ эффективности лечения в 2014 г. 3 441 впервые диагностированных больных с КУМ+ по микроскопии мокроты (рис. 2) показал, что частота прекращения бактериовыделения по завершении курса химиотерапии колебалась от 69,8% в Орловской области до 32,6% в Ульяновской области при среднем показателе по зоне курации 54,2%. Основные причины низкой эффективности лечения – отсутствие контроля за приемом проти-

Таблица 4. Доля больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом на территориях, курируемых ЦНИИТ, в 2014-2015 гг., в %

Table 4. Part of HIV infected patients among new tuberculosis cases in the regions supervised by CTRI, 2014-2015, %

Территория	2014 г.	2015 г.	Рост + /Снижение –, %
Россия	16,6	17,3	+ 4,4
Ульяновская обл.	26,5	28,7	+ 7,7
Ивановская обл.	24,4	22,7	-7
Нижегородская обл.	18,5	20,2	+ 8,4
Р. Татарстан	13,3	16,2	+ 17,0
Саратовская обл.	12,6	13,0	+ 3,1
Орловская обл.	11,5	6,5	-43,5
Р. Мордовия	9,7	5,0	-48,5
Р. Ингушетия	9,4	8,0	-14,9
Пензенская обл.	8,0	8,4	-4,8
Владимирская обл.	7,7	10,4	+ 2,6
Р. Дагестан	6,3	3,9	-38
Чеченская Республика	4,3	3,1	- 28
Р. Марий Эл	4,0	4,6	+ 1,3
Астраханская обл.	2,3	3,7	+ 38,0
Р. Калмыкия	1,8	1,8	0,0

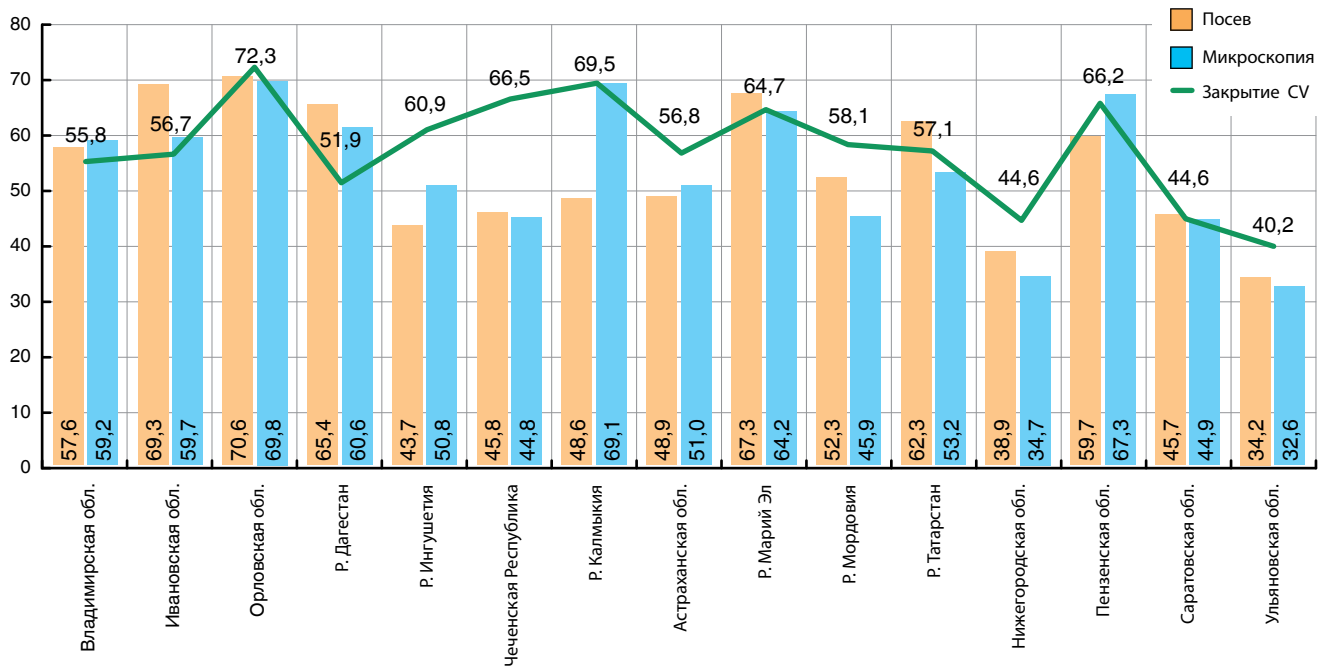


Рис. 2. Эффективность лечения впервые выявленных больных в 2014 г. по микроскопии (КУМ+), посеву (МБТ), закрытию каверн

Fig. 2. Treatment efficiency among new tuberculosis cases in 2014 as per conversion of sputum by microscopy (AFB+), culture (TB mycobacteria), cavity healing

Таблица 5. Распространенность туберкулеза МБТ+, МЛУ, ТБ/ВИЧ-и 2014-2015 гг., на 100 тыс. населения

Table 5. Prevalence of tuberculosis with positive sputum tests, MDR, TB/HIV in 2014-2015 per 100,000 pop.

Территория	Всего		МБТ+		МЛУ-ТБ		ТБ/ВИЧ-и	
	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.
Россия	137,3	129,1	56,8	54,0	24,8	25,5	22,7	19,7
Владимирская обл.	73,5	67,4	37,9	34,9	17,0	17,3	6,5	5,7
Ивановская обл.	58,1	61,3	34,1	30,9	11,9	13,9	20,8	14,6
Орловская обл.	74,9	63,4	24,6	20,0	8,0	6,4	6,1	5,4
Р. Калмыкия	245,9	218,1	115,1	109,8	47,8	53,8	0,9	2,9
Астраханская обл.	235,4	232,3	100,5	107,3	53,0	52,1	2,3	7,9
Р. Дагестан	106,1	96,3	31,7	28,0	13,2	15,4	1,4	2,2
Р. Ингушетия	143,1	127,1	40,5	38,7	12,3	13,5	4,5	12,7
Чеченская республика	148,2	122,7	66,8	65,3	13,1	15,4	5,6	12,8
Р. Марий Эл	130,5	108,5	51,6	41,8	25,3	20,8	3,8	5,1
Р. Мордовия	119,2	109,0	35,9	36,5	17,4	16,8	2,9	4,7
Р. Татарстан	82,4	76,5	40,2	35,6	10,5	11,7	11,2	9,7
Нижегородская обл.	103,8	89,0	48,6	43,2	29,4	30,6	7,6	12,4
Пензенская обл.	101,2	96,8	38,0	35,7	19,7	19,4	4,6	8,0
Саратовская обл.	142,3	129,4	51,8	45,6	19,3	19,0	8,7	13,7
Ульяновская обл.	153,8	148,3	70,0	66,9	38,3	33,1	33,2	33,6

вотуберкулезных препаратов и прерывание курса химиотерапии, частота которого колебалась от 9% в Чеченской Республике и 8,4% в Нижегородской области до 0 в Республике Калмыкия. Снижает показатель эффективности лечения высокая доля умерших больных как от ТБ, так и других причин. Среди больных ТБ легких (КУМ+) в 2014 г. часто-

та летальных исходов составляла 16,1% в Нижегородской области, 13% – в Республике Мордовия, 14,9% – в Ивановской, 14,7% – в Саратовской, 12,4% – в Орловской областях при среднем показателе по зоне курации 10,6%. Эффективность курса химиотерапии по посеву мокроты изучена у 4 557 больных туберкулезом

Закключение

легких (МБТ+) в зоне курации, средний показатель прекращения бактериовыделения составил 54% и колебался от 34,2% в Ульяновской области до 70,6% в Орловской области (рис. 2).

На результаты лечения впервые выявленных больных ТБ легких (МБТ+) большое влияние оказывали частота МЛУ МБТ, которая колебалась от 76,4% в Ульяновской области до 28,6% в Республике Калмыкия, отсутствие в достаточном ассортименте и количестве противотуберкулезных препаратов I и II рядов (табл. 3).

Результаты химиотерапии по закрытию полостей распада при среднем показателе в зоне курации 57,7% колебались от 72,3% в Орловской области до 40,2% в Ульяновской области. Одна из причин низких показателей закрытия полостей распада среди впервые выявленных больных – недостаточное применение коллапсотерапии и хирургических методов лечения. Доля оперированных впервые выявленных больных ТБ в 2015 г. была 23,3; 21,1; 15,2; 12,6% соответственно в Республике Мордовия, Астраханской области, Республике Марий Эл и Пензенской области и 0,5; 2,8; 4,2; 4,4% соответственно в Чеченской Республике, Республике Калмыкия, Республике Дагестан и Республике Ингушетия. Доля оперированных больных с фиброзно-кавернозным ТБ была ниже, чем среди впервые выявленных, а на территориях (Владимирская, Ивановская, Орловская области, Республика Дагестан, Республика Марий Эл, Мордовия) не оперирован ни один больной фиброзно-кавернозным туберкулезом, хотя в контингентах таких больных много (табл. 6).

За 2014-2015 гг. снижение показателя заболеваемости произошло в 11 из 15 регионов курации ЦНИИТ, превышение среднероссийского показателя 57,7 на 100 тыс. населения в 2015 г. отмечено в 3 регионах: Астраханская, Ульяновская области и Республика Калмыкия – 104,7; 68,9; 67,9 на 100 тыс. населения соответственно.

Эпидемическая ситуация по ТБ на территориях, курируемых институтом, за последние годы имеет тенденцию к улучшению.

Показатель смертности от ТБ также снизился, но в Астраханской, Ульяновской областях и Республике Калмыкия он превышает среднероссийский показатель 9,2 на 100 тыс. населения и составил соответственно 19,4; 11,0; 11,8. Распространенность ТБ за 2014-2015 гг. уменьшилась во всех регионах, но превышает среднероссийский показатель 129,1 на 100 тыс. населения. Доля впервые выявленных больных ТБ легких с МЛУ МБТ колебалась от 10,5% в Орловской области до 34,8% в Нижегородской области, превышение среднероссийского показателя 23,6% отмечено в 6 регионах: Ульяновской, Нижегородской, Пензенской, Астраханской областях и Республике Марий Эл и Республике Калмыкия.

Другой проблемой, влияющей на снижение основных показателей по ТБ, является сочетание его с ВИЧ-инфекцией. Среди впервые выявленных больных ТБ частота ВИЧ-позитивных лиц колебалась от 28,7; 22,7; 20,2% соответственно в Ульяновской, Ивановской, Нижегородской областях до 1,8% в Республике Калмыкия при сред-

Таблица 6. Хирургические методы лечения, 2014-2015 гг.

Table 6. Surgical treatment, 2014-2015

№	Территория	Впервые выявленные		С фиброзно-кавернозным МБТ	
		2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.
1	Россия	6,3	7,2	7,3	6,0
2	Владимирская обл.	10,2	5,1	7,0	0,0
3	Ивановская обл.	7,5	9,5	0,01	0,0
4	Орловская обл.	5,2	5,5	0,0	0,0
5	Астраханская обл.	10,1	21,1	14,2	10,7
6	Р. Калмыкия	4,5	2,8	11,4	50,0
7	Р. Дагестан	2,3	4,2	1,6	0,0
8	Чеченская Республика	0,1	0,5	0,4	1,9
9	Р. Марий Эл	6,3	15,2	0,0	0,0
10	Р. Ингушетия	4,3	4,4	13,5	4,1
11	Р. Мордовия	12,2	23,3	3,7	0,0
12	Р. Татарстан	4,4	6,6	2,4	13,5
13	Нижегородская обл.	9,6	12,4	9,2	6,6
14	Пензенская обл.	19,0	12,6	14,3	3,3
15	Саратовская обл.	7,8	6,8	12,6	4,3
16	Ульяновская обл.	5,6	2,5	3,6	9,5

нем показателе по стране 17,3%. Эффективность лечения впервые выявленных больных ТБ легких в 2014 г. по показателю «микроскопия мокроты» (КУМ+) колебалась от 69,8% в Орловской области до 32,6% в Ульяновской области; по посеву мокроты (МБТ+) от 70,6% в Орловской области до 34,2% в Ульяновской области, по закрытию полостей распада от 72,3% в Орловской области до 40,2% в Ульяновской области.

Основные причины низкой эффективности лечения: «отрыв от лечения», МЛУ МБТ, низкая хирургическая активность. Для повышения эффективности лечения необходимо внедрить на всех территориях быстрые методы выявления МБТ и определения лекарственной чувствительности МБТ к препаратам основного и резервного рядов, обеспечения противотуберкулезными препаратами в достаточном количестве и ассортименте, а также реактивами для бактериологической диагностики ТБ и тестирования МБТ на лекарственную чувствительность. Лечение проводить только под контролем медицинских работников. Большое внимание следует уделять обучению медицинских работников, общей практике, вопросам профилактики, диагностики и лечения ТБ, а также применять методы социальной и психологической помощи больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 311.
2. Global Tuberculosis Report 2015, Who/HTM 2015.11

REFERENCES

1. *Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossijskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, pp. 311.
2. Global Tuberculosis Report 2015, Who/HTM 2015.11

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Пунга Виктор Васильевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
отделом эпидемиологии статистики туберкулеза
и информационных технологий.
Тел./факс: 8 (499) 785-91-87; 8 (499) 785-91-90.
E-mail: cniitramn@yandex.ru

Якимова Марина Артемовна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
научно-организационного отдела.
Тел./факс: 8 (499) 785-91-87, 8 (499) 785-91-90.
E-mail: cniitramn@vandex.ru

Измайлова Тамара Викторовна

научный сотрудник научно-организационного отдела.
Тел./факс: 8 (499) 785-91-87, 8 (499) 785-91-90.
E-mail: cniitramn@yandex.ru

Русакова Лариса Ивановна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
научно-организационного отдела.
Тел./факс: 8 (499) 785-91-54.
E-mail: larisa.rusakova@mail.ru

Тестов Вадим Витальевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
научно-организационного отдела.
Тел./факс: 8 (499) 785-91-87, 8 (499) 785-91-90.
E-mail: cniitramn@yandex.ru

Поступила 15.06.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Viktor V. Punga

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
for Tuberculosis Epidemiology Statistics and Information
Technology.
Phone/Fax: +7 (499) 785-91-87; +7 (499) 785-91-90.
E-mail: cniitramn@yandex.ru

Marina A. Yakimova

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of
Epidemiology and Statistics Department.
Phone/Fax: +7 (499) 785-91-87; +7 (499) 785-91-90.
E-mail: cniitramn@vandex.ru

Tamara V. Izmaylova

Researcher of Epidemiology and Statistics Department.
Phone/Fax: +7 (499) 785-91-87; +7 (499) 785-91-90.
E-mail: cniitramn@yandex.ru

Larisa I. Rusakova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Epidemiology and Statistics Department.
Phone/Fax: +7 (499) 785-91-54.
E-mail: larisa.rusakova@mail.ru

Vadim V. Testov

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of Epidemiology and Statistics Department.
Phone/Fax: +7 (499) 785-91-87; +7 (499) 785-91-90.
E-mail: cniitramn@yandex.ru

Submitted on 15.06.2016

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕСС-ДЕТЕКЦИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *M. TUBERCULOSIS* К РИФАМПИЦИНУ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

А. Г. САМОЙЛОВА, М. В. БУРАКОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА, В. В. ЛЕНСКАЯ, Э. В. ВАНИЕВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности химиотерапии туберкулеза, назначаемой по результатам лекарственной устойчивости возбудителя, определенной с помощью картриджной тест-системы GeneXpertMTB/RIF, с последующей коррекцией по данным посева на жидких средах, и определенной только посевом на жидких средах.

Материалы и методы. В исследование включено 185 пациентов с туберкулезом легких в возрасте от 18 до 60 лет, распределенных в три группы: в группах 1 и 2 были пациенты с отсутствием или наличием, соответственно, лекарственной устойчивости возбудителя к рифампицину, установленной по тест-системе GeneXpert MTB/RIF. Группа 3 сформирована ретроспективно из пациентов, имевших возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью, у которых тест-системы не применяли.

Результаты. При правильном выборе режима химиотерапии, соответствующего лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза (МБТ) хотя бы по одному рифампицину, на основании данных теста GeneXpert MTB/RIF, темпы прекращения бактериовыделения достоверно не отличаются у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью МБТ и без таковой.

Назначение химиотерапии по результатам теста GeneXpert MTB/RIF, с последующей коррекцией по результатам посева на Bactec MGIT 960, достоверно способствует у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя улучшению результатов лечения как по скорости прекращения бактериовыделения, так и по скорости закрытия деструкций, по сравнению с группой, где коррекцию лечения проводили только по результату посева на жидкие среды. При этом использование теста GeneXpert MTB/RIF значительно сокращает число случаев коррекции химиотерапии или перехода на другой режим.

Недовыявление при использовании теста GeneXpert MTB/RIF устойчивости МБТ к рифампицину, по сравнению с методом Bactec MGIT 960, зафиксировано на уровне 1,5% (95%-ный ДИ 0,42-5,44%).

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, картриджная тест-система, GeneXpert, метод посева на жидкие среды, химиотерапия туберкулеза, лечение туберкулеза.

IMPACT OF EXPRESS SUSCEPTIBILITY TESTING TO RIFAMPICIN OF *M. TUBERCULOSIS* ON CHEMOTHERAPY EFFICIENCY IN THOSE SUFFERING FROM MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

A. G. SAMOYLOVA, M. V. BURAKOVA, I. A. VASILIEVA, V. V. LENSKEYA, E. V. VANIEV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal of the study: to compare efficiency of anti-tuberculosis chemotherapy prescribed basing on drug susceptibility testing results obtained by GeneXpertMTB/RIF with relevant correction as per data of culture on liquid media and basing on drug susceptibility testing through culture on liquid media only.

Materials and methods. 185 pulmonary tuberculosis patients in the age from 18 to 60 years were included into the study and divided into three groups: Groups 1 and 2 included those susceptible and resistant to rifampicin respectively which was detected by GeneXpert MTB/RIF. Group 3 was formed retrospectively out of patients suffering from multiple drug resistance in whom no test systems had been used.

Results. If chemotherapy regimen was appropriately chosen basing on rifampicin susceptibility data obtained only through GeneXpert MTB/RIF, the time of sputum conversion confidently did not differ for those suffering from multiple drug resistance and those without it.

Prescription of chemotherapy regimen basing on GeneXpert MTB/RIF results with consequent correction as per culture results obtained by Bactec MGIT 960 confidently enhances treatment outcomes in multiple drug resistant tuberculosis patients both regarding sputum conversion rate and cavity healing compared to the group where treatment regimen was corrected basing on results of culture on liquid media. Using GeneXpert MTB/RIF significantly reduces the number of chemotherapy regimens corrections or transfers to the other regimen.

Under-detection of rifampicin resistance when using GeneXpert MTB/RIF compared to Bactec MGIT 960 was fixed on the level of 1.5% (95% CI 0.42-5.44%).

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, cartridge test system, GeneXpert, culture on liquid media, tuberculosis chemotherapy, tuberculosis treatment.

В настоящее время Россия по-прежнему включена в список 27 стран мира с наибольшим бременем туберкулеза [4, 7, 10]. Сочетание высоких эпидемиологических показателей и увеличения

частоты выявления лекарственной устойчивости возбудителя заболевания свидетельствует о многогранном характере проблемы. Исследования, проведенные в ряде стран, показали, что неблаго-

приятный результат лечения больных туберкулезом (неэффективный курс химиотерапии (ХТ) и летальный исход) зачастую обусловлен лекарственной устойчивостью возбудителя [3]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за 2013 г. эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), зарегистрированных для лечения в 2010 г. в 107 странах мира, составила 48%, при этом 28% больных были потеряны для наблюдения ввиду прерывания лечения или иных причин [5, 6]. Результаты лечения в 26 субъектах РФ, принявших участие в проекте по лечению МЛУ-ТБ, проводимого в рамках инициативы Комитета зеленого света с 2007 по 2010 г., показали, что эффективный курс ХТ зарегистрирован у 49,6% [1, 2]. При таком положении актуальными являются поиск и апробация методов, влияющих на эффективность ХТ, в частности использование ускоренных молекулярно-генетических технологий определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). К ним относится картриджная тест-система GeneXpertMTB/RIF (КТС), позволяющая одновременно выявлять ДНК МБТ и мутации в гене *rpoB*, ответственные за устойчивость к рифампицину, при этом лекарственная устойчивость к рифампицину служит маркером множественной лекарственной устойчивости МБТ [9]. Чувствительность КТС оценена как сопоставимая с культуральным методом [8], при этом весьма значительна разница в сроках получения данных о лекарственной устойчивости МБТ. В литературе отсутствуют исчерпывающие сведения о возможности влияния этих различий на эффективность ХТ.

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности ХТ туберкулеза, назначаемой по результатам лекарственной устойчивости возбудителя, определенной с помощью КТС, с последующей коррекцией по данным посева на жидких средах, и определенной только посевом на жидких средах.

Материалы и методы

В ходе проспективно-ретроспективного исследования изучена эффективность ХТ у 185 больных туберкулезом легких в трех группах. Группы 1 и 2 сформированы в результате проспективного исследования из пациентов, поступавших на лечение в клиники института в 2012 и 2013 г. и соответствовавших критериям включения. Разделение на группы проведено на основании данных о выявлении/отсутствии мутаций в гене *rpoB* ДНК МБТ в результате анализа мокроты в КТС. В 1-ю группу исследования включено 76 больных, у которых не обнаружено мутаций в гене *rpoB* микобактерий, во 2-ю группу – 54 человека, у которых выявлены мутации в гене *rpoB*.

Группа 3 (55 пациентов) сформирована ретроспективно из пациентов с МЛУ-ТБ, лечившихся

в клиниках института в 2011 г., у которых КТС не применяли.

Критерии включения для 1-й и 2-й групп: больные туберкулезом легких с неизвестной лекарственной устойчивостью возбудителя, выделявшие с мокротой по крайней мере ДНК МБТ, ВИЧ-отрицательные, возраст от 18 до 60 лет, приверженные к лечению.

Критерии формирования 3-й группы (ретроспективной): больные туберкулезом легких с МЛУ МБТ, обнаруженной в результате теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) методом посева, а до этого момента получавших 1-й режим ХТ, ВИЧ-отрицательные, возраст от 18 до 60 лет, приверженные к лечению.

Пациентам всех трех групп при поступлении и затем периодически проведено клинко-рентгенолабораторное обследование. Особое внимание уделено микробиологическому исследованию мокроты, которая собиралась пациентами по установленным правилам в специальные стерильные контейнеры с герметичными крышками. В качестве бактериоскопического метода использовали люминесцентную микроскопию. Посев осуществляли на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и жидкие питательные среды с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960.

Наряду со стандартными микробиологическими методами, всем пациентам 1-й и 2-й групп (всего 130 человек) при поступлении проведено тестирование по крайней мере одного образца мокроты молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF, позволяющим в течение 90 мин одновременно определить присутствие ДНК МБТ и наличие мутации в гене *rpoB*, сопряженной с лекарственной устойчивостью к рифампицину.

Больным 1-й группы (отсутствие мутаций в гене *rpoB* ДНК МБТ) назначали 1-й режим ХТ: изониазид, рифампицин или рифабутин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин в течение 2-3 мес., затем изониазид, рифампицин (и этамбутол при распространенном процессе или в случае повторного лечения) в течение 4-5 мес. Пациентам 2-й группы (наличие мутаций в гене *rpoB* ДНК МБТ) назначали 4-й режим ХТ с использованием в интенсивной фазе 6 препаратов (капреомицин, пиразинамид, левофлоксацин, циклосерин или теризидон, протионамид, аминосалициловая кислота) и в фазе продолжения – 4 препаратов (пиразинамид, левофлоксацин, циклосерин или теризидон, протионамид или аминосалициловая кислота) в течение минимум 12 мес. Коррекцию режимов ХТ проводили у пациентов всех трех групп по результатам ТЛЧ МБТ, полученным методом посева на жидкие питательные среды. Пациентам 3-й группы, мокроту которых не исследовали с помощью КТС, до получения данных о лекарственной чувствительности МБТ был назначен 1-й режим ХТ, а спустя 2-3 мес. при получении данных о МЛУ МБТ был изменен на 4-й режим ХТ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы «Биостатистика». Для оценки отличий показателей использовали вычисления с помощью χ^2 -критерия с учетом различий с достоверностью 95% и выше, т. е. $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди пациентов 1, 2 и 3-й групп преобладали мужчины (51/76 (67%), 32/54 (59%) и 28/55 (51%) соответственно). В трудоспособном возрасте находилось подавляющее число пациентов – 165/185 (89%). Максимум случаев заболевания среди женщин приходился на фертильный возраст. Возрастной состав в сравниваемых группах не имел достоверной разницы.

Данные пациентов представлены в табл. 1. По способу выявления туберкулеза все три группы были сопоставимы ($p > 0,05$) – преобладали пациенты, выявленные при обращении с жалобами. Во 2-й и 3-й группах часто встречались пациенты, у которых в анамнезе были указания на неэффективные или незавершенные по тем или иным причинам курсы ХТ. В 1-й группе подавляющее число больных относилось к впервые выявленным случаям. Пациенты с рецидивом туберкулеза составили в 1, 2 и 3-й группах 4/76 (5%), 8/54 (15%) и 10/55 (18%) случаев соответственно. Наиболее распространенной формой туберкулеза в 1-й группе была инфильтративная – 32/76 (42%), иная картина – во 2-й и 3-й группах, где наиболее частой формой была фиброзно-кавернозная – 21/54 (39%) и 21/55 (38%) соответственно, реже встречалась инфильтративная – 13/54 (24%) и 18/55 (33%). При этом среди пациентов 2-й и 3-й групп увеличение частоты неэффективных курсов лечения в анамнезе сопровождалось увеличением частоты тяжелых форм туберкулеза с деструкцией легочной ткани.

При оценке спектра лекарственной устойчивости МБТ выявлено, что в 1-й группе 58/76 (76%) пациентов выделяли МБТ с лекарственной чувствительностью ко всем противотуберкулезным препаратам. Также небольшой процент случаев приходился на моно- и полирезистентность к различным препаратам 1-го и 2-го рядов, в частности к изониазиду – 7/76 (9%) случаев. Только в 1-й группе зафиксирован у 2 больных пропуск по КТС имевшейся устойчивости МБТ к рифампицину, при том что исследование выполнено у 130 больных 1-й и 2-й групп, это свидетельствует о наличии погрешности метода КТС (по сравнению с ТЛЧ МБТ, полученным методом Bactec MGIT 960) у 2/130 в 1,5% (95%-ный ДИ 0,42-5,44%, распределение Пуассона).

Во 2-й и 3-й группах все случаи заболевания были вызваны лекарственной устойчивостью МБТ. Подавляющее число больных имело МЛУ МБТ (30/54 (56%) и 31/55 (56%) соответственно), также выделяли МБТ предШЛУ во 2-й группе 13/54 (24%) пациентов, в 3-й группе – 14/55 (25%), МБТ с ШЛУ были обнаружены у 11/54 (20%) и 10/55 (18%) больных соответственно.

По результатам ТЛЧ МБТ, полученных методом Bactec MGIT 960, проведена коррекция лечения (табл. 2).

В 1-й группе у 13/76 (17%) больных (средний срок от момента начала лечения до коррекции составил 4 нед.) переход на другой режим ХТ потребовался 11/76 (14%) пациентам из-за выявления у 9 пациентов полирезистентности МБТ, у 2 – МЛУ МБТ. Во 2-й группе (средний срок от момента начала лечения до коррекции составил 4 нед., как и в 1-й группе). При этом переход на 5-й РХТ потребовался 18/54 (33%) пациентам ввиду выявления предШЛУ с устойчивостью к фторхинолону или ШЛУ возбудителя.

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов по группам

Table 1. Comparison of patients in the groups

Параметры		1-я группа (76 пациентов)	2-я группа (54 пациента)	3-я группа (55 пациентов)
Пол	Мужской	51 (67%)	32 (59%)	28 (51%)
	Женский	25 (33%)	22 (41%)	27 (49%)
Способ выявления	Выявление при обращении с жалобами	39 (51%)	33 (61%)	36 (66%)
	Активное выявление	37 (49%)	21 (39%)	19 (34%)
Анамнез	Впервые выявленные случаи	55 (72%)	16 (30%)* ¹	18 (33%)* ¹
	Рецидив	4 (5%)	8 (15%)	10 (18%)
	Предшествующие неэффективные или незавершенные курсы ХТ	17 (23%)	30 (56%)	27 (49%)
Форма заболевания	Инфильтративная	32 (42%)	13 (24%)	18 (33%)
	Фиброзно-кавернозная	9 (12%)	21 (39%)	21 (38%)
	Кавернозная	11 (14%)	9 (17%)	4 (7%)
	Казеозная пневмония	3 (4%)	1 (2%)	1 (2%)
	Иное	21 (28%)	10 (18%)	11 (20%)

Примечание: * – различия достоверны с группами, указанными цифрами, $p < 0,05$.

Таблица 2. Данные по коррекции ХТ в исследуемых группах

Table 2. Data on chemotherapy correction in the studied groups

Параметры	1-я группа (76 пациентов)	2-я группа (54 пациента)	3-я группа (55 пациентов)
Средний срок коррекции ХТ	4 нед.	4 нед.	10 нед.
Число больных с коррекцией ХТ	13 (17%)	24 (44%) ^{*1}	55 (100%) ^{*1,2}
Переход на другой РХТ	11 (14%)	18 (33%) ^{*1}	55 (100%) ^{*1,2}

Примечание: * – различия достоверны с группами, указанными цифрами, $p < 0,05$.

В 3-й группе пациентов, исходно получавших 1-й режим ХТ, коррекция потребовалась всем 55 (100%) больным с изменением РХТ:

- у 45/55 (82%) пациентов с МЛУ МБТ РХТ был изменен на 4-й;
- у 10 (18%) пациентов с ШЛУ МБТ назначен 5-й РХТ.

Средний срок лечения до коррекции ХТ составил 10 нед.

Все противотуберкулезные препараты назначали в стандартных суточных дозировках согласно массе пациентов, коррекцию дозировок проводили на протяжении лечения в зависимости от изменения этого показателя. Также по показаниям в лечении применяли различные патогенетические методы без значительных отличий их применения в группах.

Важным критерием оценки эффективности проводимой терапии служила динамика прекращения бактериовыделения. До начала терапии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в мокроте методом люминесцентной микроскопии выявляли у 49/76 (64%) больных 1-й группы, 44/54 (81%) больных 2-й группы и 47/55 (85%) больных 3-й группы. Среди выделявших КУМ пациентов 2-й и 3-й группы бактериовыделение было умеренным

в 23/44 (52%) и 25/47 (53%) случаях; реже – обильным (13/44 (30%) и 12/47 (26%) случаев соответственно).

Отсутствие бактериовыделения, подтвержденное методом посева, отмечалось только в 1-й группе у 5/76 (7%) пациентов, то есть результаты теста GeneXpert MTB/RIF служили у них единственными данными о лекарственной чувствительности МБТ. Во 2-й и 3-й группах бактериовыделение, выявленное методом посева, характеризовалось у большинства больных как обильное (39/54 (72%) и 35/55 (64%) случаев соответственно) или реже – как умеренное (13/54 (24%) и 15/55 (27%) случаев соответственно).

При оценке сроков исчезновения микобактерий в мокроте при люминесцентной микроскопии отмечено, что наиболее быстро это происходило в группах 1 и 2, где уже к 2 мес. лечения КУМ перестали определяться у 78 и 82% больных соответственно, имевших бактериовыделение до начала лечения, и к 6 мес. лечения эти результаты достигли 100% (табл. 3). Частота прекращения бактериовыделения (по методу микроскопии) в группах 1 и 2 была сопоставима ($p_{1,2} > 0,05$). В 3-й группе темпы прекращения бактериовыделения были значительно ниже и только к 12 мес. достигнут уровень 96%, разница

Таблица 3. Сроки исчезновения микобактерий в мокроте на фоне лечения в группах больных

Table 3. Time of sputum conversion in the groups of patients while being on treatment

Группы	Число больных с бактериовыделением до лечения	Прекращение бактериовыделения на фоне лечения		
		2 мес. абс./%	6 мес.	12 мес.
Люминесцентная микроскопия				
1-я группа	49	39 (78%)	49 (100%)	
2-я группа	44	36 (82%) $p_{1-2} > 0,05$	44 (100%)	
3-я группа	47	11 (23%) $(p_{1-3} < 0,05;$ $p_{2-3} < 0,05)$	27 (57%) $(p_{1-3} < 0,05;$ $p_{2-3} < 0,05)$	45 (96%)
Посев на питательные среды				
1-я группа	71	50 (70%)	71 (100%)	
2-я группа	54	31 (57%) $p_{1-2} > 0,05$	54 (100%)	
3-я группа	55	3 (5%) $(p_{1-3} < 0,05;$ $p_{2-3} < 0,05)$	20 (36%) $(p_{1-3} < 0,05;$ $p_{2-3} < 0,05)$	48 (87%)

частоты прекращения бактериовыделения с другими группами (по временным точкам 2 и 6 мес.) достоверна ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$).

По данным посева (табл. 3) наилучшие результаты были отмечены в 1-й группе, во 2-й группе результаты были ниже, но также к 6 мес. лечения у всех пациентов произошло абациллирование мокроты ($p_{1-2} > 0,05$). В 3-й группе к 2 мес. лечения бактериовыделение прекратилось только у 3/55 (5%) больных (в 1-й и 2-й группах – у 55/76 (72%) и 28/54 (52%) соответственно), к 6 мес. лечения – только у 20/55 (36%) больных (100% в 1-й и 2-й группах, $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$), к 12 мес. бактериовыделение все еще сохранялось у 7/55 (13%) больных.

Для оценки рентгенологической динамики применяли обзорную рентгенографию органов грудной клетки каждые 2 мес. и спиральную компьютерную томографию (КТ) при госпитализации, а затем по показаниям, но не позднее 6 мес. от начала терапии.

Распространенность процесса в легких, установленная по данным КТ, была в 1-й группе следующей: не более 2 сегментов – у 34 (45%) пациентов, 1-2 доли – у 34 (45%), 3-5 долей – 8 (10%) пациентов. Во 2-й и 3-й группах преобладающее число пациентов имело поражение 1-2 долей (33/54 (61%) и 30/55 (53%) пациентов соответственно), распространенность 3-5 долей была у 13/54 (24%) и 15/55 (27%) пациентов соответственно, ограниченные процессы в легких (1-2 сегмента) были у 8 (14,8%) и 11 (20%) пациентов соответственно. По рентгенологической распространенности процессов 2-я и 3-я группы были сопоставимы ($p_{2-3} > 0,05$).

Деструктивные изменения в легких имели в 1-й группе 42/76 (55%) пациентов, из них (размеры самой крупной деструкции у данного пациента) у 5/42 (12%) – до 2 см, у большинства (29/42 (69%) пациентов) – от 2 до 4 см и у 8/42 (19%) человек – более 4 см в диаметре. Во 2-й и в 3-й группах деструктивные изменения (менее 2 см) наблюдались у 15/47 (32%) и 13/49 (27%) больных соответственно, также наибольшее число пациентов имело деструкции размером 2-4 см (25/47 (53%) и 30/49 (61%) соответственно). Крупные каверны (более 4 см в диаметре) имели 7/47 (14,9%) пациентов во 2-й группе и 6/49 (12%) – в 3-й группе. Всего деструктивные поражения в легких во 2-й группе имели 47/54 (87%) человек, в 3-й группе – 49/55 (89%) человек ($p_{2-3} > 0,05$), т. е. 2-я и 3-я группы сопоставимы по частоте деструктивных изменений и достоверно отличаются по этому показателю от 1-й группы 42/76 (55%) ($p_{1-2} < 0,05$ и $p_{1-3} < 0,05$).

Отличия в группах отмечались также и по рентгеновским характеристикам каверн. У одного пациента могли быть деструктивные изменения, соответствующие разным характеристикам. Фиброзные каверны наблюдались чаще во 2-й и 3-й группах в примерно равных соотношениях (21/54 (39%) и 22/55 (40%) соответственно) и достоверно реже

встречались у пациентов 1-й группы (12/76 (16%) случаев) ($p_{1-2} < 0,05$ и $p_{1-3} < 0,05$).

Начинающийся распад и пневмониогенные каверны во всех группах чаще всего отмечались при инфильтративной форме туберкулеза, реже – при диссеминированной форме. Эластические каверны отмечались чаще при кавернозной форме также во всех группах, но встречались и при инфильтративной и диссеминированной формах во 2-й и 3-й группах. Таким образом, деструктивные изменения, перспективные по своему характеру в отношении заживления, наблюдались чаще в 1-й группе по сравнению с группами 2 и 3, где преобладающими были формы туберкулеза, сопровождающиеся образованием ригидных каверн.

Оценка динамики репаративных процессов, проводимая всем больным в равные сроки (каждые 2 мес. от начала лечения), осуществлялась по критерию закрытия всех полостей распада у пациента.

К 6 мес. лечения наибольший процент закрытия всех деструкций достигнут в 1-й группе – 30/42 (71%) пациентов, во 2-й группе этот показатель составил 26/47 (55%) ($p_{1-2} > 0,05$), в 3-й группе – 17/49 (35%) ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). Заживления деструкций не достигнуто при фиброзных кавернах ни в одном случае.

Через 6 мес. комплексного лечения больные с сохраняющимися деструктивными изменениями (12/76 (16%) пациентов – 1-я группа, 21/54 (39%) – 2-я группа, 32/55 (58%) – 3-я группа) были направлены на оперативное или эндоскопическое (клапанная бронхоблокация) лечение или продолжили консервативное лечение.

Выводы

При правильном выборе режима ХТ, соответствующего лекарственной чувствительности МБТ хотя бы по одному рифампицину, на основании данных теста GeneXpert MTB/RIF, темпы прекращения бактериовыделения достоверно не отличаются у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью МБТ и без таковой.

Раннее назначение ХТ по результатам теста GeneXpert MTB/RIF, с последующей коррекцией по результатам посева на Bactec MGIT 960, достоверно способствует у больных МЛУ-ТБ улучшению результатов лечения как по скорости прекращения бактериовыделения, так и по скорости закрытия деструкций, по сравнению с группой, где коррекцию лечения проводили только после получения результата посева на жидкие среды. При этом использование теста GeneXpert MTB/RIF значительно сокращает число случаев коррекции ХТ или перехода на другой режим.

Пропуск по КТС имевшейся устойчивости МБТ к рифампицину, по сравнению с ТЛЧ МБТ, полученным методом Bactec MGIT 960, зафиксирован на уровне 1,5% (95%-ный ДИ 0,42-5,44%, распределение Пуассона).

ЛИТЕРАТУРА

1. Стерликов С. А., Тестов В. В. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С.12-16.
2. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А. и др. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9-13.
3. Espinal M. A., Kim S. J., Suarez P. G. et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries // J.A.M.A. – 2000. – Vol. 283. – P. 2537-2545.
4. Global TB Report 2008//WHO/HTM/TB/2008.393
5. Global TB Report 2011//WHO/HTM/TB/2011.16
6. Global TB Report 2013//WHO/HTM/TB/2013.11
7. Global TB Report 2014//WHO/HTM/TB/2014.08
8. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 229-237.
9. Pai M., Minion J., Sohn H. et al. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges // Clin. Chest Med. – 2009. – Vol. 30. – P. 701-716.
10. WHO (World Health Organization). Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing. Geneva, WHO, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411).

REFERENCES

1. Sterlikov S.A., Testov V.V. Treatment efficiency of multiple drug resistant tuberculosis patients registered in 2010. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 3, pp. 12-16. (In Russ.)
2. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilieva I.A. et al. Chemotherapy outcomes in multiple drug resistant tuberculosis patients in the regions of the Russian Federation. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 4, pp. 9-13. (In Russ.)
3. Espinal M.A., Kim S.J., Suarez P.G. et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *J.A.M.A.*, 2000, vol. 283, pp. 2537-2545.
4. Global TB Report 2008//WHO/HTM/TB/2008.393
5. Global TB Report 2011//WHO/HTM/TB/2011.16
6. Global TB Report 2013//WHO/HTM/TB/2013.11
7. Global TB Report 2014//WHO/HTM/TB/2014.08
8. Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J. Clin. Microbiol.*, 2010, vol. 48, pp. 229-237.
9. Pai M., Minion J., Sohn H. et al. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. *Clin. Chest Med.*, 2009, vol. 30, pp. 701-716.
10. WHO (World Health Organization). Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing. Geneva, WHO, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Самойлова Анастасия Геннадьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела фтизиатрии.

E-mail: a.samoilova.ctri@mail.ru

Буракова Марина Владимировна

врач фтизиатр 1 терапевтического отделения отдела
фтизиатрии ФГБНУ "ЦНИИТ"

Тел.: 8 (499) 785 90 52

E-mail: marina-burakova@mail.ru ДП

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор,
зав. отделом фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ»

E-mail: vasil39@list.ru

Ленская Валерия Валентиновна

научный сотрудник отдела фтизиатрии.

E-mail: leralenskaya@gmail.com

Ваниев Эдуард Владимирович

врач отдела фтизиатрии. ДП

кандидат медицинских наук.

E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Поступила 21.04 2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Anastasiya G. Samoylova

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of Phthisiology Department.

E-mail: a.samoilova.ctri@mail.ru

Marina V. Burakova

Phthisiologist of the 1st Therapy Department of Tuberculosis
Control Unit, CTRI

Phone: +7 (499) 7859052

E-mail: marina-burakova@mail.ru

Irina A. Vasilieva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department of CTRI

E-mail: vasil39@list.ru

Valeriya V. Lenskaya

Researcher of Phthisiology Department.

E-mail: leralenskaya@gmail.com

Eduard V. Vaniev

Doctor of Tuberculosis Control Department

Candidate of Medical Sciences.

E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Submitted on 21.04 2016

ПЕРСНИФИЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, Н. В. ЮХИМЕНКО¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Цель исследования: разработка персонифицированных подходов к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Всего 39 детей (3-12 лет) с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов или легких. Выделено 3 группы больных: 1-я группа (9 чел.) с минимальными изменениями – 3 препарата (ZPASpTo), 2-я группа (15 чел.) с ограниченными процессами – 4 препарата (ZPtoPASE), 3-я группа (15 чел.) с распространенными процессами – 5 препаратов (ZPASpToAmFq). Продолжительность химиотерапии: в 1-й группе – $9,4 \pm 0,7$ мес.; во 2-й группе – $9,0 \pm 1,1$ мес. (прием 4 препаратов на протяжении всего курса) и $10,5 \pm 0,9$ мес. (при переходе после интенсивной фазы ($3,1 \pm 0,7$ мес.) на 3 препарата); в 3-й группе – $13,4 \pm 0,7$ мес. (при переходе после интенсивной фазы ($4,0 \pm 0,4$ мес.) на 4 препарата).

Результаты. Курс химиотерапии во всех группах расценен как эффективный. Персонифицированный подход к выбору режимов химиотерапии у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя должен учитывать не только данные лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции, но и распространенность туберкулезного процесса у ребенка.

Ключевые слова: туберкулез, дети, химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость, эпидемические очаги туберкулеза.

INDIVIDUAL APPROACHES TO THE CHOICE OF CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN CHILDREN EXPOSED TO MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOUS INFECTION

M. F. GUBKINA^{1,2}, YU. YU. KHOKHLOVA¹, N. V. YUKHIMENKO¹, I. YU. PETRAKOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Goal of the study: to develop individual approaches to the choice of chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection.

Materials and methods. Totally 39 children (3-12 years old) with tuberculosis of chest lymph nodes or pulmonary tuberculosis. Patients were divided into 3 groups: Group 1 (9 persons) with minimal changes – 3 drugs (ZPASpTo), Group 2 (15 persons) with limited lesions – 4 drugs (ZPtoPASE), Group 3 (15 persons) with disseminated lesions – 5 drugs (ZPASpToAmFq). Duration of chemotherapy: Group 1 – 9.4 ± 0.7 months; Group 2 – 9.0 ± 1.1 months (administration of 4 drugs during the whole treatment course) and 10.5 ± 0.9 months, (transfer after the intensive phase (3.1 ± 0.7 months) to 3 drugs), Group 3 – 13.4 ± 0.7 months. (Transfer after the intensive phase (4.0 ± 0.4 months) to 4 drugs)

Results. Chemotherapy course was assessed as successful in all groups. Individual approaches to the choice of chemotherapy regimens of tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection should consider not only the data on drug susceptibility of the infection source but also the dissemination of tuberculous lesions in the child.

Key words: tuberculosis, children, chemotherapy, multiple drug resistance, epidemic foci of tuberculosis

В соответствии с нормативными документами лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя проводится с использованием не менее 5 противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) [7-9]. В схему лечения включают как препараты основного, так и резервного ряда. По такому же принципу, до получения у заболевшего ребенка собственных результатов теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ, назначают лечение детям из достоверных эпидемических очагов

туберкулеза с МЛУ (ЭО ТБ-МЛУ) (МЛУ МБТ у источника инфекции).

Среди детей, больных туберкулезом, доля бактериовыделителей крайне мала (5,2%) [6]. Выбор стартовой комбинации ПТП для лечения туберкулеза у детей из ЭО ТБ-МЛУ ориентирован исключительно на спектр лекарственной устойчивости МБТ источника инфекции [3, 4], чем он шире, тем сложнее составить адекватную комбинацию ПТП для больного ребенка. Наиболее сложно реализовать стандартный режим химиотерапии у детей из ЭО ТБ-МЛУ, если, кроме изониазида и рифам-

пицина, имеется устойчивость и к другим ПТП [2, 5, 6]. Помимо этого, имеются возрастные ограничения на применение таких ПТП, как этамбутол, фторхинолоны, капреомицин, циклосерин. Наиболее удачные решения этих проблем возможны при персонифицированном подходе к выбору стартовой комбинации ПТП при лечении туберкулеза у детей [1, 4].

Цель исследования: разработка персонифицированных подходов к выбору схемы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из ЭО ТБ-МЛУ.

Материалы и методы

В исследование включено 39 детей, находившихся на лечении в младшем детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2005 по 2013 г.

Критерии включения в исследование:

Впервые выявленный активный туберкулез органов дыхания.

Возраст пациентов от 3 до 12 лет.

Контакт с больным туберкулезом с МЛУ МБТ, кроме сочетания лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину с устойчивостью к амикацину/канамицину/капреомицину и/или фторхинолонам.

Критерии исключения:

Наличие неактивных посттуберкулезных изменений в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ).

Наличие у детей бактериовыделения, определяемого любым методом (люминесцентная микроскопия, посев на жидких или плотных питательных средах).

Наличие у детей устойчивости МБТ к ПТП, определяемой молекулярно-генетическими методами.

Использование у детей в схеме лечения ПТП, к которым имелась лекарственная устойчивость возбудителя у источника инфекции.

В структуре клинических форм туберкулеза у детей преобладали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 43,6% (17/39 чел.) и очаговый туберкулез легких (ОТ) – 41,0% (16/39 чел.), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) составил 10,2% (4/39 чел.), инфильтративный туберкулез легких (ИТ) – 5,1% (2/39 чел.). У большинства больных туберкулезный процесс был выявлен на этапе обратного развития в фазе уплотнения и/или начинающейся кальцинации (28/39 чел. – 71,8%), значительно реже в фазе инфильтрации (11/39 чел. – 28,2%). Чаще процессы имели ограниченный характер (66,7% – 26/39 чел.), в том числе в 23,1% случаев (9/39 чел.) – минимальный объем поражения легочной ткани или ВГЛУ, определяемый только при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТОГК), – малые формы туберкулеза. Распространенные процессы наблюдались у 13/39 чел. (33,3%). У больных с легочными процессами деструктивных изменений не отмечалось.

Клиническая симптоматика в виде незначительно выраженного интоксикационного синдрома, сопровождающегося астеноневротическими реакциями, снижением аппетита, наблюдалась у 24/39 (61,5%) детей. Изменения в гемограмме отмечены у 23/39 (59,0%) детей: относительные лимфоцитоз – у 28,2% или лимфопения – у 7,7%, лейкоцитоз – у 23,1%. Отклонения от нормальных значений остальных показателей периферической крови были незначительными.

Установленный факт контакта с больными туберкулезом с МЛУ МБТ являлся основанием для назначения ребенку IV режима химиотерапии с использованием как минимум 5 ПТП, к которым имелась чувствительность МБТ у источника. В то же время такие препараты, как этамбутол (Е), капреомицин (См), фторхинолоны (Fq), циклосерин (Cs), в связи с наличием возрастных ограничений использования нежелательно было включать в схему лечения, что не позволяло назначить 5 ПТП большинству детей. В каждом отдельном случае при назначении этих препаратов получали информированное согласие родителей. Максимальный срок использования амикацина составил 3 мес. в связи с ото- и нефротоксичностью.

При выборе стартовой комбинации ПТП использовали следующие критерии:

Данные теста на лекарственную чувствительность МБТ у источника инфекции.

Распространенность и фаза туберкулезного процесса у ребенка.

Наличие возрастных ограничений к назначению ПТП.

Наличие противопоказаний для назначения ПТП, связанных с сопутствующей патологией.

На основании этих критериев сформировали 3 группы больных с различным количеством ПТП в стартовой комбинации: 1-я группа – назначено 3 ПТП (9 чел.), 2-я группа – 4 ПТП (15 чел.), 3-я группа – 5 ПТП (15 чел.).

Критериями оценки эффективности химиотерапии являлись клинико-лабораторные и рентгенологические данные (КТОГК), проводимые в динамике.

Результаты исследования

ТЛЧ МБТ у источника инфекции показал, что, помимо устойчивости к изониазиду (Н) и рифампицину (R), отмечалась устойчивость к стрептомицину (S) у 38/39 чел. (97,4%), этамбутолу (Е) – у 21/39 (53,8%), протионамиду (Pto) – у 6/39 (15,4%), амносалициловой кислоте (PAS) – 1/39 (2,6%).

В табл. 1 представлены количество и комбинации препаратов, к которым определены устойчивость и чувствительность возбудителя у источника инфекции.

Анализ результатов ТЛЧ у источника инфекции показал, что устойчивость к 3 ПТП определялась

Таблица 1. Результаты теста на лекарственную чувствительность возбудителя у источника инфекции**Table 1. Drug susceptibility testing results in the source of infection**

ЛУ МБТ у источника инфекции		Спектр ЛЧ МБТ у источника инфекции	
Количество ПТП	ПТП	Комбинации ПТП*	Количество ПТП**
3 ПТП – 16 чел. (41,0%)	HRS – 15 чел.	ZEPtoPASAm/CmFqCs	8 ПТП/4 ПТП
	HRPto – 1 чел.	ZEPASAm/CmFqCs	7 ПТП/3 ПТП
4 ПТП – 19 чел. (48,7%)	HRSE – 17 чел.	ZPtoPASAm/CmFqCs	7 ПТП/4 ПТП
	HRSPto – 2 чел.	ZEPASAm/CmFqCs	7 ПТП/3 ПТП
5 ПТП – 4 чел. (10,3%)	HRSEPto – 3 чел.	ZPASAm/CmFqCs	6 ПТП/3 ПТП
	HRSEPAS – 1 чел.	ZPtoAm/CmFqCs	6 ПТП/3 ПТП

Примечание: * – курсивом выделены противотуберкулезные препараты, к назначению которых имеются возрастные ограничения (этамбутол, капреомицин, фторхинолоны до 12 лет, циклосерин разрешен с 3-летнего возраста с осторожностью); ** – первая цифра указывает общее количество препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ у источника инфекции, вторая цифра отражает количество препаратов без учета тех, к назначению которых имеются возрастные ограничения.

у 16 (41,0%) больных, к 4 ПТП – у 19 (48,7%), к 5 ПТП – у 4 (10,3%). Соответственно, чувствительность была сохранена к 8 ПТП у 15 (38,4%) чел., к 7 ПТП – у 20 (51,3%), к 6 ПТП – у 4 (10,3%).

С учетом возрастных ограничений для назначения препаратов возможность набрать комбинацию из 4 ПТП представлялась у 32/39 (82,1%) детей, из 3 ПТП – у 7/39 (17,9%).

Окончательный выбор стартового режима химиотерапии у детей определяли с учетом распространенности туберкулезного процесса, что явилось критерием формирования 3 групп больных с различным количеством ПТП в исходной комбинации.

В 1-ю группу (9 детей) включены: ТВГЛУ – 5 чел., ОТ – 3 чел., ПТК – 1 чел. Все процессы односторонние, выявлены в фазе уплотнения и кальцинации с поражением 1-2 групп ВГЛУ (диаметр кальцинатов 1-3 мм) или наличием не более 1-2 мелких (до 3 мм) очагов в легочной ткани (малые формы).

Во 2-ю группу (15 детей) вошли: ТВГЛУ – 5 чел., ОТ – 8 чел., ПТК – 2 чел. При ТВГЛУ отмечено поражение 3 и более групп ВГЛУ с очагами отсева в одно легкое (не более 3) в фазе уплотнения и кальцинации. Очаговый туберкулез был двусторонним с наличием 3-5 очагов средних размером (до 5 мм) в фазе уплотнения. При ПТК более значимым было поражение ВГЛУ с признаками неполной кальцинации. Распространенность процесса во 2-й группе была несколько больше, чем в 1-й группе.

В 3-ю группу (15 детей) включено: ТВГЛУ – 7 чел., ОТ – 5 чел., ПТК – 1 чел., ИТ – 2 чел. Туберкулезные процессы преимущественно были распространенными (13/15 чел. – 86,7%) и выявлены в фазе инфильтрации (11/15 чел. – 73,3%). При ТВГЛУ наблюдалось двустороннее поражение лимфатических узлов с очагами отсева в оба легких (от 5 до 9 очагов), в 3 случаях – с бронхоле-

гочным поражением. При ПТК легочный аффект соответствовал пневмонической стадии. Очаговый туберкулез был двусторонним с наличием от 5 до 8 очагов в легких размером 5-8 мм в фазе инфильтрации.

При формировании стартового режима химиотерапии у детей использовали 7 ПТП в различных сочетаниях и разным количестве (от 3 до 5 препаратов) в комбинации (табл. 2). В 1-й группе (3 ПТП) пиразинамид и протионамид получали все больные, третьим препаратом в основном являлась аминосалициловая кислота (8 чел. – 88,9%), у 1 больного – этамбутол (11,1%).

Во 2-й группе (4 ПТП) все больные получали пиразинамид и аминосалициловую кислоту, в большинстве случаев использовали протионамид и этамбутол, значительно реже – амикацин, циклосерин, фторхинолоны.

В 3-й группе (5 ПТП) все пациенты получали пиразинамид и аминосалициловую кислоту, значительная часть больных – протионамид и фторхинолоны, достаточно широко использовали амикацин, реже – этамбутол, в единичных случаях 5-м препаратом назначали циклосерин.

Стартовые комбинации препаратов представлены в табл. 3. Наиболее часто используемыми препаратами, которые составляли основу комбинации во всех группах, являлись ZPASPto (79,5% – 31 чел.). Данная комбинация использовалась в 88,9% случаев у больных 1-й группы (8 чел.), являлась базовой у 73,3% больных 2-й группы (11 чел.) и у 86,7% больных 3-й группы (13 чел.). У 1 больного 1-й группы (11,1%) в связи с устойчивостью МБТ у источника инфекции к PAS третьим препаратом был назначен этамбутол (ZPtoE).

С учетом данных о лекарственной устойчивости МБТ источника инфекции и распространенности туберкулезного процесса у ребенка во 2-й и 3-й

Таблица 2. Частота использования в стартовом режиме различных противотуберкулезных препаратов у детей исследуемых групп

Table 2. Frequency of using various anti-tuberculosis drugs in the initial regimen among children in the studied groups.

Препарат	Группы больных			Итого
	1-я группа – 9 чел. (100%)	2-я группа – 15 чел. (100%)	3-я группа – 15 чел. (100%)	
Пиразинамид (Z)	9 чел. 100,0%	15 чел. 100,0%	15 чел. 100,0%	39 чел. 100,0%
Аминосалициловая кислота (PAS)	8 чел. 88,9%	15 чел. 100,0%	15 чел. 100,0%	38 чел. 97,4%
Протионамид (Pto)	9 чел. 100,0%	11 чел. 73,3%	13 чел. 86,7%	33 чел. 84,6%
Этамбутол (E)	1 чел. 11,1%	9 чел. 60,0%	8 чел. 53,3%	18 чел. 46,2%
Амикацин (Am)	-	5 чел. 33,3%	10 чел. 66,7%	15 чел. 38,5%
Фторхинолоны (Fq)	-	2 чел. 13,3%	12 чел. 80,0%	14 чел. 35,9%
Циклосерин (Cs)	-	3 чел. 20,0%	2 чел. 13,3%	5 чел. 12,8%

Таблица 3. Стартовые схемы противотуберкулезных препаратов у детей исследуемых групп

Table 3. Initial regimens in children from the studied groups

Группы больных	Противотуберкулезные препараты, включенные в стартовую комбинацию и фазу продолжения химиотерапии*							Число больных
	Z	Pto	PAS	E	Am	Fq	Cs	
1-я группа 3 ПТП 9 чел. (100%)	+	+	+					8 чел. (88,9%)
	+	+		+				1 чел. (11,1%)
2-я группа 4 ПТП 15 чел. (100%)	+	+	+	+				7 чел. (46,7%)
	+	+	+		+/-			3 чел. (20,0%)
	+	+	+				+/-	1 чел. (6,7%)
	+		+	+	+/-			2 чел. (13,3%)
	+		+			+	+/-	2 чел. (13,3%)
3-я группа 5 ПТП 15 чел. (100%)	+	+	+	+	+/-			2 чел. (13,3%)
	+	+	+	+		+/-		3 чел. (20,0%)
	+	+	+		+/-	+		7 чел. (46,7%)
	+	+	+	+	+/-			1 чел. (6,7%)
	+		+	+		+	+/-	2 чел. (13,3%)

Примечание: * – противотуберкулезные препараты, используемые в стартовой комбинации, обозначены знаком плюс, противотуберкулезные препараты, отмененные после окончания интенсивной фазы химиотерапии, обозначены знаком минус.

группах было использовано пять различных стартовых комбинаций ПТП. Наиболее часто используемой комбинацией во 2-й группе была ZPtoPASE (7/15 чел. – 46,7%), в 3-й группе – ZPASPtoAmFq (7/15 чел. – 46,7%).

В последующем, ориентируясь на объем патологических изменений и динамику клинико-лабораторных и рентгенологических данных, химиотерапия в одних случаях проводилась в два этапа с выделением интенсивной фазы и фазы продол-

жения, в других случаях количество препаратов в схеме не менялось на протяжении всего основного курса химиотерапии. В тех случаях, когда применяли интенсивную фазу лечения, продолжительность этого этапа определяли на основании уменьшения или исчезновения клинических симптомов заболевания и изменений в анализе крови, а также положительной рентгенологической динамики. Вопрос о продолжительности основного курса химиотерапии у больных с распространенными процессами и процессами в фазе инфильтрации решался на основании данных контрольной КТОГК при достижении максимального положительного эффекта в виде рассасывания патологических изменений. При ограниченных процессах и малых формах туберкулеза основными критериями оценки эффективности химиотерапии являлись клинко-лабораторные показатели (исчезновение симптомов интоксикации, нормализация гемограммы), рентгенологическая картина в основном оставалась стабильной, в ряде случаев отмечалось нарастание кальцинации во ВГЛУ.

Продолжительность основного курса химиотерапии варьировала от 8 до 13 мес. и определялась по совокупности указанных критериев (табл. 4).

Общая продолжительность лечения больных 1-й и 2-й групп, так же как и продолжительность интенсивной фазы химиотерапии во 2-й и 3-й группах, достоверно не различалась. Достоверные различия выявлены при оценке продолжительности всего курса химиотерапии у больных 3-й группы по сравнению с 1-й ($p_{1-3} < 0,01$) и 2-й группой независимо от выбранной тактики химиотерапии в этой группе (постоянный прием 4 ПТП – $p_{2-3} < 0,01$, выделение интенсивной фазы лечения – $p_{2-3} < 0,02$). Во всех случаях течение туберкулезного процесса

было благоприятным. Курс химиотерапии расценен как эффективный.

Заключение

Персонифицированный подход к лечению туберкулеза у детей из ЭО ТБ-МЛУ имеет две составляющие – сведения о лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции и характеристики туберкулезного процесса у ребенка. Сведения о лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции ограничивают круг ПТП, которые можно использовать для лечения данного ребенка. Характеристики туберкулезного процесса у ребенка определяют выбор количества ПТП в стартовой комбинации, необходимости выделения интенсивной фазы лечения и общую продолжительность химиотерапии. У детей 1-й группы с минимальным объемом поражения легких или ВГЛУ, определяемых только с помощью компьютерной томографии, так называемые малые формы туберкулеза, химиотерапию проводили 3 ПТП (ZPAS_{Pto}) в течение $9,4 \pm 0,7$ мес. У детей 2-й группы с ограниченными процессами, но с большим объемом поражения, назначали 4 ПТП, наиболее часто в комбинации ZP_{to}PASE (46,7%): на протяжении всего курса химиотерапии ($9,0 \pm 1,1$ мес.) в 46,7% случаев; с выделением интенсивной фазы ($3,1 \pm 0,7$ мес.), последующим переходом на 3 ПТП и общей продолжительностью лечения до $10,5 \pm 0,9$ мес. – 53,3%. У больных 3-й группы с распространенными или осложненными процессами лечение проводили с использованием 5 ПТП в интенсивную фазу ($4,0 \pm 0,4$ мес.), наиболее часто в комбинации ZPAS_{Pto}AmFq (46,7%), 4 ПТП в фазу продолжения и общим сроком лечения $13,4 \pm 0,7$ мес.

Таблица 4. Продолжительность химиотерапии у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Table 4. Duration of chemotherapy in the studied groups ($M \pm m$)

Группы больных	Интенсивная фаза		Фаза продолжения		Общий срок лечения	
	дозы	месяцы	дозы	месяцы	дозы	месяцы
1-я группа (3 ПТП) 9 чел.	н/в	н/в	н/в	н/в	$283,3 \pm 26,0$ $p_{1-3} < 0,01$	$9,4 \pm 0,7$
2-я группа (4 ПТП) 7 чел.	н/в	н/в	н/в	н/в	$267,1 \pm 30,6$ $p_{2-3} < 0,01$	$9,0 \pm 1,1$
2-я группа (4 ПТП/3 ПТП) 8 чел.	$92,1 \pm 22,7$	$3,1 \pm 0,7$	$225,0 \pm 27,2$	$7,5 \pm 1,0$	$315,0 \pm 24,0$ $p_{2-3} < 0,02$	$10,5 \pm 0,9$
3-я группа (5 ПТП/4 ПТП) 15 чел.	$121,4 \pm 14,8$	$4,0 \pm 0,4$	$283,6 \pm 26,6$	$9,3 \pm 0,9$	$399,3 \pm 21,6$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,02$	$13,4 \pm 0,7$

Примечание: н/в – фазы не выделялись, лечение весь период было одинаковым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. – Т. 2. – М.: Ремедиум, 2011. – 821 с.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Возможности использования стандартных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с наличием лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулез в XXI в.: новые задачи и современные решения: тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (1-2 июня 2016 г.). – М., 2016. – С. 41-42.
3. Кавтарашвили С. М., Клевню Н. И., Мадасова В. Г., Аксенова В. А. Очаги смерти от туберкулеза, степень их эпидемиологической опасности в развитии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 38-39.
4. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Юхименко Н. В. и др. Туберкулез у детей и подростков / Туберкулез в XXI в.: проблемы и пути решения: Труды ФГБНУ «ЦНИИТ» // под ред. А. Э. Эргешова. – М., 2015. – С. 133-150.
5. Овчинникова Ю. Э., Довгалюк И. Ф. Использование индивидуальных режимов химиотерапии при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 34-38.
6. Панова Л. В., Овсянкина Е. С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков // Туб. и болезни легких. – 2007. – № 5. – С. 20-21.
7. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
8. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 42 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2014. – 72 с.

REFERENCES

1. *Bolshaya Rossiyskaya entsiklopediya lekarstvennykh sredstv*. [Major Russian Encyclopedia of Medications]. vol. 2, Moscow, Remedium Publ., 2011, 821 p.
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. Opportunities for using standard chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis exposed to drug resistant tuberculosis. *Tuberkulez v XXI v.: novye zadachi i sovremennye resheniya: tezisy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. [Tuberculosis in the XXI century: new challenges and modern solutions. Abst. Book of All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation]. June 1-2, 2016, Moscow, 2016. pp. 41-42. (In Russ.)
3. Kavtarashvili S.M., Klevno N.I., Madasova V.G., Aksanova V.A. The nudi of tuberculosis mortality, the degree of their epidemiological threat regarding development of drug resistant tuberculosis in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 6, pp. 38-39. (In Russ.)
4. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Petrakova I.Yu. et al. *Tuberkulez u detey i podrostkov. Tuberkulez v XXI v.: problemy i puti resheniya: Trudy FGBNU «TSNIIT»*. pod red. A. E. Ergeshova. [Tuberculosis in children and adolescents. Tuberculosis in the XXI century: problems and ways of solution. Coll. of Articles of CTRI edited by A.E. Ergeshov]. Moscow, 2015, pp. 133-150.
5. Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F. Use of individual chemotherapy regimens in tuberculosis of chest lymph nodes in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2011, no. 3, pp. 34-38. (In Russ.)
6. Panova L.V., Ovsyankina E.S. Treatment and treatment outcomes of multiple resistant tuberculosis in children and adolescents. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2007, no. 5, pp. 20-21. (In Russ.)
7. Table 4. Duration of chemotherapy in the patients from the studied groups (M ± m)
8. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003. 347 p. (In Russ.)
9. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, 2014. 42 p. (In Russ.)
10. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела, профессор кафедры
фтизиатрии лечебного факультета Российского
национального исследовательского медицинского
университета им. Н. И. Пирогова.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Хохлова Юлия Юрьевна

врач младшего детского отделения.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Юхименко Наталья Валентиновна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Петракова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук, заведующая младшим
детским отделением.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Поступила 14.07.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-27.

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of the Department for Tuberculosis Control in Children
and Adolescents within Therapy Faculty by Pirogov Russian
National Research Medical University.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Yulia Yu. Khokhlova

Doctor of Junior Children Department.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Natalya V. Yukhimenko

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
and Adolescents Department.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences, Head of Junior Children
Department.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Submitted on 14.07.2016

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА УСТАНОВКУ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОГО КЛАПАНА У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Л. А. ПОПОВА, Е. А. ШЕРГИНА, О. В. ЛОВАЧЕВА, Т. Р. БАГДАСАРЯН, Н. А. ЧЕРНЫХ, В. Б. НЕФЕДОВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Цель исследования: изучить изменения вентиляционной и газообменной функций легких до и через 1-1,5 мес. после установки эндобронхиального клапана (ЭК) для лечения каверн у больных деструктивным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Обследовано 74 ВИЧ-негативных больных в возрасте от 18 лет до 61 года с деструктивным туберкулезом легких. У них исследована динамика вентиляционной способности легких (ЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ%, ПОС, СОС₂₅₋₇₅) и газового состава крови (PaO₂, PaCO₂, SaO₂%) до и через 4-6 нед. после установки ЭК.

Результаты. Через 1-1,5 мес. после установки ЭК не установлено существенных изменений вентиляционной функции у 62,2% больных и газообменной функции у 43,2% больных, у остальных пациентов такие изменения были. Снижение вентиляционной способности легких за счет обструкции крупных бронхов, рестриктивных изменений и легочного газообмена проявлялось снижением ОФВ₁ у 18,9% (95%-ный ДИ 11,6-29,3%) пациентов, ПОС – у 20,3% (95%-ный ДИ 12,7-30,8%), ЖЕЛ – у 22,9% (95%-ный ДИ 14,9-33,8%) и PaO₂ – у 32,4% (95%-ный ДИ 22,9-43,7%) больных.

Снижение содержания углекислоты в крови было у 27,0% (95%-ный ДИ 18,2-38,1%) больных. Улучшение газообменной и вентиляционной функции имело место: ЖЕЛ у 14,9% больных (95%-ный ДИ 8,5-24,7%), PaO₂ – у 24,3% (95%-ный ДИ 16,0-35,2%) и SaO₂ – у 20,3% (95%-ный ДИ 12,7-30,8%) пациентов. Умеренная выраженность изменений обеспечила стабильное состояние больных.

Частота отрицательной и положительной функциональной динамики после установки эндобронхиального клапана при установке клапанной бронхоблокации (КББ) в определенной степени изменяется в зависимости от места установки ЭК, объема КББ и распространенности туберкулезного процесса.

При нижней локализации КББ по сравнению с верхней: реже встречается увеличение ЖЕЛ (у 8,3 и 21,6% пациентов, $p < 0,05$ соответственно), чаще уменьшается ОФВ₁ (у 41,7 и 13,5% пациентов, $p < 0,05$ соответственно), чаще снижается ЖЕЛ, ПОС, PaO₂ и SaO₂ ($p < 0,05$).

При малой распространенности туберкулезного процесса случаи ухудшения вентиляционной способности легких после установки ЭК встречаются чаще, чем при распространенном туберкулезе, а случаи улучшения вентиляционной функции легких отмечены только при распространенном процессе.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез легких, клапанная бронхоблокация, вентиляционная функция легких, газообменная функция легких, эндобронхиальный клапан.

FUNCTIONAL RESPONSE TO ENDOBRONCHIAL VALVE IMPLANTING TO THOSE SUFFERING FROM PULMONARY DESTRUCTIVE TUBERCULOSIS

L. A. POPOVA, E. A. SHERGINA, O. V. LOVACHEVA, T. R. BAGDASARYAN, N. A. CHERNYKH, V. B. NEFEDOV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal of the study: to investigate the changes in ventilation and gas exchange function of the lungs before and after 1-1.5 months after installation of endobronchial valve (EV) aimed at cavity healing in pulmonary destructive tuberculosis patients.

Materials and methods. 74 HIV negative patients in the age from 18 to 61 years old suffering from destructive pulmonary tuberculosis were examined. The changes in the pulmonary ventilation capacity (VC, FEV₁, FEV₁/VC%, PEF, MEF₂₅₋₇₅) and blood gases (PaO₂, PaCO₂, SaO₂%) before and in 4-6 weeks after EV installation have been studied.

Results. After 1-1.5 months after EV installation no significant changes in the pulmonary ventilation function were found in 62.2% of patients, 43.2% of patients demonstrated no significant changes in gas exchange function and there were certain changes in the remaining patients. Reduction of pulmonary ventilation capacity due to large bronchi obstruction, restrictive changes and pulmonary gas exchange were manifested through reduction of FEV₁ in 18.9% (95% CI 11.6-29.3%) of patients, PEF – in 20.3% (95% CI 12.7-30.8%), VC – in 22.9% (95% CI 14.9-33.8%) and PaO₂ – in 32.4% (95% CI 22.9-43.7%) of patients.

Reduction of carbonic acid content in blood was observed in 27.0% (95% CI 18.3-38.1%) of patients. The improvement of gas exchange and ventilation function was the following: VC in 14.9% of patients (95% CI 8.5-24.7%), PaO₂ – in 24.3% (95% CI 16.0-35.2%) and SaO₂ – in 20.3% (95% CI 12.7-30.8%) of patients. Patients remained stable due to moderate intensity of changes.

Frequency of negative and positive functional changes after installation of endobronchial valve for valve bronchial blocking (VBB) varies to some extent depending on the place of EV installation, volume of VBB and dissemination of tuberculous lesions.

Lower installation of VBB versus upper one: VC increases more rarely (in 8.3 and 21.6% of patients, $p < 0.05$ respectively), FEV₁ decreases more often (in 41.7 and 13.5% of patients $p < 0.05$ respectively), VC, PEF, PaO₂ and SaO₂ go down more often ($p < 0.05$).

If tuberculous lesions are limited the cases when pulmonary ventilation capacity decreases after EV installation occur more often compared to disseminated tuberculous lesions and the cases when pulmonary ventilation capacity improves were observed only in case of the disseminated disease.

Key words: destructive pulmonary tuberculosis, valve bronchial blocking, pulmonary ventilation capacity, pulmonary gas exchange function, endobronchial valve.

Отмечающийся в последние годы рост числа длительно и неэффективно лечащихся больных туберкулезом легких, формирования у них хронически текущего деструктивного туберкулеза побудил к поиску новых малоинвазивных немедикаментозных методов лечения. Уже более 10 лет в России с успехом применяется новая разновидность коллапсотерапии – клапанная бронхоблокация (КББ), предложенная профессором А. В. Левиным, о чем свидетельствуют многочисленные отечественные публикации, посвященные эффективности при разных формах туберкулеза [4, 5, 8], показаниям и противопоказаниям КББ [9], сочетанием с другими методами [3, 9], разновидностям клинического и рентгенологического проявления [4, 5] и особенностям заживления [1]. При этом сведения по функциональной реакции легких при КББ изучены только в отношении больных инфильтративным туберкулезом легких [7].

Цель исследования: изучить изменения вентиляционной и газообменной функций легких до и через 1-1,5 мес. после установки эндобронхиального клапана (ЭК) для лечения каверн у больных деструктивным туберкулезом легких.

Материалы и методы

Обследовано 74 больных деструктивным туберкулезом легких (фиброзно-кавернозный туберкулез – 54 человека, крупные туберкулема(ы) с распадом – 6, кавернозный туберкулез – 7, инфильтративный туберкулез с распадом – 7), которым была выполнена КББ. Критерии включения: длительность заболевания туберкулезом не более 6 лет, наличие множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя; стабилизация процесса на фоне химиотерапии и пневмоперито-

неума (ПП), абациллирование или олигобактериовыведение, исчерпанные возможности химиотерапии и ПП для закрытия каверн(ы). Критерии исключения: резекционные операции на легких, наличие ВИЧ-инфекции или декомпенсации любых систем организма.

Возраст больных был от 18 до 64 лет; среди них 38 мужчин и 36 женщин. В соответствии с локализацией деструктивных изменений всем больным проведена установка одного ЭК (табл. 1), после этого продолжали химиотерапию по индивидуальному режиму и поддерживали ПП.

Всем больным на фоне сформированного ПП проводили первичный (за 2-5 дней до установки ЭК) и повторный (в промежутке 4-6 нед. после установки ЭК) функциональный контроль, включавший такие доступные и широко используемые методы, как исследование вентиляционной способности легких и анализ газового состава крови. Исследование вентиляционной функции легких включало спирометрию с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), отношения объема форсированного выдоха за 1 с к жизненной емкости легких – тест Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ%), пиковой скорости форсированного выдоха (ПОС) и средней скорости форсированного выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Исследование газового состава крови включало определение напряжения кислорода и двуокиси углерода (РаО₂, РаСО₂) и насыщения кислородом (СаО₂) артериализованной капиллярной крови. Кровь для анализа брали из мочки уха, предварительно обработанной мазью «Финалгон».

Исследования выполняли на аппаратах Master Screen Pneumo фирмы Viasys Healthcare (США) и автоматическом газоанализаторе Easy Blood Gas фирмы Medica (США).

Таблица 1. Топография установки ЭК и объем КББ (количество перекрытых сегментов) у обследованных пациентов
Table 1. Place of EV installation and volume of valve bronchial blocking (number of blocked segments) in the examined patients

Название бронха	Число больных, 74 больных абс. (%)	Количество перекрытых сегментов
Бронхи правого легкого: из них	46/62,2	–
верхнедолевой	29/39,2	3
нижнедолевой	4/5,4	5
нижнезональный	2/2,7	4
сегментарные бронхи Б8 + Б9	2/2,7	2
сегментарный бронх Б6	9/12,2	1
Бронхи левого легкого: из них	28/37,8	–
верхнедолевой	8/10,8	5
верхнезональный	12/16,2	3
нижнедолевой	4/5,4	4
нижнезональный	1/1,3	3
сегментарный бронх Б6	3/4,1	1

Таблица 2. Динамика средних значений функциональных показателей у больных деструктивным туберкулезом легких до и после установки ЭК (n = 74)

Table 2. Changes in the average values of functional rates in the patients suffering from destructive pulmonary tuberculosis before and after installation of EV (n = 74)

Показатели и их размерность	Значения показателей	
	до установки ЭК М ± σ	после установки ЭК М ± σ
ЖЕЛ % д. в.	77,2 ± 21,1	74,4 ± 18,3
ОФВ ₁ % д. в.	68,9 ± 24,4	66,0 ± 21,9
ОФВ ₁ /ЖЕЛ%	73,6 ± 13,3	72,5 ± 13,6
ПОС % д. в.	69,8 ± 29,4	65,0 ± 26,4
СОС ₂₅₋₇₅ % д. в.	51,6 ± 28,9	48,2 ± 25,4
РаО ₂ мм рт. ст.	73,8 ± 7,8	72,8 ± 6,2
SaO ₂ %	94,7 ± 1,8	94,7 ± 1,8
РаСО ₂ мм рт. ст.	38,7 ± 3,0	38,7 ± 3,0

Для оценки основных спирометрических показателей применяли должные величины (д. в.) Европейского общества угля и стали [10], РаО₂ и РаСО₂ оценивали в абсолютных величинах (мм рт. ст.), тест Тиффно и SaO₂ – в процентах. Границами нормальных значений ЖЕЛ и ОФВ₁ считали 80% д. в.; ОФВ₁/ЖЕЛ% – 70%, ПОС и СОС₂₅₋₇₅ – 60% д. в., РаО₂ – 80 мм рт. ст., SaO₂ % – 94%, РаСО₂ – 35-45 мм рт. ст. [2, 11].

Учитывая, что средние сроки нахождения ЭК в бронхах у этих пациентов составляли 1 год, то в качестве раннего периода контроля выбран срок между 1 и 1,5 мес.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel. Достоверность межгрупповых различий по частоте обнаружения оценивали по критерию согласия (χ²), достоверность различий средних величин связанных совокупностей с нормальным распределением значений – по t-критерию Стьюдента. По методу Вилсона вычисляли 95%-ный ДИ – доверительный интервал частоты изменения показателей.

Результаты исследования

Сопоставление средних значений функциональных показателей до и после установки ЭК какой-либо достоверной динамики не выявило (табл. 2). Наблюдается лишь умеренная тенденция к снижению показателей, характеризующих вентиляционную способность легких (ОФВ₁, ЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ%), и скоростных показателей бронхиальной проходимости (ПОС, СОС₂₅₋₇₅). Средние значения показателей газообмена не изменились.

Отсутствие видимой функциональной динамики объясняется часто противоположной направленностью индивидуальных сдвигов показателей (табл. 3).

Из трех вариантов динамики показателей: «увеличение», «снижение» и «без изменений» чаще всего (с частотой 45,9-62,2% для разных показателей) было «снижение», «увеличение» встречалось с частотой 31,1-40,5% (для разных показателей) и реже всего – «без изменений» (с частотой 2,7-14,9% для разных показателей).

Таблица 3. Частота и направленность изменения функциональных показателей после установки ЭК (n = 74)

Table 3. Frequency and direction of changes of functional rates after EV installation (n = 74)

Показатели	Частота и направленность изменения показателей		
	Увеличение абс. (%)	Снижение абс. (%)	Без изменений абс. (%)
ЖЕЛ	24 (32,4)	40 (54,1)	10 (13,5)
ОФВ ₁	23 (31,1)	40 (54,0)	11 (14,9)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	29 (39,2)	34 (45,9)	11 (14,9)
ПОС	23 (31,1)	46 (62,2)	5 (6,7)
СОС ₂₅₋₇₅	26 (35,1)	39 (52,7)	9 (12,2)
РаО ₂	29 (39,2)	40 (54,0)	5 (6,7)
SaO ₂	30 (40,5)	42 (56,8)	2 (2,7)
РаСО ₂	27 (36,5)	43 (58,1)	4 (5,4)

В связи с тем что повторное функциональное исследование проводили через 1,0-1,5 мес. после исходного, изменения функциональных показателей могли быть обусловлены не только установкой ЭК, но и влиянием физиологической вариабельности и/или приборными и методическими погрешностями. Для исключения ошибочной интерпретации наблюдавшихся функциональных изменений после КББ при дальнейшем анализе учитываются только функциональные сдвиги, превышающие их воспроизводимость и повторяемость (существенные изменения): ЖЕЛ – на 7% д. в., ОФВ₁ – на 10% д. в., ОФВ₁/ЖЕЛ% – на 10%, ПОС – на 15% д. в., СОС₂₅₋₇₅ – на 20% д. в., РаО₂ – на 4 мм рт. ст., SaO₂% – на 1%, РаСО₂ – на 2 мм рт. ст. [6].

В ранний период после КББ у большинства больных (табл. 4) показатели вентиляционной функции легких (с частотой 62,2-93,2% для разных показателей) остаются без существенных изменений. Такой же алгоритм изменений наблюдается у показателя газообмена РаСО₂. Отсутствие существенной динамики других показателей газообмена наблюдается по РаО₂ у 43,2% пациентов и по SaO₂ – у 47,3%. Существенные изменения показателей после КББ имеют двоякую направленность: в сторону увеличения или снижения (табл. 4). Несколько чаще (у 56,7% пациентов) изменения функционального статуса после КББ проявляются динамикой показателей газообмена: причем у 24,3% больных показатель РаО₂ увеличивается, а у 32,4% – снижается. Несколько реже изменяются показатели легочной вентиляции, что документируется динамикой ЖЕЛ, ПОС и ОФВ₁, которая отмечена соответственно

у 37,8; 25,7; 23,0% больных, при этом частота их снижения также преобладает над частотой повышения.

При анализе частоты положительной и отрицательной функциональной динамики прежде всего обращают на себя внимание изменения ОФВ₁ как интегрального показателя, характеризующего состояние вентиляционной функции легких в целом. Его снижение отмечено несколько чаще, чем увеличение. Снижение вентиляционной способности легких при этом происходит по обструктивному и/или рестриктивному типу. Обструктивные изменения касаются прежде всего крупных воздухоносных путей, что документируется существенно более частым снижением ПОС по сравнению со снижением СОС₂₅₋₇₅ (20,3 и 4,5%). Улучшение проходимости крупных бронхов происходит крайне редко (5,4%), а улучшения проходимости мелких бронхов не зарегистрировано вовсе. Изменения по рестриктивному типу в виде снижения ЖЕЛ отмечены у 22,9% всех больных. Увеличение ЖЕЛ отмечено реже – у 14,9% пациентов. Что касается изменений газообменной функции легких, то различия между частотой снижения и увеличения ее показателей отмечены только в отношении парциального напряжения углекислого газа в крови, причем преобладает частота снижения (27,0 и 9,6%). Этот феномен можно объяснить компенсаторной гипервентиляцией легких для поддержания достаточного уровня кислорода в крови и вымыванием углекислоты в ответ на КББ. Для того чтобы установить, как часто можно наблюдать частоту снижения и повышения функциональных показателей при применении КББ в популяции, был рассчитан

Таблица 4. Частота и выраженность существенных изменений функциональных показателей после КББ

Table 4. Frequency and intensity of significant changes in functional rates after valve bronchial blocking

Показатели	Без существенных изменений	Наличие существенных изменений	Направленность существенных изменений			
	n = 74		Увеличение		Снижение	
	частота абс. (%)	частота абс. (%)	частота абс. (%) и [95% ДИ]	выраженность М ± σ	частота абс. (%) и [95% ДИ]	выраженность М ± σ
ЖЕЛ % д. в.	46 (62,2)	28 (37,8)	11 (14,9) [8,5-24,7%]	11,2 ± 3,2	17 (22,9) [14,9-33,8%]	15,6 ± 8,2
ОФВ ₁ % д. в.	57 (77,0)	17 (23,0)	3 (4,1) [1,4-11,3%]	13,7 ± 4,6	14 (18,9) [11,6-29,3%]	14,0 ± 9,5
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	64 (86,4)	10 (13,6)	3 (4,1) [1,4-11,3%]	12,7 ± 2,9	7 (9,5) [4,7-18,3%]	12,9 ± 2,8
ПОС % д. в.	55 (74,3)	19 (25,7)	4 (5,4) [2,1-13,1%]	17,0 ± 2,4*	15 (20,3) [12,7-30,8%]	24,3 ± 9,1*
СОС ₂₅₋₇₅ % д. в.	69 (93,2)	5 (6,8)	–	–	5 (6,8) [2,9-14,9%]	28,0 ± 4,8
РаО ₂ мм рт. ст.	32 (43,2)	42 (56,8)	18 (24,3) [16,0-35,2%]	8,7 ± 3,7	24 (32,4) [22,9-43,7%]	9,2 ± 4,0
SaO ₂ %	35 (47,3)	39 (52,7)	15 (20,3) [12,7-30,8%]	2,5 ± 1,5	24 (32,4) [22,9-43,7%]	2,1 ± 0,9
РаСО ₂ мм рт. ст.	47 (63,5)	27 (36,5)	7 (9,5) [4,7-18,3%]	4,3 ± 2,1	20 (27,0) [18,2-38,1%]	4,1 ± 1,6

Примечание: * – достоверные различия (p < 0,05) между показателями; 95%-ный ДИ – доверительный интервал.

95%-ный доверительный интервал для каждого показателя в отдельности.

Выявлена преимущественно умеренная выраженность изменений функциональных показателей при КББ как в одну, так и в другую сторону (табл. 4). Особенно важно отсутствие значительного снижения показателей, что могло повлечь негативные клинические проявления у пациентов. Это результат правильной тактики по отбору пациентов для КББ и выбору объема блокированных участков легкого. Так, увеличение или снижение ОФВ₁ и ЖЕЛ произошло на 11-15% д. в., РаО₂ – на 8-9 мм рт. ст., СаО₂ – на 2,1-2,5%, РаСО₂ – на 2,7-5,8 мм рт. ст. Более значительные различия демонстрировали только скоростные показатели спирометрии: ПОС при увеличении изменялась на $17,0 \pm 2,4\%$ д. в., а при снижении – на $24,3 \pm 9,1\%$ д. в., а СОС₂₅₋₇₅ никогда не увеличиваясь, снижалась в среднем на $28,0 \pm 4,8\%$ д. в.

В связи с тем что, согласно физиологическим особенностям бронхолегочного аппарата, верхние и нижние отделы легких неравноценно участвуют в процессе вентиляции, проведено сопоставление положительной и отрицательной динамики функциональных показателей при верхней и нижней локализации КББ (табл. 5). При этом для идентичности сравниваемых групп в анализ включались только случаи КББ объемом не менее 3 сегментов.

Достоверные различия в функциональной динамике при таком сопоставлении относятся лишь к частоте изменения интегрального показателя ОФВ₁, снижение которого при нижней локализации ЭК наблюдается достоверно чаще, чем при верхней. Снижение ЖЕЛ, ПОС, РаО₂ и СаО₂ чаще отмечается также при нижнедолевой локализации КББ ($p < 0,05$).

Выраженность снижения и увеличения анализируемых показателей одинакова при нижней и верхней КББ.

Из данного сопоставления видно, что установка ЭК в нижние отделы легких, наиболее активно задействованные в осуществлении вентиляционной функции, более часто сопровождается снижением функциональных показателей, чем установка в верхние отделы.

Для выяснения динамики функциональных показателей при разном объеме КББ проанализированы данные по группам, сформированным по числу сегментов с перекрытым поступлением воздуха: группа – 1-2 сегмента, группа – 3 сегмента, группа – 4-5 сегментов. Как следует из табл. 6, существенных различий в частоте снижения и увеличения показателей легочной вентиляции и газообмена по группам 1-2 сегмента и группой 3 сегмента не наблюдается. Только у больных с установкой ЭК в крупные (долевые и зональные) бронхи – группа 4 и 5 сег-

Таблица 5. Частота и выраженность изменения функциональных показателей при КББ верхних или нижних отделов легкого объемом не менее 3 сегментов ($n = 49$)

Table 5. Frequency and intensity of changes in functional rates in case of valve bronchial blocking of the upper or lower parts of the lungs with volume of at least 3 segments ($n = 49$)

Показатели, направление их изменения	Верхняя локализация КББ ($n = 37$)		Нижняя локализация КББ ($n = 12$)	
	частота абс. (%)	выраженность $M \pm \sigma$	частота абс. (%)	выраженность $M \pm \sigma$
ЖЕЛ % д. в. ↑	8 (21,6)	$10,6 \pm 3,0$	1 (8,3)	$10,0 \pm 0,0$
ЖЕЛ % д. в. ↓	8 (21,6)	$13,1 \pm 8,3$	5 (41,7)	$19,0 \pm 4,1$
ОФВ ₁ % д. в. ↑	2 (5,4)	$15,0 \pm 5,7$	-	-
ОФВ₁ % д. в. ↓	5 (13,5)*	$15,2 \pm 4,9$	5 (41,7) *	$17,3 \pm 6,7$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ % ↑	2 (5,4)	$13,5 \pm 3,5$	-	-
ОФВ₁/ЖЕЛ % ↓	3 (8,1)	$13,3 \pm 3,5$	1 (8,3)	$10,0 \pm 0,0$
ПОС % д. в. ↑	2 (5,4)	$20,0 \pm 0,0$	1 (8,3)	$15,0 \pm 0,0$
ПОС % д. в. ↓	6 (16,2)	$25,5 \pm 10,7$	4 (33,3)	$25,0 \pm 6,6$
СОС ₂₅₋₇₅ % д. в. ↑	0	-	0	-
СОС₂₅₋₇₅ % д. в. ↓	2 (5,4)	$29,4 \pm 4,9$	1 (8,3)	$28,0 \pm 0,0$
РаО ₂ мм рт. ст. ↑	10 (27,6)	$7,8 \pm 2,9$	2 (16,7)	$13,0 \pm 8,5$
РаО₂ мм рт. ст. ↓	9 (24,3)	$9,2 \pm 4,4$	6 (50,0)	$10,0 \pm 4,4$
СаО ₂ % ↑	7 (18,9)	$2,3 \pm 1,3$	3 (25,0)	$3,2 \pm 2,5$
СаО₂ % ↓	11 (29,7)	$2,3 \pm 1,3$	6 (50,0)	$2,1 \pm 0,9$
РаСО ₂ мм рт. ст. ↑	4 (10,8)	$3,5 \pm 1,4$	2 (16,7)	$3,5 \pm 2,4$
РаСО₂ мм рт. ст. ↓	8 (21,6)	$3,6 \pm 1,2$	4 (33,3)	$5,8 \pm 2,4$

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями в одной строке; жирный шрифт – уменьшение показателей.

Таблица 6. Частота и выраженность увеличения и снижения функциональных показателей при различном объеме КББ у обследованных больных (n = 74)

Table 6. Frequency and intensity of increase and reduction in functional rates in case of various volume of valve bronchial blocking in the examined patients (n = 74)

Показатели, направление их изменения	Объем КББ					
	группа (n = 25) 1-2 сегмента		группа (n = 37) 3 сегмента		группа (n = 12) 4-5 сегментов	
	частота абс. (%)	выраженность М ± σ	частота абс. (%)	выраженность М ± σ	частота абс. (%)	выраженность М ± σ
ЖЕЛ % д. в. ↑	2 (8,0)	14,0 ± 4,2	8 (21,6)	9,9 ± 3,0	1 (8,3)	10,0 ± 0,0
ЖЕЛ % д. в. ↓	5 (20,0)	14,0 ± 10,6	7 (18,9)	12,8 ± 8,3	5 (41,7)	18,9 ± 4,0
ОФВ ₁ % д. в. ↑	1 (4,0)	11,0 ± 0,0	2 (5,4)	15,0 ± 5,7	-	-
ОФВ₁ % д. в. ↓	4 (16,0)*	16,3 ± 7,8	5 (13,5)+	14,8 ± 3,1	5 (41,7)*+	18,1 ± 6,6
ОФВ ₁ /ЖЕЛ % ↑	1 (4,0)	11,0 ± 0,0	2 (5,4)	14,1 ± 4,2	-	-
ОФВ₁/ЖЕЛ % ↓	3 (12,0)	13,3 ± 2,5	3 (8,1)	12,9 ± 3,8	1 (8,3)	10,0 ± 0,0
ПОС % д. в. ↑	1 (4,0)	20,0 ± 0,0	2 (5,4)	19,9 ± 1,1	1 (8,3)	15,0 ± 0,0
ПОС % д. в. ↓	5 (20,0)	22,2 ± 10,2	6 (16,2)	26,1 ± 11,2	4 (33,3)	24,9 ± 5,5
СОС ₂₅₋₇₅ % д. в. ↑	0	-	0	-	0	-
СОС₂₅₋₇₅ % д. в. ↓	4 (16,0)	29,5 ± 9,8	2 (5,4)	29,2 ± 5,1	1 (8,3)	28,0 ± 0,0
РаО ₂ мм рт. ст. ↑	6 (24,0)	8,3 ± 2,2	10 (27,6)	8,1 ± 3,1	2 (16,7)	13,3 ± 8,7
РаО₂ мм рт. ст. ↓	10 (40,0)	8,6 ± 3,5	9 (24,3)	9,1 ± 3,3	6 (50,0)	12,1 ± 3,2
SaO ₂ % ↑	5 (20,0)	2,2 ± 1,3	7 (18,9)	2,2 ± 1,4	3 (25,0)	3,0 ± 2,4
SaO₂ % ↓	7 (28,0)	1,9 ± 0,6	11 (29,7)	2,1 ± 1,1	6 (50,0)	2,0 ± 0,8
РаСО ₂ мм рт. ст. ↑	1 (4,0)	3,1 ± 0,0	4 (10,8)	3,5 ± 1,4	2 (16,7)	3,5 ± 2,4
РаСО₂ мм рт. ст. ↓	3,7 ± 0,9	8 (21,6)	3,6 ± 1,2	4 (33,3)	5,8 ± 2,4	8 (32,0)

Примечание: * – достоверные различия (p < 0,05) между показателями в строке; + – достоверные различия (p < 0,05) между показателями в строке; жирный шрифт – уменьшение показателей..

Таблица 7. Частота и выраженность изменений вентиляции и газообмена при КББ у обследованных больных при ограниченном и распространенном деструктивном туберкулезе легких (n = 74)

Table 7. Frequency and intensity of changes in ventilation and gas exchange in case of valve bronchial blocking in limited and disseminated destructive pulmonary tuberculosis patients (n = 74)

Показатели, направление их изменения	Ограниченный процесс (n = 17)		Распространенный процесс (n = 57)	
	частота абс. (%)	выраженность М ± σ	частота абс. (%)	выраженность М ± σ
ЖЕЛ % д. в. ↑	0	-	11 (19,3)	11,2 ± 3,2
ЖЕЛ % д. в. ↓	7 (41,7) *	15,6 ± 9,5	10 (17,5) *	14,1 ± 7,7
ОФВ ₁ % д. в. ↑	0	-	3 (5,3)	13,7 ± 4,6
ОФВ₁ % д. в. ↓	6 (35,3) *	16,0 ± 6,7	8 (14,0) *	15,5 ± 5,8
ОФВ ₁ /ЖЕЛ % ↑	1 (5,9)	11,0 ± 0,0	2 (3,5)	13,5 ± 3,5
ОФВ₁/ЖЕЛ % ↓	22 (11,8)	14,5 ± 2,2	5 (8,8)	12,2 ± 2,9
ПОС % д. в. ↑	2 (11,8)	15,0 ± 0,0	2 (3,5)	19,0 ± 1,4
ПОС % д. в. ↓	8 (47,0)*	23,8 ± 8,0	7 (12,5)*	24,9 ± 10,8
СОС ₂₅₋₇₅ % д. в. ↑	0	-	0	-
СОС₂₅₋₇₅ % д. в. ↓	3 (17,6) *	30,7 ± 8,7	2 (3,5) *	27,0 ± 1,4
РаО ₂ мм рт. ст. ↑	4 (23,5)	6,5 ± 0,6	14 (24,6)	9,1 ± 3,8
РаО₂ мм рт. ст. ↓	4 (23,5)	7,0 ± 1,8	20 (35,1)	9,7 ± 4,2
SaO ₂ % ↑	2 (11,8)	1,6 ± 0,2	13 (22,8)	2,6 ± 1,6
SaO₂ % ↓	5 (29,4)	2,1 ± 1,1	19 (33,3)	2,1 ± 0,9
РаСО ₂ мм рт. ст. ↑	3 (17,6)	3,0 ± 0,5	4 (7,0)	3,8 ± 1,5
РаСО₂ мм рт. ст. ↓	6 (35,3)	3,9 ± 0,8	14 (26,6)	4,1 ± 1,9

Примечание: * – достоверные (p < 0,05) различия по данному показателю при ограниченном и распространенном процессе; жирный шрифт – уменьшение показателей.

ментов – достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечено снижение ОФВ_1 – 41,7% (16,0; 13,5% в других группах) и чаще ($p < 0,05$) – снижение ЖЕЛ – 41,7% (20,0; 18,9% в других группах). Снижение ПОС, PaO_2 и SaO_2 также наблюдалось несколько чаще в группе 4-5 сегментов. Степень выраженности изменений показателей в сторону снижения и увеличения во всех группах одинакова.

Проанализированы частота и выраженность изменений вентиляции и газообмена при КББ у обследованных больных при ограниченном (1-3 сегмента) и распространенном (более 3 сегментов) деструктивным туберкулезе легких (табл. 7).

Статистически достоверные различия у пациентов с КББ при разном объеме поражения легких туберкулезом прослеживаются лишь по частоте снижения показателей, характеризующих вентиляционную способность легких: ОФВ_1 при ограниченном процессе снижается у 35,3% больных, а при распространенном – всего у 14,5% больных, ЖЕЛ – у 41,7% против 19,8% соответственно, ПОС – у 47,0% против 12,5% соответственно и СОС_{25-75} – у 17,6% против 3,5% соответственно. Различия в частоте снижения показателей, характеризующих газообмен, отсутствуют. Интересным фактом является увеличение ЖЕЛ на $11,2 \pm 3,2\%$ д. в. у 19,3% больных распространенным туберкулезом, при ограниченном процессе такое явление не отмечено. Выраженность положительных и отрицательных функциональных сдвигов практически одинакова в обеих сравниваемых группах. Эти данные свидетельствуют, что у пациентов с распространенным туберкулезом проведение КББ может привести к улучшению функциональных показателей, что делает этот метод привлекательным для пациентов этой категории.

Заключение

Проводимая для лечения деструктивных изменений при туберкулезе легких КББ в сроки через 1-1,5 мес. после ее выполнения не вызывает существенных изменений у 62,2% больных вентиляционной и у 43,2% газообменной функции легких. У остальных пациентов имеются существенные изменения вентиляционной и газообменной функции легких. Наибольшее клиническое значение имеет снижение вентиляционной способности легких за счет обструкции крупных бронхов, рестриктивных изменений и легочно-газообмена, что документируется снижением ОФВ_1 у 18,9% (95%-ный ДИ 11,6-29,3%) пациентов, ПОС – у 20,3% (95%-ный ДИ 12,7-30,8%), ЖЕЛ – у 22,9% (95%-ный ДИ 14,9-33,8%) и PaO_2 – у 32,4% (95%-ный ДИ 22,9-43,7%) больных. Компенсаторная гипервентиляция легких на фоне КББ сопровождается снижением содержания углекислоты в крови у 27,0% (95%-ный ДИ 18,2-38,1%) больных. Улучшение газообменной и вентиляционной функ-

ции на существенно значимую величину имело место: ЖЕЛ – у 14,9% (95%-ный ДИ 8,5-24,7%), PaO_2 – у 24,3% (95%-ный ДИ 16,0-35,2%) и SaO_2 – у 20,3% (95%-ный ДИ 12,7-30,8%) пациентов.

Выраженность функциональной динамики как в сторону улучшения, так и в сторону ухудшения была умеренной, что обеспечивает при варианте «ухудшение» отсутствие клинически значимых изменений в состоянии больных.

Частота отрицательной и положительной функциональной динамики при КББ в определенной степени зависит от места установки ЭК, объема КББ и распространенности туберкулезного процесса.

Нижние отделы легких наиболее активно задействованы в вентиляционной функции при сравнении нижней локализации КББ и верхней: реже встречается увеличение ЖЕЛ (у 8,3 и 21,6% пациентов, $p > 0,05$ соответственно), достоверно чаще уменьшается ОФВ_1 (у 41,7 и 13,5% пациентов, $p < 0,05$ соответственно), несколько чаще снижение ЖЕЛ, ПОС, PaO_2 и SaO_2 ($p > 0,05$). Из этого следует, что надо быть особенно внимательными при проведении КББ нижних отделов легких (3 сегмента и более) во избежание клинического ухудшения состояния пациента. Улучшение вентиляционной функции легких при нижней локализации КББ зарегистрировано в единичных случаях.

Небезразличным для функциональной динамики является и объем КББ. У больных с КББ 4-5 сегментов легкого чаще, чем у пациентов с КББ 1-3 сегмента легкого, отмечено снижение ОФВ_1 (41,7 и 16,0% соответственно, $p < 0,05$), снижение ЖЕЛ (41,7 и 20,0% соответственно, $p > 0,05$), снижение ПОС, PaO_2 и SaO_2 ($p > 0,05$). Значительных различий между частотой увеличения функциональных показателей при разном объеме КББ не отмечено.

Сопоставление функциональной динамики при ограниченном и распространенном деструктивном туберкулезе выявляет преобладание частоты ухудшения вентиляционной способности легких при малой распространенности процесса, а случаи улучшения вентиляционной функции легких отмечены только при распространенном процессе. Скорее всего это связано с выключением при КББ из вентиляции разрушенных участков легкого, не участвующих в дыхательной функции. Частота изменения показателей газообмена при КББ от распространенности деструктивного туберкулеза не зависит. Степень выраженности положительных и отрицательных функциональных сдвигов не зависит от локализации ЭК, объема КББ и распространенности туберкулезного процесса.

В связи с тем что более часто ухудшение вентиляционной и газообменной функции легких при КББ происходит при установке ЭК в бронхи нижних отделов легких и при объеме КББ более 3 сегментов легкого, это следует учитывать при планировании применения этого метода пациентам. В то же время

выраженная распространенность специфического процесса не должна препятствовать применению КББ, учитывая возможность улучшения функциональных показателей у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Гедымин Л. Е., Ловачева О. В., Туровцева Ю. В. и др. Реакции заживления фиброзно-кавернозного туберкулеза легких при использовании эндо-бронхиального клапана в лечении (морфологическое исследование) // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 50-54.
- Канаев В. В. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания / Под ред. Л. Л. Шика, Н. Н. Канаева. – Л., 1980. – С. 21-36.
- Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е. и др. Применение клапанной бронхоблокации в сочетании с торакопластикой в комплексном лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 64-67.
- Левин А. В., Цеймах Е. А., Николава О. Б. и др. Коллапсотерапевтические методы в лечении больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада и с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 12. – С. 65-70.
- Ловачева О. В., Шумская И. Ю., Туровцева Ю. В., Васильева И. А. и др. Новые возможности нехирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 4. – С. 12-18.
- Нефедов В. Б., Шергина Е. А., Саморукова М. В. Воспроизводимость определения газов и кислотно-основного состояния артериализованной капиллярной крови // Туб. и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 37-41.
- Скляев С. В., Краснов Д. В. Оценка влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания на примере больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 49-52.
- Скляев С. В., Петренко Т. И., Мышкова Е. П. Оценка безопасности применения эндобронхиального клапана у больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада с неудачей в лечении // Рос. мед. журнал. – 2014. – № 5. – С. 22-25.
- Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. Ловачева О. В., Елькин А. В., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Скляев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю. – М.: Нью-Терра, 2015. – С. 24.
- Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society // Eur. Respir. J. – 1993. – Vol. 6. – P. 1-121.
- Slavkovska K., Krvne pliny a acidobazicka rovnovaha // Kristuffek P. a kol // Funkcia dychania v laboratornej a klinickej praxi – Vidavatelstvo Osveta, 1982. – P. 124-156.

REFERENCES

- Gedymin L.E., Lovacheva O.V., Turvtseva Yu.V. et al. Healing response of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis when using endobronchial valve in the treatment (morphological study). *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2011, no. 10, pp. 50-54. (In Russ.)
- Kanaev V.V. *Obschie voprosy metodiki issledovaniya i kriterii otsenki pokazateley dykhaniya*. [General issues of investigation technique and evaluation criteria of respiration]. Ed. by L.L. Shik, N.N. Kanaev, Leningrad, 1980, pp. 21-36.
- Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E. et al. Use of valve bronchial block in combination with thoracoplasty in the integral treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN*, 2011, no. 2, pp. 64-67. (In Russ.)
- Levin A.V., Tseymakh E.A., Nikolaeva O.B. et al. Collapse therapy in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with destruction and drug resistance. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, vol. 90, no. 12, pp. 65-70. (In Russ.)
- Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Turvtseva Yu.V., Vasilieva I.A. et al. New opportunities of non-surgery treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, vol. 90, no. 4, pp. 12-18. (In Russ.)

- Nefedov V.B., Shergina E.A., Samorukova M.V. Repeatability of testing gases and pH of arterial capillary blood. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2009, no. 7, pp. 37-41. (In Russ.)
- Sklyuev S.V., Krasnov D.V. Evaluation of impact by valve bronchial blocking on the external ventilation using the example of infiltrate destructive pulmonary tuberculosis patients. *Pulmonologiya*, 2013, no. 5, pp. 49-52. (In Russ.)
- Sklyuev S.V., Petrenko T.I., Myshkova E.P. Evaluation of safety of valve endobronchial blocking in those suffering from infiltrate pulmonary tuberculosis at the destruction phase with treatment failure. *Russ. Med. Journal*, 2014, no. 5, pp. 22-25. (In Russ.)
- Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. (Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skorniyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymakh E.A., Shumskaya I.Yu.) Moscow, New Terra Publ., 2014, pp. 24.
- Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.*, 1993, vol. 6, pp. 1-121.
- Slavkovska K., Krvne pliny a acidobazicka rovnovaha. Kristuffek P. a kol. *Funkcia dychania v laboratornej a klinickej praxi* – Vidavatelstvo Osveta, 1982. pp. 124-156.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

Попова Лидия Анатольевна

кандидат медицинских наук, научный сотрудник
лаборатории функциональной диагностики.

Тел.: 8 (499) 785-90-48.

E-mail: fdcniit@yandex.ru

Шергина Елена Александровна

кандидат медицинских наук, врач лаборатории
функциональной диагностики.

Тел.: 8 (499) 785-90-48.

E-mail: fdcniit@yandex.ru;

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
эндоскопическим отделением.

Тел.: 8 (499) 785-91-76.

E-mail: lovovl@zmail.ru

Багдасарян Татеф Рафиковна

кандидат медицинских наук, заведующая 1-м
терапевтическим отделением.

Черных Наталия Александровна

кандидат медицинских наук, врач 3-го терапевтического
отделения.

Нефедов Владимир Борисович

доктор медицинских наук, профессор отделения
функциональной диагностики.

Тел.: 8 (499) 785-90-48.

E-mail: fdcniit@yandex.ru;

Поступила 05.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

*Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564*

Lidia A. Popova

*Candidate of Medical Sciences, Researcher of Functional
Diagnostics Laboratory.*

Phone: +7 (499) 785-90-48.

E-mail: fdcniit@yandex.ru

Elena A. Shergina

*Candidate of Medical Sciences, Doctor of Functional
Diagnostics Laboratory.*

Phone: +7 (499) 785-90-48.

E-mail: fdcniit@yandex.ru

Olga V. Lovacheva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Endoscopy
Department.*

Phone: +7 (499) 785-91-76.

E-mail: lovov@mail.ru

Tatef R. Bagdasaryan

Candidate of Medical Sciences, Doctor of Therapy Department no. 3.

Nataliya A. Chernykh

Candidate of Medical Sciences, Doctor of Therapy Department no. 3.

Vladimir B. Nefedov

*Doctor of Medical Sciences, Professor of Functional Diagnostics
Department.*

Phone: +7 (499) 785-90-48.

E-mail: fdcniit@yandex.ru

Submitted on 05.05.2016

МИКОБАКТЕРИОЗЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ ПУЛЬМОНОЛОГОВ И ФТИЗИАТРОВ

А. Э. ЭРГЕШОВ, Е. И. ШМЕЛЕВ, М. Н. КОВАЛЕВСКАЯ, Н. Л. КАРПИНА, Е. Е. ЛАРИОНОВА, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА

ФГНБУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Цель исследования: изучить частоту встречаемости микобактериозов в практике врачей пульмонологов и фтизиатров.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 156 пациентов с различными неспецифическими заболеваниями органов дыхания и туберкулезом, у которых при обследовании в 2011-2014 гг. в мокроте выявлены нетуберкулезные микобактерии.

Результаты исследования. У 93 (59,6%) пациентов из 156 с соответствием с критериями Американского торакального общества был установлен диагноз микобактериоза легких и назначено этиотропное лечение. У остальных пациентов выявление нетуберкулезных микобактерий было расценено как колонизация ими респираторного тракта при хроническом неспецифическом заболевании легких и/или туберкулезе.

Лечение микобактериозов проводилось с учетом лекарственной чувствительности возбудителя и было затруднено в связи с высокой частотой нежелательных побочных эффектов.

Ключевые слова: микобактериоз, микробиологическая диагностика, лекарственная устойчивость, лечение.

MYCOBACTERIOSIS IN THE PRACTICE OF PULMONOLOGISTS AND PHTHYSIOLOGISTS

A. E. ERGESHOV, E. I. SHMELEV, M. N. KOVALEVSKAYA, N. L. KARPINA, E. E. LARIONOVA, L. N. CHERNOUSOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal of the study: to investigate the frequency of mycobacteriosis in the practice of pulmonologists and phthisiologists.

Materials and methods. The analysis included medical files of 156 patients with various non-specific respiratory diseases and tuberculosis who were examined in 2011-2014 and non-tuberculous mycobacteria were found in their sputum.

Results of the study. pulmonary mycobacteriosis was diagnosed in 93 (59.6%) patients out of 156 who corresponded the criteria of American Thoracic Society and etiotropic treatment was prescribed. While detection of non-tuberculous mycobacteria in the other patients was considered as innidiation of respiratory tract by those mycobacteria in case of chronic non-specific pulmonary disease and/or tuberculosis.

Mycobacterioses were treated with the relevance to drug susceptibility of the causative agent and there were numerous obstacles due to high frequency of adverse reactions.

Key words: mycobacteriosis, microbiological diagnostics, drug resistance, treatment.

Во всем мире отмечается рост заболеваемости микобактериозами.

Существенным отличием нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) от микобактерий туберкулезного комплекса является то, что они практически не передаются от человека к человеку. Среди возможных причин развития инфекции, вызванной НТМБ, рассматривают: инфицирование человека большой дозой НТМБ, снижение локального или общего иммунитета [2, 5, 9]. Рост частоты заболеваний, вызванных НТМБ, связывают также с длительной медикаментозной иммуносупрессией (терапия системными глюкокортикоидными препаратами, цитостатическими препаратами, блокаторами фактора некроза опухоли) [1, 3, 4, 6], снижением распространенности туберкулеза [3, 8].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости микобактериозов в практике врачей пульмонологов и фтизиатров.

Материалы и методы

Из 6 240 пациентов, обратившихся в ФГНБУ «ЦНИИТ» за 2011-2014 гг., в мокроте или ином диагностическом материале были выявлены НТМБ

у 156 (2,5%), их медицинская документация была проанализирована для этого исследования.

Для обнаружения НТМБ диагностический материал подвергался культивированию на жидкой (в автоматизированной системе Bactec MGIT 960) и плотной среде Левенштейна – Йенсена до получения роста культуры. Из культуры был приготовлен препарат с окраской по Цилю – Нельсену для бактериоскопического исследования. Если подтверждалось присутствие кислотоустойчивых микобактерий, то проводили иммунохроматографический экспресс-тест BD MGIT TBc ID для определения антигена комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (МБТК) МРТ64, фракции белка микобактерий, выделяемой из клеток МБТК в процессе культивирования. При положительном результате теста делали вывод о присутствии в образце МБТК. При отрицательном результате теста с положительным результатом микроскопии с окраской по Цилю – Нельсену делали вывод о наличии кислотоустойчивых бактерий, не относящихся к МБТК, в этих культурах далее проводили идентификацию НТМБ. Но перед этим выполняли их посев на кровяной агар, при наличии роста через 24 ч инкубации при 37°C делали вывод о контаминации исследуемого материала неспецифической микрофлорой. Такие культуры выбраковывали.

Видовую принадлежность НТМБ устанавливали с использованием ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) GenoType® Mycobacterium CM (идентифицирует *M. avium* ssp., *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. goodii*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* и МБТ) и GenoType® Mycobacterium AS (идентифицирует *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum* и *M. shimoidei*).

Результаты исследования

У 100/156 (64,1%) пациентов НТМБ были выявлены однократно в мокроте, при этом лишь у 37/100 (37%) из них при дополнительном обследовании в материале биопсий, полученных эндоскопическими и хирургическими методами, также были выявлены НТМБ. Этим пациентам впервые был установлен диагноз микобактериоза легких и назначена терапия с учетом лекарственной чувствительности НТМБ. У остальных 63/100 (63%) пациентов однократное выявление НТМБ в мокроте расценено как колонизация респираторного тракта при хронических воспалительных заболеваниях легких или туберкулезе и назначена терапия в соответствии с основным диагнозом.

Детальный анализ проведен у 56/156 (35,8%) пациентов, у которых отмечалось многократное выделение НТМБ из мокроты и при дополнительном обследовании обнаружены НТМБ в биоптатах легких. Из них у 22/56 (39,2%) пациентов диагноз микобактериоза был установлен амбулаторно при обследовании в ЦНИИТ. После установления видовой принадлежности НТМБ и лекарственной чувствительности были даны рекомендации для лечения по месту жительства. В стационаре обследовано 34/56 (60,7%) пациента.

К моменту обращения в ЦНИИТ ни у одного пациента диагноз микобактериоза не установлен, хотя из них 23/56 (41,0%) наблюдались в ПТД, 16/56 (28,5%) – в поликлиниках у пульмонолога, 5/56 (8,9%) – в различных пульмонологических центрах, лишь у 12/56 (21,4%) это было первое обращение по поводу заболевания легких. У большей части пациентов 35/56 (62,5%) длительность заболевания составила более 3 лет, при этом у 5/56 (8,9%) – более 10 лет (табл. 1).

Возраст 52 пациентов варьировал от 20 до 65 лет, кроме них было 2 подростка 16 и 17 лет и 2 ребенка 6 и 7 лет. Лица женского пола составляли большинство – 38/56 (67,8%).

Заболевания, по поводу которых пациенты наблюдались до обращения в ЦНИИТ, представлены в табл. 1.

Клинические симптомы микобактериозов органов дыхания неотличимы от таковых при туберкулезе и большей части неспецифических за-

Таблица 1. Диагнозы, с которыми наблюдались больные до обращения в ЦНИИТ

Table 1. Diagnoses which patients had before referral to CTRI

Диагноз	Число пациентов
Бронхоэктатическая болезнь	14
Хронический обструктивный бронхит	6
Хроническая обструктивная болезнь легких	4
Аспергилема	1
Муковисцидоз	2
Генерализованный саркоидоз	1
Диссеминация неясной этиологии	1
Туберкулез легких:	27
Фиброзно-навернозный	8
Навернозный	3
Очаговый	2
Инфильтративный	3
Диссеминированный	5
Очаг Гона	1
Туберкулема	5
Всего	56

болеваний органов дыхания. Так, из 56 больных постоянный сухой или влажный кашель был у 26 (46,4%), выделение мокроты – у 22 (29,2%), длительный субфебрилитет – у 10 (17,8%), общее недомогание – у 40 (71,4%), кровохарканье – у 8 (14,2%), одышка различной степени выраженности – у 28 (50%), снижение массы тела – у 15 (26,7%), потеря аппетита – у 18 (32,1%). Эти симптомы ранее, как правило, рассматривались только как проявления уже диагностированного легочного заболевания.

При физикальном исследовании выявить специфические феномены также не представлялось возможным. Из 56 пациентов у 46 (82,1%) были аускультативные изменения: хрипы сухие – у 10, влажные разнокалиберные – у 12, грубая крепитация – у 8, сочетание разнообразных хрипов – у 6, жесткое дыхание – у 6, ослабленное дыхание – у 4. Лишь у 10 (17,9%) пациентов при аускультации изменения не выявлены.

Рентгенологическая картина (обзорная рентгенография и КТ органов грудной клетки высокого разрешения) не имела каких-либо характерных для микобактериоза проявлений (табл. 2).

Бактериологическая диагностика – единственный на сегодняшний день достоверный метод, позволяющий выявить НТМБ в биологическом материале и установить диагноз микобактериоза. Выделение из мокроты НТМБ само по себе никогда не означает наличия заболевания. Эти микроорганизмы могут находиться в дыхательных путях как у больных, так и у здоровых людей. Американское торакальное общество установило следующие диагностические критерии легочного заболевания, вызванного НТМБ, например «затемнение легочного поля, причину которого не удалось установить при тщательном клиническом и лабораторном исследовании, в сочетании с неоднократным выделением большого числа микобактерий одного и того же штамма, желательного в отсутствии других возбудителей; выделение микобактерий из закрытого

Таблица 2. Рентгенологические изменения у больных микобактериозами легких

Table 2. X-ray changes in pulmonary mycobacteriosis patients

Рентгенологическая картина	Число больных
Двухсторонняя диссеминация	6
Односторонняя диссеминация	2
Солидарные узлы в легких	5
Фиброзные каверны	8
Фокусные образования	5
Очагово-фокусные изменения с полостями деструкции	7
Очаг Гона	1
Бронхоэктазы	16
Эмфизема легких	6
Увеличение ВГЛУ	2
Плевропневмосклероз	13
Аспергилома	1
Деформация легочного рисунка	31

очага, материал из которого получен в стерильных условиях (биопсия, операционный материал)» [7].

При бактериологическом исследовании у 56 пациентов в мокроте многократно выявлены НТМБ (от 2 до 10 раз) (табл. 3).

Как видно из табл. 3, при определении видовой принадлежности НТМБ, выделенных из мокроты больных, большую часть (76,7%) составляли медленно растущие НТМБ: *M. avium*, *M. kansasii*, *M. intracellulare*, значительно реже выявлялись быстрорастущие НТМБ (23,2%), преимущественно *M. abscessus*. Видовой спектр НТМБ соответствует данным отечественных и зарубежных авторов [1, 3, 6].

Обязательным методом дополнительного обследования больных с подозрением на микобактериоз являлась фибробронхоскопия. Эндоскопическая картина была представлена разнообразными изменениями воспалительного характера: отечность и гиперемия слизистой бронхов, атрофия слизистой бронхов, деформация бронхов, рубцовые стенозы, слизистое или гнойное отделяемое. Все эти изменения также не являлись специфичными для микобактериозов и являлись последствием длительного хронического воспалительного процесса. При микробиологическом исследовании материала, полученного при фибробронхоскопии, выявлены

Таблица 3. Виды нетуберкулезных бактерий, выделенных из мокроты пациентов

Table 3. Types of non-tuberculous mycobacteria detected in the patients' sputum

Виды микобактерий	Число пациентов
<i>M. avium</i>	19 (39,2%)
<i>M. gordonae</i>	1
<i>M. xenopi</i>	3
<i>M. intracellulare</i>	7 (12,5%)
<i>M. kansasii</i>	7 (12,5%)
<i>M. fortuitum</i>	2
<i>M. abscessus</i>	10 (17,8%)
<i>Mycobacterium sp.</i>	3
<i>M. chelonae</i>	1
<i>M. interjectum</i>	1
<i>M. simiae</i>	1
<i>M. malmoeense</i>	1
Всего	56

НТМБ, видовой состав которых соответствовал НТМБ, выделенным из мокроты пациентов.

Проведено хирургическое лечение – VATC-резекция легких различных объемов у 12 больных. В операционном материале (стенки каверны, легочная ткань, плевра) также микробиологически выявляли НТМБ (табл. 4).

Как видно из табл. 4, у всех пациентов отмечалось многократное выделение НТМБ из мокроты и материала биопсии, что позволило в соответствии с критериями Американского торакального общества [7] установить диагноз микобактериоза органов дыхания (табл. 5).

Как видно из табл. 5, у 11/56 (19,6%) больных установлен диагноз микобактериоза органов дыхания в сочетании с различными формами туберкулеза. Терапию у этих больных проводили во фтизиатрических отделениях ЦНИИТ или в ПТД по месту жительства с учетом лекарственной чувствительности НТМБ и микобактерий туберкулеза. У остальных 45/56 (80,4%) пациентов проводили терапию по поводу микобактериоза легких с учетом чувствительности НТМБ и терапию сопутствующей патологии органов дыхания.

На стационарном лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» находились 36 пациентов. До выявления НТМБ и установления диагноза микобактериоза органов дыхания больные получали терапию антибиотиками широкого спектра действия (14 пациентов), противовоспалительную, муколитическую, бронхолитическую терапию (24 пациента), терапию системными ГКС (1 пациент), терапию ингаляционными ГКС (12 пациентов), противогрибковую терапию (1 пациент), противотуберкулезную терапию по 1-му режиму (14 пациентов), противотуберкулезную терапию по 4-му режиму (10 пациентов), не получали лечения 2 пациента.

После выявления у этих больных микобактериоза назначали антимикробную терапию с учетом лекарственной устойчивости возбудителя (табл. 6).

НТМБ, выделенные от 36 больных, были устойчивы к противотуберкулезным препаратам основного ряда (за исключением *M. kansasii*) и ряду

Таблица 4. Биологические среды, из которых выявлены НТМБ

Table 4. Biological media where non-tuberculous mycobacteria were detected

Биологические среды	Число больных
Мокрота 2-кратно	15
Мокрота 4-6-кратно	10
Мокрота 7-10-кратно	2
Смывы из бронхов 2-кратно	4
Мокрота 2-кратно + бронхобиопсия	10
Мокрота 2-кратно + бронхобиопсия	5
Мокрота 2-кратно + бронхобиопсия	1
Мокрота 2-кратно + ткань легкого (операционный материал)	4
Мокрота 2-кратно + стенка каверны (операционный материал)	3
Мокрота 2-кратно + плевра (операционный материал)	2
Всего	56

Таблица 5. Клинический диагноз, установленный после обследования в ЦНИИТ

Table 5. Clinical diagnosis after examination in CTRI

Диагноз, установленный в ЦНИИТ	Число пациентов
Микобактериоз легких	12
Микобактериоз легких, фиброзно-кавернозный туберкулез	4
Микобактериоз легких, кавернозный туберкулез	3
Микобактериоз легких, инфильтративный туберкулез	2
Микобактериоз легких, очаговый туберкулез	2
Микобактериальные солитарные узлы в легких	5
Микобактериоз легких, муковисцидоз	2
Микобактериоз легких, саркоидоз ВГЛУ и легких	1
Микобактериоз легких, бронхоэктатическая болезнь	14
Микобактериоз легких, ХОБЛ	4
Микобактериоз легких, ХОБ	6
Микобактериоз легких, очаг Гона	1
Всего	56

препаратов резервного ряда, поэтому лечение проводили препаратами резервного ряда, к которым сохранялась чувствительность, и макролидами. Пациенты с микобактериозом, вызванным *M. kansasii*, получали терапию противотуберкулезными препаратами 1-го ряда. Схема лечения включала не менее 3 препаратов, к которым выявлялась чувствительность НТМБ в концентрации менее 4 мкг/мл. Трудность проведения полноценного курса терапии заключалась в наличии большого количества побочных эффектов. Удовлетворительная переносимость лечения отмечена у 13/36 (36,1%) пациентов, неудовлетворительная переносимость – у 23/36 (63,8%) пациентов (табл. 7).

Для купирования симптомов непереносимости препаратов назначали дезинтоксикационную, гепатотропную, десенсибилизирующую терапию, курсы экстракорпоральных методов лечения, ноотропную, метаболическую терапию. При наличии выраженных побочных эффектов химиотерапию временно прекращали. После ликвидации симптомов непереносимости лечение возобновляли. Длительность лечения в клинике составляла от 3 до 6 мес. К моменту выписки удалось достигнуть положительной клинической динамики у 31/36 (86%) больных, положительной рентгенологической динамики – у 27/36 (75%) больных, абациллирования мокроты – у 35/36 (98%) больных. После выписки из клиники было рекомендовано продолжить химиотерапию

Таблица 6. Спектр лекарственной устойчивости НТМБ

Table 6. Drug resistance profile of non-tuberculous mycobacteria

Виды микобактерий	Лекарственная устойчивость	
	основной ряд	резервный ряд
<i>M. avium</i>	HRE	Am
<i>M. xenopi</i>	HRERb	триметоприм
<i>M. intracellulare</i>	HRE	CiproPas триметоприм
<i>M. kansasii</i>	S	KCap
<i>M. abscessus</i>	HR	CsPt/Et
<i>M. chelonae</i>	HRZ	нет
<i>M. malmoense</i>	HRS	Pt/EtCipro

до 12 мес. с момента абациллирования под наблюдением пульмонолога по месту жительства.

Заключение

Ретроспективный анализ медицинской документации 6 240 пациентов, обратившихся за консультацией в ФГБНУ «ЦНИИТ» по поводу туберкулеза органов дыхания или других хронических бронхолегочных заболеваний в 2011-2014 гг., показал, что у 156 (2,5%) пациентов в мокроте выявлялись НТМБ. При этом у 93/156 (59,6%) в соответствии с критериями Американского торакального общества был установлен диагноз микобактериоза легких и назначено этиотропное лечение. У остальных пациентов выявление НТМБ было расценено как колонизация респираторного тракта при хроническом неспецифическом заболевании легких и/или туберкулезе.

Лечение микобактериозов представляет нелегкую задачу вследствие естественной устойчивости НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов и высокой частотой нежелательных побочных эффектов.

К моменту выписки удалось достигнуть положительной клинической динамики у 86% больных, положительной рентгенологической динамики – у 75%, абациллирования мокроты – у 98% больных. После выписки из клиники было рекомендовано продолжить химиотерапию до 12 мес. с момента абациллирования под наблюдением пульмонолога по месту жительства.

Таблица 7. Побочные действия противотуберкулезных препаратов

Table 7. Adverse reactions to anti-tuberculosis drugs

Препарат	Побочное действие	Число пациентов
Рифампицин	гепатотоксическое	3
	лейкопения	1
Рифабутин	лихорадка	3
	лейкопения	2
Моксифлоксацин	гепатотоксическое	5
	лихорадка	2
	тахикардия, аритмия	1
	брадикардия	1
	головокружение, нарушение сознания	1
	лейкопения	3
Пиразинамид	гепатотоксическое	4
	боли в суставах	2
Теризидон	тревожное состояние	1
	угнетение ЦНС	5
ПАСК	гепатотоксическое	3
	лихорадка	2
Капреомицин	аллергическая сыпь	2
Азитромицин	диспепсия	1

ЛИТЕРАТУРА

1. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Макарова М. В., Хачатурьянц Е. Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики // Эпидемиол. и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 8-14.
2. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. – СПб., 2005.
3. Andrejak C., Nielsen R., Thomsen V., Duhaut P et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculosis mycobacteriosis // Thorax. – 2013. – Vol. – 68, № 3. – P. 256-262.
4. Cassidy P. M., Hedberg K., Saulson A. et al. Nontuberculosis mycobacterial disease prevalence and risk factors a changing epidemiology // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49. – P. 124-129.
5. Chapman J. S. The atypical mycobacterial disease. – 1983. – Vol. 84. – P. 625-628.
6. Daley C. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 665-671.
7. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.
8. Iseman M. D., Marras T. K. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 999-1000.
9. Tsukamura M. Characteristics of X-ray feature of lung disease Caused by Mycobacterium avium-intracellulare complex // Kekkaku. – 1981. – Vol. 56. – P. 23-31.

REFERENCES

1. Guntupova L.D., Borisov S.E., Makarova M.V., Khachatryan E.N. Respiratory mycobacteriosis: epidemiology, microbiological and clinical aspects of diagnostics. *Epidemiol. i Infekts. Bolezni*, 2012, no. 2, pp. 8-14. (In Russ.)
2. Otten T.F., Vasiliev A.V. *Mikobakterioz*. [Mycobacteriosis.] St. Petersburg, 2005.
3. Andrejak C., Nielsen R., Thomsen V., Duhaut P et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculosis mycobacteriosis. *Thorax*, 2013, vol. 68, no. 3, pp. 256-262.
4. Cassidy P.M., Hedberg K., Saulson A. et al Nontuberculosis mycobacterial disease prevalence and risk factors a changing epidemiology. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 49, pp. 124-129.
5. Chapman J.S. The atypical mycobacterial disease. 1983, vol. 84, pp. 625-628.
6. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. 665-671.
7. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, pp. 367-416.
8. Iseman M.D., Marras T.K. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, vol. 178, pp. 999-1000.
9. Tsukamura M. Characteristics of X-ray feature of lung disease Caused by Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Kekkaku*, 1981, vol. 56, pp. 23-31.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: cniit@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики.
E-mail: eishmelev@mail.ru

Ковалевская Марина Николаевна

кандидат медицинских наук, заведующая общеклиническим отделом.

E-mail: ya.kovmar60-dom@ya.ru

Ларионова Елена Евгеньевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии.

E-mail: lena_larionova@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологии.

Тел.: 8 (499) 785-90-91.

E-mail: lchernousova@mail.ru

Карпина Наталья Леонидовна

доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением.

E-natalya-karpina@rambler.ru

Поступила 18.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
E-mail: cniit@mail.ru

Evgeny I. Shmelev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Differential Diagnostics Department.
E-mail: eishmelev@mail.ru

Marina N. Kovalevskaya

Candidate of Medical Sciences, Head of General Clinical Department.
E-mail: ya.kovmar60-dom@ya.ru

Elena E. Larionova

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Microbiological Laboratory.
E-mail: lena_larionova@mail.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Microbiological Laboratory.
Phone: +7 (499) 785-90-91.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Nataliya L. Karpina

Doctor of Medical Sciences, Head of Clinical Diagnostic Department.
E-natalya-karpina@rambler.ru

Submitted on 18.05.2016

СОДЕРЖАНИЕ ПЕНТРАКСИНА 3 И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДЕСТРУКТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ И МАЛЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

М. М. АВЕРБАХ (МЛ.), М. Ф. ГУБКИНА, Л. В. ПАНОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Проведено изучение динамических изменений сыровоточного содержания пентраксина 3 (РТХ3) и С-реактивного протеина у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, с деструктивными легочными процессами и процессами с минимальными туберкулезными изменениями во внутригрудных лимфатических узлах и легких (малые формы). Содержание РТХ3 у больных туберкулезом с деструктивными процессами достоверно снижалось к 6 мес. лечения (окончание интенсивной фазы химиотерапии): с $3\,285,2 \pm 387,1$ до $1\,280,0 \pm 65,4$ пг/мл. В группе больных с малыми формами туберкулеза содержание РТХ3 через 6 мес. лечения (окончание основного курса химиотерапии) достоверно возрастало: с $2\,990,0 \pm 330,3$ до $5\,329,7 \pm 421,3$ пг/мл. Подобная динамика РТХ3 у этой группы больных получена впервые и ранее не описана. Возможно, что повышение уровня РТХ3 после окончания курса химиотерапии носит временный характер и связано с активизацией процессов заживления ткани легких. Содержание С-реактивного протеина до начала лечения было закономерно выше у больных с деструктивными процессами, достоверно снижалось через 6 мес. химиотерапии у больных этой группы (с $15,7 \pm 2,9$ до $5,95 \pm 1,2$ мг/л) и сохранялось без изменений у пациентов с малыми формами туберкулеза ($4,5 \pm 1,1$; $2,9 \pm 0,1$ мг/л).

Ключевые слова: туберкулез, дети и подростки, пентраксин 3, С-реактивный протеин

CONTENT OF PENTRAXIN-3 AND C-REACTIVE PROTEIN IN BLOOD SERUM OF CHILDREN AND ADOLESCENTS SUFFERING FROM RESPIRATORY TUBERCULOSIS WITH DESTRUCTION AND MINOR FORMS OF THE DISEASE

М. М. AVERBAKH (J.), M. F. GUBKINA, L. V. PANOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The study investigated the dynamic changes in the content of pentraxin-3 and C-Reactive Protein in blood serum of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis with destruction and minor tuberculous changes in chest lymph nodes and lungs (minor forms). Level of PTX3 in tuberculosis patients with destructive lesions confidently reduced by the 6th month of treatment (end of the intensive phase of treatment): from $3\,285.2 \pm 387.1$ down to $1\,280.0 \pm 65.4$ pg/ml. In the group of those with minor forms of tuberculosis the content of PTX3 confidently increased after 6 months of treatment (completion of the main course of chemotherapy): from $2\,990.0 \pm 330.3$ down $5\,329.7 \pm 421.3$ pg/ml. Such changes of PTX3 in this group were observed for the first time and it had not been described before. It is possible that the increase of PTX3 level after completion of chemotherapy course is temporary and it is related to activation of the lung tissue healing. Content of C-Reactive Protein before treatment start was typically higher in those with destructive lesions and it confidently reduced in 6 months of chemotherapy in the patients from this group (from 15.7 ± 2.9 down to 5.95 ± 1.2 mg/l) and remained unchanged in the patients with minor forms of tuberculosis (4.5 ± 1.1 ; 2.9 ± 0.1 mg/l).

Key words: tuberculosis, children and adolescents, pentraxin 3, C-Reactive Protein

Пентраксины являются суперсемейством филогенетически древних белков, имеющих консервативную структуру от паукообразных до млекопитающих. Термин «пентраксин» был впервые применен для С-реактивного белка (СРР), имеющего ультраструктуру из пяти субъединиц. На основании первичной структуры субъединиц пентраксины разделены на коротко- и длинноцепочечные белки. Пентраксины распознают широкий спектр экзогенных патогенных веществ и измененных молекул макроорганизма, проявляя свойства белков острой фазы воспаления [6].

К короткоцепочечным пентраксинам относят С-реактивный протеин (СРР) и сыровоточный амилоид А (SAP), вырабатываемые преимущественно печенью в ответ на провоспалительные стимулы (в основном на ИЛ-6). В группу длинноцепочечных пентраксинов входят пентраксин 3 (РТХ3),

нейральные пентраксины 1 и 2 (NPTX1, NPTX2) и нейральный рецептор пентраксина (NPR) [5]. Если С-терминальная часть белковой молекулы РТХ3 аналогична СРР и SAP, то N-терминальный конец не имеет гомологии с короткоцепочечными пентраксинами.

Основными источниками РТХ3 являются миелоидные дендритные клетки, моноциты и макрофаги, клетки альвеолярного эпителия, эндотелиальные клетки, адипоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки, клетки синови и хондроциты. В нормальных условиях уровень сыровоточного РТХ3 незначителен (25 нг/мл у мышей и менее 2 нг/мл у человека) и быстро возрастает с пиком в 6-8 ч до значительных величин (200-800 нг/мл) при эндотоксиновом шоке, сепсисе и других воспалительных и инфекционных процессах [8].

Основным индуктором РТХЗ в крови является IL-1 β , в меньшей степени – TNF- α , в то время как ИЛ-6, основной индуктор CRPSAP, а также моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1/CCL2), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и интерферон- γ (IFN- γ) не активируют его выработку. ИЛ-10 усиливает ЛПС-стимулированную выработку РТХЗ, но ее угнетают ИЛ-4, дексаметазон, 25-дигидрооксивитамин D3 и простагландин E2 [2, 4].

РТХЗ может взаимодействовать с различными видами грибов, вирусов и бактерий, что показано с *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*, цитомегаловирусом человека и мыши и H3N2 вирусом гриппа [8].

Исследования роли и количественного содержания РТХЗ в сыворотке больных туберкулезом практически отсутствуют. В единственной работе при сочетанном определении в сыворотке CXCL10 и РТХЗ (Azzurri A. et al. (2005), [3]) показано, что у нелеченных больных уровень обоих факторов был достоверно выше, чем у группы контактов с больными и контрольной группы, и достоверно снижался к концу курса химиотерапии, а в случае неадекватной терапии оставался высоким. Концентрация РТХЗ у больных составляла 3,33 (2,86–3,80) нг/мл, у контактов – 1,64 (1,45–1,83) и вдвое снижалась к 6 мес. лечения. Не выявлено взаимоотношения уровня РТХЗ с характером процесса в ткани легких или лимфоаденопатией. Количественные различия отражали лишь распространенность туберкулезного процесса, особенно в случаях двусторонних поражений легких [3]. Показаны роль полиморфизма гена и повышение частоты встречаемости определенного гаплотипа РТХЗ у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами [9]. Имеются данные о повышении продукции РТХЗ при процессах неоваскуляризации и усилении фибропластических процессов в период заживления тканей после воспалительных процессов, опухолевом росте и атеросклерозе [7].

С-реактивный протеин является одним из первых белковых факторов, который почти сто лет используют для характеристики уровня общей воспалительной реакции при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Его значения достаточно хорошо изучены при различных формах туберкулезного процесса. При малых формах они не превышают 4–9 мг/л и незначительно колеблются в процессе химиотерапии. Значения в пределах 20–50 мг/мл наблюдаются при выраженных процессах, 50–100 мг/л характерны для остро прогрессирующего течения туберкулеза с большой распространенностью поражения, обильным бактериовыделением, формирующимся распадом и вы-

раженной интоксикацией. В случаях успешного лечения С-реактивный протеин имеет медленную позитивную динамику [1].

Цель исследования: динамическое исследование сыровоточного содержания РТХЗ в сравнении с концентрацией С-реактивного протеина у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, с деструктивными легочными процессами и процессами с минимальными туберкулезными изменениями во внутригрудных лимфатических узлах и легких.

Материалы и методы

Проведено когортное проспективное исследование, в которое включено 42 больных в возрасте от 3 до 17 лет с различными формами туберкулеза органов дыхания. В 1-ю группу вошли 20 больных (средний возраст $15,5 \pm 0,3$ года) с деструктивными процессами со следующими клиническими формами:

- инфильтративный туберкулез в фазе распада – 9;
- фиброзно-кавернозный туберкулез – 1;
- диссеминированный туберкулез в фазе распада – 4;
- казеозная пневмония – 2;
- множественные туберкулемы в фазе распада – 4 человека.

Из 20 больных с деструктивными процессами 18 человек являлись бактериовыделителями (90,0%). Группу 2 составили 22 пациента (средний возраст $8,5 \pm 0,9$ года) с минимальными туберкулезными изменениями, определяемыми только с помощью компьютерной томографии (малые формы), со следующими клиническими формами: очаговый туберкулез легких (ОТ) – 9; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) в фазе уплотнения и частичной кальцинации с очагами отсева – 13 человек. В этой группе бактериовыделителей не было.

Продукцию РТХЗ изучали в плазме крови до начала химиотерапии и через 3 и 6 мес. ее проведения. Для определения РТХЗ использовали набор Duo Set Human Pntraxin3/TSG иммуноферментного анализа R@D (Великобритания). Содержание С-реактивного протеина определяли с помощью ИФА-набора (Вектор-Бест, Россия). Постановку реакции осуществляли согласно инструкции производителя. Результаты обрабатывали статистически с помощью Microsoft Excel.

Результаты исследований

Различий в содержании РТХЗ между больными с деструктивными процессами и малыми формами туберкулеза до начала лечения не выявлено. Содержание РТХЗ у больных туберкулезом с деструктивными процессами до начала специфической химиотерапии составило $3\,285,2 \pm 387,1$ пг/мл

и достоверно снижалось до $1\,280,0 \pm 65,4$ пг/мл к 6 мес. лечения (окончание интенсивной фазы химиотерапии). В группе больных с малыми формами туберкулеза (ТВГЛУ/ОТ) содержание РТХ3 до начала специфической терапии составило $2\,990,0 \pm 330,3$ пг/мл, через 6 мес. лечения (окончание основного курса химиотерапии) достоверно возрастало до $5\,329,7 \pm 421,3$ пг/мл, превышая начальный уровень при деструктивных процессах ($p < 0,001$). Подобная динамика РТХ3 у больных этой группы получена впервые. Результаты представлены в табл. и на рис. 1.

Содержание С-реактивного протеина у больных туберкулезом с деструктивными процессами до начала специфической химиотерапии было закономерно выше ($p = 0,006494$), чем у больных с малы-

ми формами туберкулеза (ТВГЛУ/ОТ). В процессе лечения у больных с деструктивным туберкулезом его содержание достоверно снижалось к 6 мес. наблюдения, а у больных ТВГЛУ/ОТ практически не менялось (табл., рис. 2).

Динамические изменения уровня РТХ3 и С-реактивного протеина у больных с деструктивными процессами были однонаправленными – отмечалось достоверное снижение к 6 мес. лечения обоих показателей. У больных с малыми формами туберкулеза (ТВГЛУ/ОТ) к 6 мес. лечения отмечены повышение уровня РТХ3 в 1,8 раза и отсутствие динамических изменений со стороны С-реактивного протеина к этому сроку наблюдения.

Выявленный эффект увеличения содержания РТХ3 в сыворотке крови детей с малыми формами

Таблица. Содержание пентраксина 3 (РТХ3) в пг/мл и С-реактивного протеина в мг/л в плазме крови больных туберкулезом с деструктивными процессами и малыми формами (ТВГЛУ/ОТ) туберкулеза органов дыхания

Table. Content of pentraxin 3 (РТХ3) in pg/ml and C-reactive Protein in mg/l in the blood plasma of tuberculosis patients with destructive lesions and minor forms (chest lymph nodes/respiratory tract) of respiratory tuberculosis.

Деструктивный ТБ			ТВГЛУ/Очаговый ТБ		
Пентраксин 3, пг/мл					
0 мес.	3 мес.	6 мес.	0 мес.	3 мес.	6 мес.
3 285,2 ± 387,1	2 703,9 ± 732,1	1 280,0 ± 65,4 *	2 990,8 ± 330,3	4 217,5 ± 389,9	5 329,7 ± 421,3 ***
С-реактивный протеин, мг/л					
0 мес.	3 мес.	6 мес.	0 мес.	3 мес.	6 мес.
15,7 ± 2,9	9,2 ± 0,9	5,95 ± 1,2**	4,5 ± 1,1	4,6 ± 1,8	2,9 ± 0,1

Примечание: * – $p = 0,025137$; ** – $p = 0,000271$; *** – $p = 0,009847$.

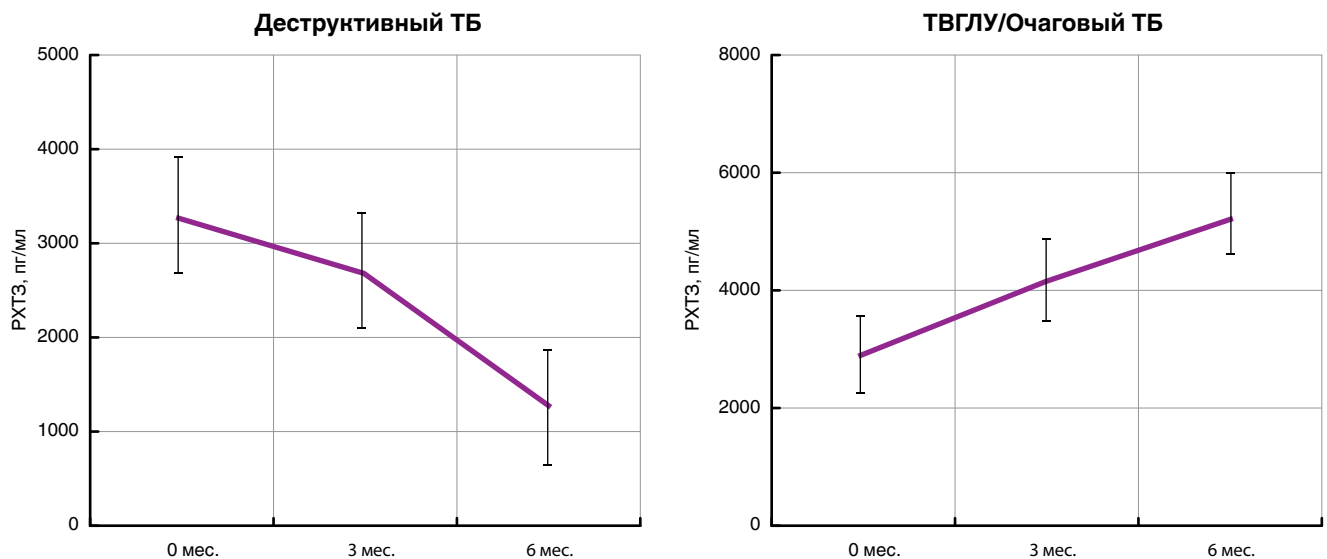


Рис. 1. Динамика содержания РТХ3 в плазме крови больных туберкулезом с деструктивными процессами и малыми формами (ТВГЛУ/ОТ) туберкулеза органов дыхания

Fig. 1. Changes in РТХ3 content in blood plasma of tuberculosis patients with destructive lesions and minor forms (chest lymph nodes/respiratory tract) of respiratory tuberculosis.

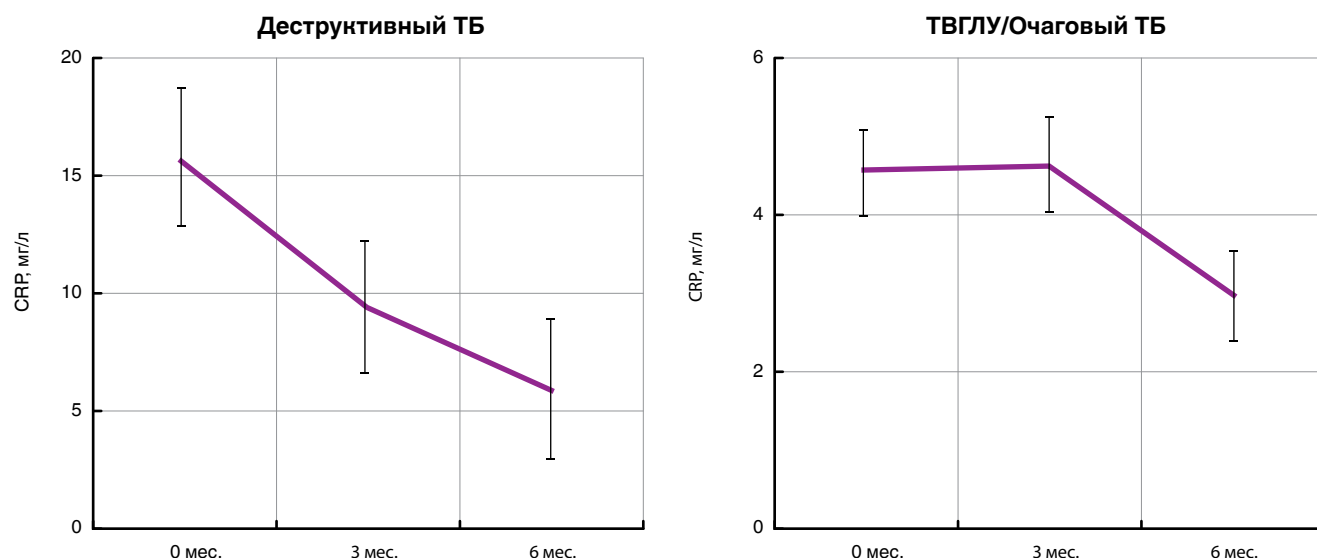


Рис. 2. Динамика содержания С-реактивного протеина в плазме крови больных туберкулезом с деструктивными процессами и малыми формами (ТВГЛУ/ОТ) туберкулеза органов дыхания

Fig. 2. Changes in C-Reactive Protein content in blood plasma of of tuberculosis patients with destructive lesions and minor forms (chest lymph nodes/respiratory tract) of respiratory tuberculosis.

туберкулеза ранее не описан. Возможно, что возрастание РТХ3 после окончания курса химиотерапии носит временный характер и связано с активизацией процессов заживления ткани легких. Известно, что РТХ3 является регулятором деятельности ангиогенного фактора роста фибробластов 2 (FGF2) и связывает его избыточное количество при активном фибриллогенезе [7].

Выводы

Уровень содержания в крови РТХ3 у больных туберкулезом с различным характером и распространенностью туберкулезного процесса (распространенные инфильтративные изменения в легких с наличием деструкции и бактериовыделения, ограниченные процессы в легких и внутригрудных лимфатических узлах с наличием кальцинации) до начала лечения не различался. Содержание С-реактивного протеина до начала лечения было закономерно выше у больных с деструктивными процессами.

Содержание РТХ3 в сыворотке крови детей и подростков, больных деструктивным туберкулезом, до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии составляло $3\,285,2 \pm 387,1$ пг/мл и достоверно снижалось до $1\,280 \pm 65,4$ пг/мл к 6 мес. в результате проведенного эффективного лечения. При этом характер динамических изменений уровня РТХ3 совпадал с изменениями уровня С-реактивного протеина, который также снижался к этому сроку.

Содержание РТХ3 в сыворотке крови у детей и подростков с малыми формами туберкулеза (ТВГЛУ/ОТ) до начала специфического лечения составляло $2\,990,8 \pm 330,3$ пг/мл и достоверно по-

вышалось до $5\,329,7 \pm 421,3$ пг/мл через 6 мес. химиотерапии (к окончанию лечения). Такой характер динамических изменений, вероятно, отражает повышенную активность этого звена врожденного гуморального иммунитета в формировании ограничительных и репаративных процессов в очагах воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каминская Г. О., Абдулаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Количественное определение С-реактивного белка у больных туберкулезом легких при динамическом обследовании до и в процессе лечения. Пособие для врачей. – М., 2009 г.
2. Alles V. V., Bottazzi B., Peri G. et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 348-349.
3. Azzurri A., So O. Y., Amedei A. et al. IFN- γ -inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Microbes and Infection*. – 2005. – Vol. 7. – P. 1-8.
4. Doni A., Michela M., Bottazzi B. et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN γ // *J. Leukocyte Biology*. – 2006. – Vol. 79. – P. 797-802.
5. Kirkpatrick L. L., Matzuk M. M., Dodds D. C. et al. Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2 // *J. Biol. Chem*. – 2000. – Vol. 275. – P. 17786-17792.
6. Mantovani A., Garlanda C., Doni A. et al. Pentraxins in Innate Immunity: From C-Reactive Protein to the Long Pentraxin PTX3 // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1-13. DOI 10.1007/s10875-007-9126-7.
7. Mantovani A., Valentino S., Gentile C. et al. The long pentraxin PTX3: a paradigm for humoral pattern recognition molecules // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1285. – P. 1-14 doi: 10.1111/nyas.12043.
8. Moalli F., Jaillon S., Inforzato A. et al. Pathogen Recognition by the Long Pentraxin PTX3 // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – Article ID 830421, 15 p. doi:10.1155/2011/830421.
9. Olesen R., Wejse C., Velez D. R. et al. DC-SIGN (CD209). Pentraxin 3 and Vitamin D Receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West-Africans // *Genes and Immunity*. – 2007. – Vol. 8. – P. 456-467.

REFERENCES

1. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. *Kolichestvennoe opredelenie S-reaktivnogo belka u bolnykh tuberkulezom legkikh pri dinamicheskom obsledovanii do i v protsesse lecheniya. Posobie dlya vrachei.* [Quantitative testing of C-Reactive Protein in pulmonary tuberculosis patients during dynamic examination before and during treatment. Doctors' Manual]. Moscow, 2009.
2. Alles V.V., Bottazzi B., Peri G. et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*, 1994, vol. 84, pp. 348-349.
3. Azzurri A., So O.Y., Amedei A. et al. IFN- γ -inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbes and Infection*, 2005, vol. 7, pp. 1-8.
4. Doni A., Michela M., Bottazzi B. et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN γ . *J. Leukocyte Biology*, 2006, vol. 79, pp. 797-802.
5. Kirkpatrick L.L., Matzuk M.M., Dodds D.C. et al. Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, pp. 17786-17792.
6. Mantovani A., Garlanda C., Doni A. et al. Pentraxins in Innate Immunity: From C-Reactive Protein to the Long Pentraxin PTX3. *J. Clin. Immunol.*, 2008, vol. 28, pp. 1-13. DOI 10.1007/s10875-007-9126-7.
7. Mantovani A., Valentino S., Gentile C. et al. The long pentraxin PTX3: a paradigm for humoral pattern recognition molecules. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2013, vol. 1285, – P.1-14 doi: 10.1111/nyas.12043.
8. Moalli F., Jaillon S., Inforzato A. et al. Pathogen Recognition by the Long Pentraxin PTX3. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011, Article ID 830421, 15 p. doi:10.1155/2011/830421.
9. Olesen R., Wejse C., Velez D.R. et al. DC-SIGN (CD209). Pentraxin 3 and Vitamin D Receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West-Africans. *Genes and Immunity*, 2007, vol. 8, pp. 456-467.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

Авербах Михаил Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник.

Тел.: 8 (499) 785-90-72.

E-mail: amm50@mail.ru

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Поступила 30.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.

Mikhail M. Averbakh

Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher.

Phone: +7 (499) 785-90-72.

E-mail: amm50@mail.ru

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

Phone: +7 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

Phone: +7 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Submitted on 30.05.2016

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т. А. ПАРФЕНОВА

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Оренбург

В противотуберкулезных учреждениях Оренбургской области с 2010 по 2015 г. при первичном взятии на диспансерный учет обследовано с применением кожной пробы с диаскинтестом (ДСТ) 117 662 ребенка и подростка. Положительные и сомнительные результаты ДСТ были у 96,4% (85,8 и 10,6%) детей с активным туберкулезным процессом. По результатам туберкулинодиагностики только за один год было «пропущено» 435 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 6 пациентов с неясной активностью туберкулезного процесса и 3 – с активным туберкулезом, которые были выявлены с помощью теста с ДСТ. Ни одного случая заболевания за последние 5 лет не зарегистрировано среди пациентов с отрицательной реакцией на пробу с ДСТ в VI группе диспансерного учета. При использовании традиционных методов, включающих туберкулинодиагностику, 90% детей, взятых на диспансерный учет, получали превентивную химиопрофилактику необоснованно.

Ключевые слова: туберкулез, дети, проба с диаскинтестом.

EXPERIENCE OF USING RECOMBINANT ALLERGEN OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* FOR DIAGNOSTICS OF TUBERCULOUS INFECTION

T. A. PARFENOVA

Orenburg Regional Clinical TB Dispensary, Orenburg, Russia

117,662 children and adolescents were examined with the skin test of Diaskintest when registered for dispensary follow-up for the first time in tuberculosis control units in Orenburg Region from 2010 to 2015. Positive and questionable results of Diaskintest were in 96.4% (86.8 and 10.6%) of children with active tuberculosis. 435 patients with latent tuberculous infection, 6 patients with questionable active disease and 3 with active tuberculosis were missed basing on the results of tuberculin diagnostics only and detected with Diaskintest. No case of active tuberculosis has been registered for the last 5 years among patients with negative reaction to Diaskintest in Group VI of the dispensary follow-up. When using traditional methods including tuberculin diagnostics 90% of children registered for dispensary follow-up were groundlessly treated with preventive chemotherapy.

Key words: tuberculosis, children, skin test of Diaskintest.

Туберкулезная инфекция в организме человека характеризуется различными проявлениями: от состояния инфицирования микобактерией туберкулеза, которое выявляется в нашей стране при помощи ежегодной массовой туберкулинодиагностики среди детей и подростков от 1 года до 18 лет, до наиболее тяжелых форм локального туберкулеза [1].

Показатель заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков в Оренбургской области имеет тенденцию к снижению с 2013 г., составив в 2015 г. среди детей 10,3 на 100 тыс., среди подростков – 27,3 на 100 тыс., и остается ниже общероссийских показателей.

Отмечается высокая инфицированность детского населения: по результатам массовых проверочных осмотров на туберкулез, 79,4% детей и 87,3% подростков реагируют на туберкулин, поэтому в общей педиатрической сети выделение групп высокого риска заболевания туберкулезом не представляется возможным.

Также большое число детей берется на диспансерный учет (ДУ) в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции – до 3,0% от всех обследованных детей. Все это способствует увеличению материальных затрат на обследование и превен-

тивное лечение детей, состоящих на диспансерном учете в тубдиспансерах.

Эффективность массовой туберкулинодиагностики как основного метода раннего выявления туберкулеза у детей на сегодняшний день является недостаточной, поскольку позволяет выявить в детском возрасте менее половины всех заболевших и имеет тенденцию к уменьшению (в 2011 г. – 52,6%, в 2015 г. – 37,9%) [3, 5].

Был необходим более надежный метод для выявления активности туберкулезной инфекции. В России создан аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении – препарат диаскинтест (ДСТ) [4]. Для практического использования пробу с ДСТ применяют в противотуберкулезных учреждениях в соответствии с приказом МЗ и СР РФ от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу МЗ от 20.03.2009 г. № 109».

Материалы и методы

В противотуберкулезных учреждениях Оренбургской области с 2010 по 2015 г. при первичном взятии на ДУ обследовано с использованием пробы с ДСТ 117 662 ребенка и подростка.

Результаты

Результаты обследования представлены в табл. 1.

Положительные и сомнительные пробы с ДСТ зафиксированы у 13 091 (11,1%) пациента. Положительные реакции в 100% наблюдались у детей II группы ДУ (больные с хроническим течением туберкулезного процесса). Положительные и сомнительные результаты были у 96,4% (85,8 и 10,6%) детей с активным туберкулезным процессом и у 80,9% (70,7 и 10,2%) – с клиническим излечением туберкулеза, что свидетельствует о наличии в организме детей активной туберкулезной инфекции и требует проведения основного и противорецидивного курсов лечения.

Отрицательная реакция на ДСТ зарегистрирована в 100% случаев у детей из V группы ДУ (осложнения после противотуберкулезных прививок), что свидетельствует о высокой специфичности препарата и возможности его использования для дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии.

Отрицательные пробы часто встречались в 0 группе ДУ – 95,4%; в VI группе ДУ – 90,0%.

Особо следует отметить результаты обследования в VI группе ДУ (повышенный риск заболевания туберкулезом). До начала использования пробы ДСТ всем детям, направленным в противотуберкулезные учреждения, проводили профилактическое лечение. Начиная с 2010 г. превентивное лечение

проводят детям только при положительной и сомнительной пробе с ДСТ, которых всего около 10% (лечение 1-2 противотуберкулезными препаратами до 3-6 мес. в зависимости от чувствительности пробы с ДСТ, чаще всего в санаторных условиях). Остальные дети наблюдаются в ПТД в VI группе без превентивного лечения. При этом в последние 5 лет наблюдения случаев заболевания туберкулезом в данной группе не зарегистрировано. Соответственно, использование традиционных методов, включающих туберкулинодиагностику, приводило у 90% детей, взятых на учет, к необоснованному назначению химиопрофилактики. При этом профилактическое лечение проводили всем детям независимо от результата пробы с ДСТ при взятии на ДУ по IV группе (контакты).

Во время наблюдения в противотуберкулезных диспансерах повторные пробы с ДСТ проведены у 76 081 пациента. Чаще всего отмечается уменьшение размеров реакции на пробу с ДСТ у детей с активными формами туберкулеза после окончания основного курса лечения (табл. 2).

Уменьшение выраженности чаще отмечается при пробе с ДСТ (до 81,8%), в том числе до отрицательных результатов в 27,3% случаев. По пробе Манту это встречается значительно реже (всего 1,2%), следовательно, имели место более длительное наблюдение в активных группах ДУ и проведение контрольных курсов противорецидивного лечения детей в санаторных условиях.

Таблица 1. Результаты обследования с пробой ДСТ при первичном взятии на ДУ

Table 1. Results of examination with Diaskintest by the first registration for dispensary follow-up

Группы ДУ	Всего первичных проб с ДСТ	Из них					
		положительная		сомнительная		отрицательная	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	37 244	1 101	3,0	601	1,6	35 542	95,4
I	549	471	85,8	58	10,6	20	3,6
II	10	10	100,0	0	0	0	0
III	911	644	70,7	66	10,2	201	22,1
IV	18 963	3 229	17,0	923	4,9	14 811	78,1
V	31	0	0	0	0	31	100,0
VI	59 954	4 010	6,7	1 978	3,3	53 966	90,0
Всего	117 662	9 465	8,0	3 626	3,1	104 571	88,9

Таблица 2. Уменьшение выраженности реакции на иммунологические пробы у детей, закончивших основной курс лечения; n = 336

Table 2. Reduction in reaction intensity for immunological tests in children having completed the main treatment course, n = 336

Выраженность пробы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего	
Уменьшение выраженности пробы Манту, %	95,3	61,0	73,8	65,1	77,8	68,5	242	72,0
в т.ч. до отрицат., %	0	0	0	0	4,8	2,7	3	1,2
Уменьшение выраженности пробы с ДСТ, %	86,0	93,2	80,3	74,6	81,5	79,6	275	81,8
в т.ч. до отрицат., %	29,7	14,5	30,6	34,0	29,5	27,9	75	27,3

Более частое снижение выраженности реакции было по пробе с ДСТ (до 85,5%), причем в 61,7% – до отрицательных результатов (табл. 3).

Проба с ДСТ у 397 вновь заболевших туберкулезом детей была положительной или сомнительной в 85,4%. Среди заболевших туберкулезом органов дыхания (ТОД) частота положительных результатов на пробу с ДСТ выше (91,2%), чем при внелегочном туберкулезе (ВЛТ) (50,0%) (табл. 4). Отрицательные реакции на пробу с ДСТ имели место при ВЛТ, распространенных легочных и внелегочных процессах и иммуносупрессии, связанной с ВИЧ.

Отрицательных реакций на пробу с ДСТ у пациентов с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов не зарегистрировано, что подтверждает высокую эффективность теста для диагностики этих процессов, характерных для раннего этапа заболевания.

В соответствии с приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» в Оренбургской области закуплен в октябре 2015 г. аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (препарат диаскинстест) для проведения иммунодиагностики детям в возрасте 8-17 лет в общей педиатрической сети.

В 2015 г. сделано 65 006 проб с ДСТ (табл. 5).

Дети и подростки с положительными и сомнительными пробами с ДСТ направлены в противотуберкулезные диспансеры, обследованы рентгеномографическим методом, в том числе 120 детей с помощью компьютерной томографии (лишь 12% от нуждающихся из-за отсутствия КТ в противотуберкулезных учреждениях). Анализ их медицинской документации установил, что при ежегодных плановых мероприятиях по раннему выявлению туберкулеза туберкулиновые пробы были монотонны, средней выраженности, что не служило основанием для направления к фтизиатру [6]. Из числа этих детей после пробы с ДСТ и рентгеновского обследования на учет по 0 группе ДУ (для определения активности процесса – при наличии мелких кальцинатов) взято 9 человек, из которых 6 – через 3 мес. переведены в IIIA группу ДУ, а 3 детей – в I группу ДУ (0,5 и 0,3% от обследованных детей соответственно). Остальные дети взяты на учет с латентной туберкулезной инфекцией в VI группу ДУ с назначением курсов превентивного лечения. Таким образом, при использовании традиционной туберкулинодиагностики только за один год было бы «пропущено» 435 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 6 пациентов с неясной активностью туберкулеза и 3 – с активным туберкулезом.

Таблица 3. Уменьшение выраженности иммунологических проб при снятии детей с ДУ; n = 165

Table 3. Reduction in reaction intensity for immunological tests in children taken off from the dispensary follow-up register, n = 165

Выраженность пробы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего	
Уменьшение выраженности пробы Манту, %	77,7	67,7	78,6	82,6	78,6	85,7	129	78,2
в т.ч. до отрицат., %	0	9,5	0	5,3	4,5	0	4	3,1
Уменьшение выраженности пробы с ДСТ, %	100,0	100,0	67,9	95,7	78,6	71,4	141	85,5
в т.ч. до отрицат., %	63,0	64,5	63,2	45,5	63,6	70,0	87	61,7

Таблица 4. Проба с ДСТ у вновь заболевших туберкулезом детей

Table 4. Diaskintest in new tuberculosis cases in children

Пробы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего проб	
Всего проб ДСТ (положит. и сомнит. %)	85,7	88,1	85,3	80,3	86,0	86,8	338	85,4%
ТОД; n = 339	93,6	89,8	94,6	86,3	92,0	88,4	309	91,2%
ВЛТ; n = 58	27,3	75,0	41,7	50,0	42,9	70,5	29	50,0%

Таблица 5. Результаты обследования с использованием пробы с ДСТ детей и подростков Оренбургской области в 2015 г.

Table 5. Results of examination with Diaskintest in children and adolescents in Orenburg Region in 2015

Результаты	Дети 8-14 лет		Подростки 15-17 лет		Всего	
Сделано ДСТ	49 980		15 026		65 006	
Из них: положительная	529	1,1%	170	1,1%	699	1,1%
сомнительная	247	0,5%	56	0,4%	303	0,5%
отрицательная	49 204	98,4%	14 800	98,5%	64 004	98,4%

Применение пробы с ДСТ в совокупности с компьютерной томографией при дообследовании позволяет повысить эффективность работы детских фтизиатров по раннему выявлению различных проявлений туберкулезной инфекции и сосредоточить усилия на профилактике заболевания среди лиц с наибольшим риском развития туберкулеза, в том числе в очагах туберкулезной инфекции, что в конечном итоге при высокой эффективности противотуберкулезных мероприятий приведет к сокращению материальных затрат на них [2].

Заключение

1. Положительные и сомнительные результаты на пробу с ДСТ имели место у 96,4% (85,8 и 10,6%) детей с активным туберкулезным процессом и у 80,9% (70,7 и 10,2%) – с клиническим излечением туберкулеза, что свидетельствует о наличии в организме детей активной туберкулезной инфекции и требует проведения основного и противорецидивного курсов лечения.

2. Реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный позволяет сформировать группы высокого риска заболевания туберкулезом из числа лиц с активной латентной туберкулезной инфекцией.

3. Применение только туберкулинодиагностики за один год «пропустило» 435 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 6 пациентов с туберкулезом неясной активности и 3 – с активным туберкулезом, выявленных с помощью пробы с ДСТ.

4. Ни одного случая заболевания туберкулезом при 5-летнем наблюдении не зарегистрировано среди пациентов с отрицательной пробой с ДСТ в VI группе ДУ.

5. У детей, перенесших туберкулез, пробы с ДСТ становились отрицательными не ранее 18 мес. от начала лечения после противорецидивных курсов.

6. При использовании традиционных методов, включавших туберкулинодиагностику, 90% детей, взятых на ДУ, получали превентивную химиопрофилактику необоснованно.

7. Оценить эффективность лечения и определить сроки наблюдения детей с туберкулезной инфекцией возможно по результатам пробы с ДСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков / уч. пособие – М., 2007. – 269 с.
2. Аксенова В. А., Барышников Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.

3. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Паролина Л. Е. и др. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 7. – С. 23-26.
4. Киселев В. И., Барановский П. М. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 2. – С. 11-16.
5. Лукашова Е. Н., Смердин С. В., Копылова И. Ф. Выявление и профилактика туберкулеза у подростков в современных условиях // Педиатрия. – 2007, № 5. – С. 125-127.
6. Мейнер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция // Пробл. туберкулеза – 2008. – № 6. – С. 29-32.

REFERENCES

1. Aksenova V.A. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Uchebnoye posobiye*. [Tuberculosis in children and adolescents. Manual]. Moscow, 2007. 269 p.
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening for tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Med. Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
3. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Parolina L.E. et al. Interpretation of complex cohort evaluation of tuberculin test results. *Probl. Tuberkuleza*, 2008, no. 7, pp. 23-26. (In Russ.)
4. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M. et al. Clinical trial of a new skin test of Diaskintest for tuberculosis diagnostics. *Probl. Tuberkuleza*, 2009, no. 2, pp. 11-16. (In Russ.)
5. Lukashova E.N., Smerdin S.V., Kopylova I.F. Detection and prevention of tuberculosis in adolescents under current situation. *Pediatrics*, 2007, no. 5, pp. 125-127. (In Russ.)
6. Meyner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculous infection. *Probl. Tuberkuleza*, 2008, no. 6, pp. 29-32.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Татьяна Алексеевна Парфенова

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
заведующая детским поликлиническим отделением,
главный внештатный детский фтизиатр Минздрава
Оренбургской области.

Тел.: 8 (3532) 40-12-96.

E-mail: oob05@mail.orb.ru

Поступила: 13.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Tatiana A. Parfenova

Orenburg Regional Clinical TB Dispensary,
Head of Polyclinic Children Department, Chief Supernumerary
Children Phthisiologist of the Orenburg Regional Ministry
of Health.

Phone: +7 (3532) 40-12-96.

E-mail: oob05@mail.orb.ru

Submitted on 13.04.2016

БЕЛКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЛЕГКОГО И ОСОБЕННОСТИ ИХ ЭКСПРЕССИИ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

М. В. ЕРОХИНА^{1,2}, Л. Н. ЛЕПЕХА¹, А. Э. ЭРГЕШОВ¹, Е. Ю. РЫБАЛКИНА^{1,3}, С. С. САДОВНИКОВА¹, К. А. СЫЧЕВСКАЯ²

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

²ФГБОУВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

В формировании устойчивости к лекарственным препаратам могут принимать участие клетки макроорганизма, содержащие специальные белки-транспортёры, получившие название «белки множественной лекарственной устойчивости» (белки МЛУ).

Цель исследования: определить особенности экспрессии генов и распределения основных белков МЛУ (*MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*) в клетках легкого при туберкулезном процессе.

Материалы и методы. Оценка экспрессии генов белков МЛУ проведена методом ОТ-ПЦР на мРНК, выделенной из операционного материала больных фиброзно-кавернозным туберкулезом. Оценка локализации белков МЛУ выполнена с помощью методов иммуногистохимического окрашивания и конфокальной лазерной микроскопии.

Результаты. Выраженность экспрессии генов белков МЛУ в разных зонах туберкулезного процесса варьирует: *MDR1* и *BCRP* характеризуются наиболее высоким уровнем и минимальным – ген *MRP1*. Уровень экспрессии гена *LRP* зависит от зоны воспаления и является максимальным в перифокальной зоне, где белок выявляется в клетках альвеолярного эпителия и макрофагах. Высокая экспрессия генов белков МЛУ в разных зонах туберкулезного процесса свидетельствует о потенциальной возможности участия данных белков в развитии лекарственной устойчивости к препаратам противотуберкулезной химиотерапии.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, лекарственная устойчивость, *Pgp*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP*.

MULTIPLE DRUG RESISTANCE PROTEINS OF PULMONARY SOMATIC CELLS AND THEIR SPECIFIC EXPRESSION IN FIBROUS CAVERNOUS TUBERCULOSIS

M. V. EROKHINA^{1,2}, L. N. LEPEKHA¹, A. E. ERGESHOV¹, E. YU. RYBALKINA^{1,3}, S. S. SADOVNIKOVA¹, K. A. SYCHEVSKAYA²

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow, Russia

Cells of the host containing special proteins-transporters, so-called proteins of multiple drug resistance (MDR proteins) can contribute to the drug resistance formation.

Goal of the study: to define specific expression of gene and distribution of main MDR proteins (*MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*) in the pulmonary cells in case of active tuberculosis.

Materials and methods. Expression of MDR protein genes was evaluated by RT-PCR for mRNA isolated from the surgical specimen of fibrous cavernous tuberculosis patients. Localization of MDR proteins was performed by immunohistochemical staining and confocal laser microscopy.

Main results. Intensity of MDR protein genes expression varies in different zones of tuberculous lesions: *MDR1* and *BCRP* are characterized by the highest level and *MRP1* gene is characterized by the minimum level. The level of *LRP* gene expression depends on the inflammation zone and it is maximum in perifocal zone where protein is detected in the cells of alveolar epithelium and macrophages. High expression of MDR protein genes in various parts of tuberculous lesions witnesses about the potential involvement of these proteins in the development of drug resistance to anti-tuberculosis drugs.

Key words: fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, drug resistance, *Pgp*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP*.

В последнее десятилетие решение проблемы лекарственной устойчивости является одним из вызовов, стоящих перед современной фтизиатрией [15]. Формирование и активация механизмов устойчивости к препаратам антибактериальной терапии могут происходить на двух уровнях организации: на уровне микроорганизма (*M. tuberculosis*, МБТ) и на уровне клеток макроорганизма. Если механизмы и причины развития резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) активно изучают [3, 14, 16], то анализ активации механизмов

лекарственной устойчивости соматических клеток к этим препаратам только находится в стадии своего становления.

О проблеме устойчивости соматических клеток к проводимой химиотерапии впервые заговорили в связи с неудачами при лечении онкологических больных. В настоящее время сформировано научное направление, которое убедительно показало, что в результате воздействия на опухолевые клетки лекарственными препаратами запускаются механизмы, приводящие к развитию множественной лекар-

ственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток разного гистогенеза [2, 12]. Механизмы МЛУ реализуются в первую очередь работой специальных транспортных белков, локализующихся преимущественно на плазматической мембране и функционирующих в качестве «насосов», использующих для своей активности энергию АТФ [1, 5, 17]. В результате работы таких белков происходит снижение внутриклеточного накопления препаратов за счет их выведения из цитоплазмы во внеклеточную среду. АТФ-связывающие белки-транспортеры являются важным элементом клеточной защиты и выполняют функцию своеобразных «привратников», регулирующих вход и выход различных веществ из клетки. Их физиологическая роль не всегда точно известна для нормальных клеток и тканей. В клетках легочной ткани к настоящему времени обнаружено присутствие четырех основных белков, ответственных за развитие МЛУ соматических клеток: *Pgp*, *MRP1*, *BCRP* и *LRP* [13, 19]. Каждый из перечисленных белков характеризуется своими структурными особенностями, локализацией и «предпочтениями» в связывании тех или иных химических компонентов, к которым относятся и лекарственные соединения разной природы [4, 7, 11, 18]. Предполагается, что в норме вышеперечисленные белки участвуют в ограничении проникновения через бронхоальвеолярный эпителий различных токсинов, содержащихся в воздухе [6, 10]. Характерной особенностью данных белков является их широкая субстратная специфичность: функциональная активность одного такого белка обеспечивает лекарственную устойчивость клеток к целому спектру лекарственных препаратов. При лечении туберкулезного воспаления прием ПТП идет в течение длительного периода и препараты способны накапливаться как в крови, так и в тканях органов; концентрация ПТП в легких превышает их концентрацию в крови в десятки раз [8]. В условиях развития патологического процесса на фоне длительного химиотерапевтического воздействия защитная функция белков МЛУ может расширяться за счет изменения их функциональной активности и аффинности к препаратам.

Цель исследования: определить особенности экспрессии генов и распределения основных белков МЛУ (*MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*) в клетках легкого при туберкулезном процессе.

Материалы и методы

Клинический материал получен в ЦНИИТ от больных, оперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТ) на стадии умеренной активности, что подтверждено последующим патоморфологическим исследованием. Для сравнительного анализа забор материала из резецированных участков легкого производили из очагов некроза (ОН) и разных участков перифокальной зоны (ПЗ). Предварительный анализ методом

ОТ-ПЦР показал, что в ОН количество тотальной РНК сильно варьирует у разных больных, тогда как в ПЗ остается стабильно высоким. В связи с этим для дальнейшей обработки были отобраны образцы ткани из ОН и ПЗ 9 больных, характеризующиеся достаточно высоким количеством и качеством выделенной РНК. Среди 9 пациентов было 3 мужчин и 6 женщин в возрасте от 22 до 35 лет, на момент операции бактериовыделение отсутствовало.

Для проведения ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) генов белков МЛУ каждый образец ткани замораживали в жидком азоте и размельчали в керамической ступке, затем там же гомогенизировали в 1 мл Tri-Reagent (MRC Inc., USA). Выделение тотальной РНК проводили в соответствии с протоколом производителя Tri Reagent. РНК разводили деионизированной водой до конечной концентрации 0,5-1,0 мкг/мкл. Качество выделенной РНК проверяли с помощью электрофореза в 1%-ном агарозном геле. Образцы с ясно видимыми полосами 18S и 28S РНК использовали для дальнейшего анализа. Фотографировали гель при помощи видеосистемы DNA Analyzer. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием Oligo(dT)₁₆ праймеров (Thermo Scientific). Состав реакционной смеси для реакции обратной транскрипции: буфер для обратной транскрипции, смесь дезоксинуклеотид-трифосфатов (дНТФ) – 2,5 мМ каждого, Oligo(dT)₁₆ праймеры – 0,5 мкг на пробу, ингибитор РНКаз (Ribolock RNase Thermo Scientific) – 20 ед. на пробу, обратная транскриптаза (RevertAid Reverse Thermo Scientific) – 100 ед., тотальная РНК – 2 мкг. Далее пробирки с реакционной смесью помещали в программируемый термостат и инкубировали 50 мин при 42°C. Для выравнивания количества кДНК в разных образцах амплифицировали ген домашнего хозяйства (house-keeping gene) *GAPDH*. Для амплификации кДНК использовали специфические праймеры («СИНТОЛ»), приведенные в перечне.

Полимеразную цепную реакцию проводили на амплификаторе «Термик» («ДНК-технология», Россия). Условия амплификации: 94°C 30 с, затем 25-40 циклов 94°C 10 с, 60°C 10 с, 72°C 10 с, затем 72°C 1 мин. Конечная концентрация фермента (Tag DNA Polymerase Thermo Scientific) для полимеризации – 1 ед. на пробу. Число циклов подбирали таким образом, чтобы оказаться в экспоненциальной фазе образования продуктов реакции. Продукты амплификации (20 мкл реакционной смеси) разделяли электрофорезом в 2%-ном агарозном геле с бромистым этидием. Фотографировали гель при помощи видеосистемы DNA Analyzer.

Уровень экспрессии генов МЛУ оценивали по интенсивности свечения продуктов амплификации в геле. Для полуколичественного анализа фотографии геля обрабатывали с помощью программного обеспечения Image-ProPlus 6.0.0.260 (Media Cybernetics, Inc). Интенсивность свечения полосы ДНК определяли по яркости соответству-

Перечень специфических праймеров для амплификации кДНК.

The list of specific primers for cDNA amplification

Название гена	Последовательность	Длина фрагмента
<i>GAPDH</i>	Прямой: CCCTGGCCAAGGTCATCCATGACAAC TTT Обратный: GGCCATGAGGTCCACCACCCTGTTGCTGTA	513 пн
<i>LRP</i>	Прямой: CCCCCATACCACTATATCCATGTG Обратный: TCGAAAAGCCACTCATCTCCTG	405 пн
<i>BCRP</i>	Прямой: TGCCCAGGACTCAATGCAACAG Обратный: ACAATTTCAGGTAGGCAATTGTG	172 пн
<i>MDR1</i>	Прямой: CCCATCATTGCAATAGCAGG Обратный: GTTCAAACCTTCTGCTCCTGA	167 пн
<i>MRP1</i>	Прямой: ATCAAGACCGCTGTCATTGG Обратный: GAGCAAGGATGACTTGCAGG	180 пн

ющих пикселей на цифровом изображении в диапазоне значений от 0 до 255 (8-битная система кодирования цвета). Нормирование проводили по гену *GAPDH*. Для каждого образца яркость полосы ДНК *GAPDH* принималась за 100, для продуктов амплификации остальных генов значения яркости рассчитывали относительно этого уровня. Числовые данные об интенсивности свечения ПРЦ-продуктов были разбиты на четыре группы и переведены в условные обозначения «в плюсах». Все расчеты производили на фотографиях геля в «нативном» виде (светлые полосы на черном фоне).

Для иммуногистохимического окрашивания образцы ткани фиксировали в свежеприготовленном 4%-ном параформальдегиде (Sigma) на PBS 30 мин, отмывали в 3 сменах PBS по 15 мин и пропитывали 30%-ном раствором сахарозы (2 ч) для криоконсервации. Для проведения дальнейшего анализа получали толстые срезы ткани толщиной 50 мкм на замораживающем микротоме (Leica, Германия). Для выявления в образцах ткани белка *LRP* использовали моноклональные антитела Anti-MVP/VAULT1 Antibody (clone MVP-37) (LS Bio). Выявление первичных антител проводили при помощи козьих антимышинных антител, конъюгированных с Alexa 532 (Molecular Probes). Препараты заключали в глицерин: PbS (2:1). Анализ препаратов проведен на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе Leica TCS SPE (Германия).

Таблица. Оценка экспрессии белков МЛУ в клетках ткани легкого при умеренной активности туберкулезного воспаления при фиброзно-кавернозном туберкулезе

Table. Evaluation of MDR proteins expression in the lung tissue cells in case of moderate tuberculous inflammation in fibrous cavernous tuberculosis.

Локализация	<i>LRP</i>	<i>MDR1/Pgp</i>	<i>MRP1</i>	<i>BCRP</i>	<i>GAPDH</i>
Очаги некроза	+	+++	++	++++	+++++
Перифокальная зона	++/+++	+++	+/++	++++	+++++

Примечание: *GAPDH* – ген «домашнего хозяйства», высокоэкспрессирован в клетках легкого.

Результаты исследования

Оценка экспрессии генов *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP* в легочной ткани при фиброзно-кавернозном туберкулезе

Анализ результатов ОТ-ПЦР показал, что при данном варианте туберкулезного процесса сохраняется экспрессия генов *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *BCRP* и *LRP* в выбранных областях анализа. Области ОН и ПЗ отличаются экспрессией гена *LRP* (табл. 1); в ПЗ

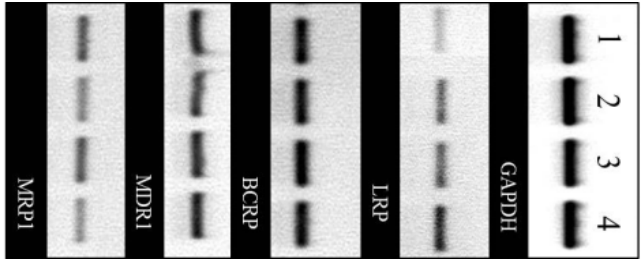


Рис. 1. Гель-электрофорез продуктов ОТ-ПЦР генов *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP* в легочной ткани при умеренной активности туберкулезного воспаления: 1 – зона некроза; 2, 3, 4 – разные участки перифокальной области (в целях наглядности приведено изображение в инвертированном варианте)

Fig. 1. Gel electrophoresis of RT-PCR products of *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP* genes in the lung tissue in case of moderate tuberculous inflammation: 1- zone of necrosis; 2,3,4 – various parts of perifocal area (for better illustration the image has been inverted)

экспрессия данного белка увеличена в 1,5-2,0 раза по сравнению с ОН. Экспрессия белка *MRP1* характеризуется наиболее низким уровнем по сравнению с другими белками, но не различается в ОН и ПЗ (табл. 2, рис. 1). Важным результатом является выявление экспрессии мРНК генов *MDR1* и *BCRP* во всех образцах на достаточно высоком уровне. Полученный результат может свидетельствовать в пользу того, что при туберкулезном процессе сохраняется активность генов ряда белков, относящихся к семейству белков МЛУ клеток макроорганизма, и прежде всего гена *MDR1* (белок *Pgp*), являющегося наиболее универсальным из белков МЛУ.

Иммуногистохимическое выявление белка *LRP* в клетках легкого при фиброзно-кавернозном туберкулезе

В связи с выявлением повышенной экспрессии гена белка *LRP* в ПЗ возникла необходимость определить топографические особенности данного белка в легочной ткани. Эта оценка проведена непосредственно в ОН и ПЗ (рис. 2-3). Установлено, что в ОН выявляется *LRP* в составе гомогенного, неструктурированного материала в виде слабого или умеренного равномерного свечения (рис. 2). В ПЗ, где имеются отдельные участки экссудативного воспаления, распределение этого белка имеет особенности: в виде слабого свечения в просветах альвеол, заполненных малоклеточным экссудатом и хорошо выраженном

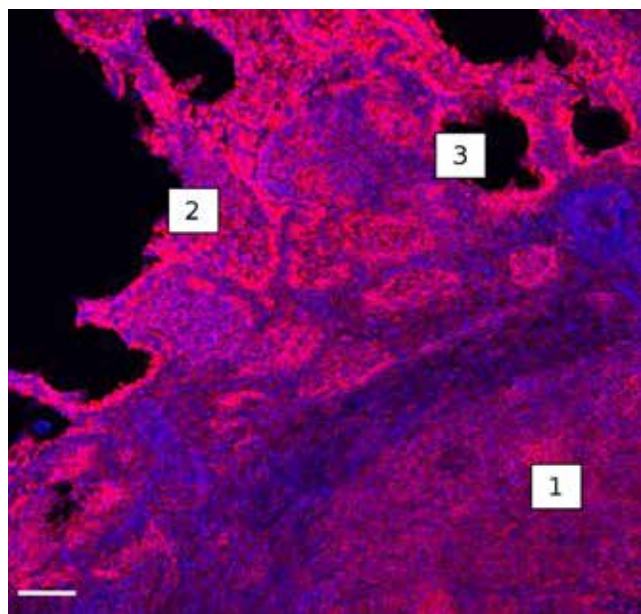


Рис. 2. Иммуногистохимическое выявление белка *LRP* в различных зонах туберкулезного процесса: зона некроза (1), перифокальная зона с участками экссудативных изменений (2) и гистологически нормальной альвеолярной ткани (3). Красный – белок *LRP*, синий – ядерный краситель DAPI. Масштабный отрезок 50 мкм

Fig. 2. Immunohistochemical detection of *LRP* protein in various parts of tuberculous lesions: necrotic zone (1), perifocal zone with some exudative changes (2) and histologically normal alveolar tissue (3). In red – *LRP* protein, in blue – DAPI nuclear stain. Part of 50 μ m.

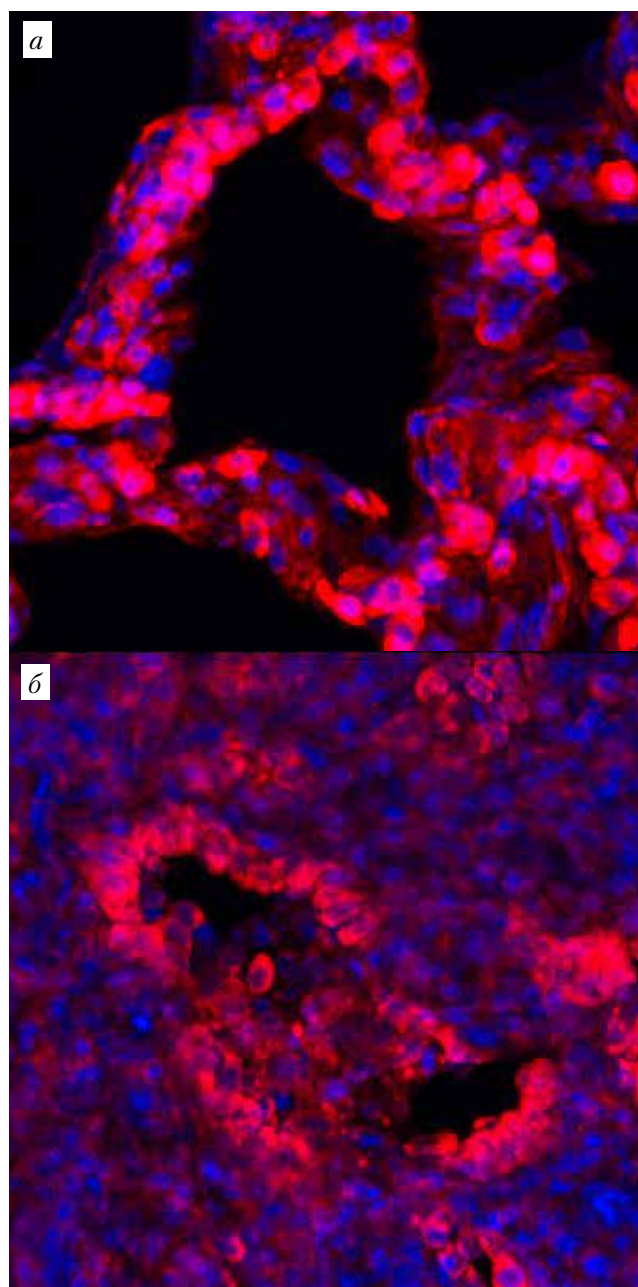


Рис. 3. Иммуногистохимическое выявление белка *LRP* в альвеолярном эпителии и макрофагах перифокальной зоны туберкулезного процесса: (а) – альвеола содержит экссудат; (б) – альвеола сохраняет воздух. Красный – белок *LRP*, синий – ядерный краситель DAPI. Масштабный отрезок 15 мкм

Fig. 3. Immunohistochemical detection of *LRP* protein in alveolar epithelium and macrophages of perifocal zone of tuberculous lesions: (a) – alveole contains exudate; (b) – alveolar contains air. In red – *LRP* protein, in blue – DAPI nuclear stain. Part of 15 μ m.

свечении непосредственно в межальвеолярных перегородках (рис. 2). В отдельных альвеолах также наблюдается интенсивное свечение в макрофагальных элементах. Более детальный анализ показал, что интенсивность иммунохимической реакции наиболее выражена в альвеолярном эпителии, что особенно характерно для альвеол, сохраняющих воздушную среду (рис. 3а, б). Данный белок локализуется пре-

имущественно в цитоплазме альвеолоцитов как 1-го, так и 2-го типов, где он равномерно распределен по цитоплазме. Полученные результаты иммунохимического анализа интенсивности распределения белка *LRP* согласуются с данными ПЦР-анализа. По-видимому, более высокий уровень экспрессии мРНК гена *LRP* в ПЗ связан прежде всего с функционально активными альвеолоцитами 1-го и 2-го типов.

Несмотря на различия в структуре и клеточном составе двух зон анализа, как в ОН, так и в ПЗ наблюдается сравнимая между собой экспрессия генов *MDR1/Pgp* и *BCRP*. Возможно, что экспрессия данных генов и распределение их белков менее зависят от клеточного состава по сравнению с *LRP* и являются характерными как для эпителиальных клеток, так и для клеток экссудата. Высокая экспрессия мРНК гена *MDR1/Pgp* указывает и на возможность высокой экспрессии белка *Pgp*. Имеются данные, что один из основных ПТП – рифампицин – является субстратом для белка *Pgp* [9].

Выводы

При умеренной активности длительно текущего туберкулезного процесса (ФКТ) наблюдается экспрессия генов всех основных белков МЛУ клеток легкого: *MDR1/Pgp*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP*.

Выраженность экспрессии разных генов белков МЛУ варьирует: *MDR1* и *BCRP* характеризуются наиболее высоким уровнем экспрессии, ген *MRP1* – минимальным, что одинаково выражено в разных зонах туберкулезного процесса.

Выраженность экспрессии гена *LRP* зависит от зоны воспаления: она минимальна в очаге некроза и максимальна в перифокальной зоне, где иммуногистохимически определяется преимущественно в клетках альвеолярного эпителия и макрофагах.

Высокая экспрессия генов белков МЛУ в разных зонах туберкулезного воспаления при ФКТ свидетельствует о потенциальной возможности участия данных белков в развитии лекарственной устойчивости к ПТП. Усиление экспрессии гена *LRP* в перифокальной зоне может быть связано как с реализацией белком своих физиологических функций, так и с развитием туберкулезного процесса и проводимой химиотерапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, № 16. – P. 1295-1302.
2. Borst P., Oude Elferink R. Mammalian ABC transporters in health and disease // *Ann. Rev. Biochem.* – 2002. – Vol. 71. – P. 537-592.
3. Cegielski J. P., Dalton T., Yagui M. et al. Global Preserving Effective TB Treatment Study (PETTS) Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 1049-1063.
4. Erokhina M., Rybalkina E., Barsegyan G. et al. The toxicity of rifampicin poly(lactic acid) nanoparticles against *Mycobacterium Bovis* BCG and human macrophage THP-1 cell line, 2015 (98), IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 98 (2015) 1-8, 012017 doi:10.1088/1757-899X/98/1/012017

5. Fletcher J. I., Williams R. T., Henderson M. J. et al. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology // *Drug Resist. Updat.* – 2016. – Vol. 26. – P. 1-9.
6. Florea B. I., van der Sandt I. C., Schrier S. M. et al. Evidence of P-glycoprotein mediated apical to basolateral transport of flunisolide in human broncho-tracheal epithelial cells (Calu-3) // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 134, № 7. – P. 1555-1563.
7. Fudin J., Fontenelle D. V., Fudin H. R. et al. Potential P-glycoprotein pharmacokinetic interaction of telaprevir with morphine or methadone // *J. Pain. Palliat. Care Pharmacother.* – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 261-267.
8. Furecz S. Chemical and biological properties of rifampicin // *Antibiot. Chemother.* – 1970. – Vol. 16. – P. 316-351.
9. Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Macias Diaz S. et al. P-glycoprotein in autoimmune rheumatic diseases // *Autoimmunity Reviews.* – 2015. – Vol. 14. – P. 594-600.
10. Hamilton K. O., Backstrom G., Yazdani M. A. et al. P-glycoprotein efflux pump expression and activity in Calu-3 cells // *J. Pharm. Sci.* – 2001. – Vol. 90, № 5. – P. 647-658.
11. Hopfner K. P. Invited review: Architectures and mechanisms of ATP binding cassette proteins // *Biopolymers.* – 2016. – Vol. 105, № 8. – P. 492-504.
12. Khamisipour G., Jadidi-Niaragh F., Jahromi A. S. et al. Mechanisms of tumor cell resistance to the current targeted-therapy agents // *Tumour Biol.* – 2016. – May 7. Epub ahead of print.
13. Maliepaard M., Scheffer G., Faneyte I. et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues // *Tumor biology.* – 2001. – Vol. 61. – P. 3458-3464.
14. Maslov D. A., Shur K. V., Bekker O. B. et al. Draft Genome Sequences of Two Pyrazinamide-Resistant Clinical Isolates, *Mycobacterium tuberculosis* 13-4152 and 13-2459 // *Genome Announc.* – 2015. – Vol. 3, № 4.
15. Mitnick C. D., Rodriguez C. A., Hatton M. L. et al. RESIST-TB (Research Excellence to Stop TB Resistance) and GDI (Global Drug Resistant TB Initiative). Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda. PLoS One. 2016 May 25;11(5):e0155968. doi:0.1371/journal.pone.0155968.
16. Nusrath Unissa A., Hassan S., Indira Kumari V. et al. Insights into RpoB clinical mutants in mediating rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Mol. Graph. Model.* – 2016. – Vol. 23. – P. 20-32.
17. Sheps J. A., Ling V. Preface: the concept and consequences of multidrug resistance // *Pflugers Arch.* – 2007. – Vol. 453, № 5. – P. 545-553.
18. Scheffer G. L., Wijngaard P. L. J., Flens M. J. et al. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein // *Nature Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 578-582.
19. Scheffer G. L., Pijnenborg A. C. L. M., Smit E. F. et al. Multidrug resistance related molecules in human and murine lung // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 332-339.

REFERENCES

1. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, vol. 92, no. 16, pp. 1295-1302.
2. Borst P., Oude Elferink R. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Ann. Rev. Biochem.*, 2002, vol. 71, pp. 537-592.
3. Cegielski J.P., Dalton T., Yagui M. et al. Global Preserving Effective TB Treatment Study (PETTS) Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59, no. 8, pp. 1049-1063.
4. Erokhina M., Rybalkina E., Barsegyan G. et al. The toxicity of rifampicin poly(lactic acid) nanoparticles against *Mycobacterium Bovis* BCG and human macrophage THP-1 cell line, 2015 (98), IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 98 (2015) 1-8, 012017 doi:10.1088/1757-899X/98/1/012017
5. Fletcher J.I., Williams R.T., Henderson M.J. et al. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resist. Updat.*, 2016, vol. 26, pp. 1-9.
6. Florea B.I., van der Sandt I.C., Schrier S.M. et al. Evidence of P-glycoprotein mediated apical to basolateral transport of flunisolide in human broncho-tracheal epithelial cells (Calu-3). *Br. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 134, no. 7, pp. 1555-1563.
7. Fudin J., Fontenelle D.V., Fudin H.R. et al. Potential P-glycoprotein pharmacokinetic interaction of telaprevir with morphine or methadone. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, 2013, vol. 27, no. 3, pp. 261-267.

8. Furecz S. Chemical and biological properties of rifampicin. *Antibiot Chemother.*, 1970, vol. 16, pp. 316-351.
9. Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Macias Diaz S. et al. P-glycoprotein in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2015, vol. 14, pp. 594-600.
10. Hamilton K.O., Backstrom G., Yazdani M.A. et al. P-glycoprotein efflux pump expression and activity in Calu-3 cells. *J. Pharm. Sci.*, 2001, vol. 90, no. 5, pp. 647-658.
11. Hopfner K.P. Invited review: Architectures and mechanisms of ATP binding cassette proteins. *Biopolymers*, 2016, vol. 105, no. 8, pp. 492-504.
12. Khamisipour G., Jadidi-Niaragh F., Jahromi A.S. et al. Mechanisms of tumor cell resistance to the current targeted-therapy agents. *Tumour Biol.*, 2016, May 7. Epub ahead of print.
13. Maliepaard M., Scheffer G., Faneyte I. et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Tumor biology*, 2001, vol. 61, pp. 3458-3464.
14. Maslov D.A., Shur K. V., Bekker O.B. et al. Draft Genome Sequences of Two Pyrazinamide-Resistant Clinical Isolates, *Mycobacterium tuberculosis* 13-4152 and 13-2459. *Genome Announc.*, 2015, vol. 3, no. 4.
15. Mitnick C.D., Rodriguez C.A., Hatton M.L. et al. RESIST-TB (Research Excellence to Stop TB Resistance) and GDI (Global Drug Resistant TB Initiative). Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda. *PLoS One*, 2016 May 25;11(5):e0155968.doi:0.1371/journal.pone.0155968.
16. Nusrath Unissa A., Hassan S., Indira Kumari V. et al. Insights into RpoB clinical mutants in mediating rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Graph Model.*, 2016, vol. 23, pp. 20-32.
17. Sheps J.A., Ling V. Preface: the concept and consequences of multidrug resistance. *Pflugers Arch.*, 2007, vol. 453, no. 5, pp. 545-553.
18. Scheffer G.L., Wijngaard P.L.J., Flens M.J. et al. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein. *Nature Med.*, 1995, vol. 1, pp. 578-582.
19. Scheffer G.L., Pijnenborg A.C.L.M., Smit E.F. et al. Multidrug resistance related molecules in human and murine lung. *J. Clin. Pathol.*, 2002, vol. 55, pp. 332-339.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Ерохина Мария Владиславовна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии
и биохимии.
Тел.: 8 (499) 785-91-79.
E-mail: erokhinam@bk.ru

Лепеха Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор, руководитель
отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.
Тел.: 8 (499) 785-91-79.
E-mail: lep3@yandex.ru,

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: cniit@ramn.ru

Рыбалкина Екатерина Юрьевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии
и биохимии,
Тел.: 8 (499) 785-91-79.
E-mail: kate-rybalkina@mail.ru

Садовникова Светлана Сергеевна

доктор медицинских наук, заведующая 1-м отделением
легочной хирургии.
Тел.: 8 (499) 748-30-14.

Сычевская Ксения Андреевна

МГУ им. М. В. Ломоносова, студентка факультета
фундаментальной медицины.
E-mail: Sych@yandex.ru

Поступила 27.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Maria V. Erokhina

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
of Department for Pathoanatomy, Cellular Biology
and Biochemistry.
Phone: +7 (499) 785-91-79.
E-mail: erokhinam@bk.ru

Larisa N. Lepekha

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department
for Pathoanatomy, Cellular Biology and Biochemistry.
Phone: +7 (499) 785-91-79.
E-mail: lep3@yandex.ru,

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
E-mail: cniit@ramn.ru

Ekaterina Yu. Rybalkina

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
of Department for Pathoanatomy, Cellular Biology
and Biochemistry. +7 (499) 785-91-79.
E-mail: kate-rybalkina@mail.ru

Svetlana S. Sadovnikova

Doctor of Medical Sciences, Head of the 1st Pulmonary Surgery
Department,
Phone: +7 (499) 748-30-14.

Ksenia A. Sychevskaya

Lomonosov Moscow State University, Student of Fundamental
Medicine Department.
E-mail: Sych@yandex.ru

Submitted on 27.05.2016

МАКРОФАГАЛЬНЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТРЫ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО СМЫВА ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ САРКОИДОЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Н. Г. ДЕМЬЯНЕНКО, Л. Н. ЛЕПЕХА, Е. И. ШМЕЛЕВ, М. М. АВЕРБАХ, Т. А. СТАЦУК, И. В. СИВОКОЗОВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Цель исследования: изучить структурно-функциональные особенности макрофагов и цитокиновый спектр бронхоальвеолярного лаважа при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания (СОД).

Материалы и методы. Проведено сравнительное светооптическое и электронно-микроскопическое изучение макрофагов, определены макрофагальная формула и цитокиновый спектр бронхоальвеолярного смыва у 120 больных с различными вариантами СОД. Показано, что при впервые выявленном СОД в лаваже определяются преимущественно макрофаги М1-фенотипа. Они отличаются высоким уровнем продукции IL-8, IL-2, IL-1 β и ультраструктурными признаками гиперсекреции, что особенно характерно для эпителиоидных клеток. Для рецидивирующего саркоидоза характерно повышенное содержание IL-4, IL-5: помимо макрофагов с М1-фенотипом, появляются макрофаги М2-фенотипа с ультраструктурными признаками фагоцитарной функции, что может быть использовано в диагностике этой формы СОД.

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания, альвеолярные макрофаги, цитокины, материал бронхоальвеолярного лаважа.

MACROPHAGE AND CYTOKINE PROFILES OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN NEW AND RELAPSING RESPIRATORY SARCOIDOSIS

N. G. DEMYANENKO, L. N. LEPEKHA, E. I. SHMELEV, M. M. AVERBAKH, T. A. STATSUK, I. V. SIVOKOZOV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal of the study: to investigate structural and functional specific features of macrophages and cytokine profiles of bronchoalveolar lavage in new and relapsing respiratory sarcoidosis (RS).

Materials and methods. The study included comparative light optical and electronic microscopic examinations of macrophages, macrophage formula and cytokine profile of bronchoalveolar lavage in 120 patients suffering from different forms of RS. It was found that in case of new RS mostly macrophages of M1 phenotype were detected in the lavage. They had high level of IL-8, IL-2, IL-1 β production and ultrastructural signs of hypersecretion which was especially typical of platycytes. High level of IL-4, IL-5 content is typical of relapsing sarcoidosis: additionally to macrophages of M1 phenotype, there are macrophages of M2 phenotype with ultrastructural signs of phagocytic function which can be used for diagnostics of this form of RS.

Key words: respiratory sarcoidosis, alveolar macrophages, cytokines, bronchoalveolar lavage material.

В настоящее время саркоидоз органов дыхания (СОД) рассматривается в качестве одного из наиболее распространенных интерстициальных заболеваний легких неустановленной природы. Активно изучали и продолжают изучать различные клинико-лабораторные параметры, варианты проявления и возможности диагностики этого заболевания [1, 6-8]. Определенный интерес представляет оценка структурно-функционального состояния легочных макрофагов, запускающих адаптивный иммунный ответ по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) типу, т. е. имеющих М1- или М2-фенотип соответственно [3, 10]. Для изучения мононуклеарных фагоцитов легкого широко используют материал бронхоальвеолярного смыва (БАС), получаемого во время бронхоальвеолярного лаважа, зарекомендовавшего себя как адекватный метод получения клеточного материала из бронхоальвеолярного пространства, в том числе у больных саркоидозом [2, 4, 5].

Установлено, что у впервые выявленных больных СОД, не получавших кортикостероидную терапию,

формируется М1-фенотип альвеолярных макрофагов (АМ), повышается выработка провоспалительных цитокинов [9, 11]. Учитывая высокую фенотипическую пластичность мононуклеарных фагоцитов легкого, необходимо выяснить, в какой мере экспрессия маркеров М1-фенотипа АМ сохраняется при рецидивирующем течении заболевания. Необходимо также проанализировать структурные особенности АМ и цитокиновый спектр БАС при впервые выявленном и рецидивирующем СОД.

Цель исследования: изучить структурно-функциональные особенности АМ и цитокиновый спектр БАС при впервые выявленном и рецидивирующем СОД.

Материалы и методы

Для цитологического и иммунного исследований использовали БАС от 120 больных СОД, а в качестве группы контроля – от 19 здоровых лиц вне зависимости от статуса курения. Последняя группа пациентов сформирована на базе ГБОУ

ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, где также проводили оценку уровня про- и противовоспалительных цитокинов во всех группах. Уровень цитокинов выявляли с помощью метода мультиплексного анализа (аппарат Beckman Coulter FC500, США) с использованием наборов для определения 11 цитокинов (BMS810FF) человека. Анализ осуществлен в соответствии с инструкциями производителя с учетом данных о чувствительности использованного набора в отношении исследуемых цитокинов: IL-1 β – 5,2 пг/мл, IL-2 – 20,0 пг/мл, IL-4 – 15,7 пг/мл, IL-5 – 10,0 пг/мл, IL-6 – 0,8 пг/мл, IL-8 – 7,9 пг/мл, IL-10 – 1,5 пг/мл, IL-12 p70 – 11,6 пг/мл, IFN γ – 2,2 пг/мл, TNF α – 17,5 пг/мл, TNF β – 3,1 пг/мл.

Все пациенты из группы контроля подписывали добровольное информированное согласие и не имели каких-либо признаков заболевания респираторной системы. Характер течения заболевания определяли по степени выраженности клинико-рентгенологических изменений, результатам гистологического исследования легочной ткани, лабораторным и функциональным показателям. По итогам обследования выделены две основные группы наблюдения: с впервые выявленным (60 чел.) и рецидивирующим (60 чел.) СОД. К группе с впервые выявленным саркоидозом относились пациенты с рентгенологическим архивом без легочной патологии до момента выявления диссеминации и/или увеличения внутригрудных лимфатических узлов. В группу с рецидивирующим течением саркоидоза были отнесены пациенты, прошедшие полноценный курс противовоспалительной терапии с положительной клинико-рентгенологической динамикой, у которых нарастание рентгенологической картины отмечено не менее чем через 6 мес. после периода благополучия.

Материалом для цитологического исследования послужил клеточный осадок БАС, который пропускали через марлевый фильтр, центрифугировали и затем промывали в двух сменах фосфатного буфера. Приготовленные цитологические препараты окрашивали по методу Романовского – Гимза. У 72 больных СОД и 19 человек из контрольной группы

определяли макрофагальную формулу (МФ) [2], для чего подсчитывали относительное процентное содержание молодых и зрелых макрофагов с разными структурно-функциональными характеристиками (табл. 1).

В БАС пациентов с впервые выявленным саркоидозом (табл. 2) статистически значимо повышено по сравнению с контрольной группой содержание IL-8, IL-2 и IL-1 β . Также отмечено достоверное снижение концентрации IL-10, IL-4, TNF- β и INF- γ .

Кроме того, проводили электронно-микроскопическое исследование БАС, для чего клеточный осадок фиксировали 2,5% раствором глutarового альдегида на фосфатном буфере 0,1М (pH 7,2-7,4), дофиксировали 1% раствором OsO₄ и заключали в эпон-аралдит обычным способом. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-100B в межфакультетской лаборатории электронной микроскопии МГУ им. М. В. Ломоносова.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 10. Для оценки вариационных рядов использовали описательную статистику с вычислением средней арифметической, ошибки средней арифметической. Далее выполняли анализ достоверности различий с помощью проверки нулевой гипотезы. Для количественных признаков оценки достоверности различий в независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна – Уитни (критерий ранговых сумм). Для номинальных признаков использовали метод дисперсионного анализа в виде оценки достоверности по двустороннему критерию Стьюдента с использованием t статистики и t распределения. Нулевую гипотезу об отсутствии различий отвергали при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как показало цитологическое исследование, при впервые выявленном СОД среди макрофагальных элементов БАС определяется значительное число одноядерных АМ со светлой гомогенной цитоплазмой без видимых включений и фагоцитарных

Таблица 1. Особенности МФ БАС у пациентов с впервые выявленным и рецидивирующим саркоидозом

Table 1. Specific macrophages of bronchoalveolar lavage in those with new and relapsing sarcoidosis

Разновидности АМ	Контроль, $n = 19$	Впервые выявленный СОД, $n = 38$	Рецидивирующий СОД, $n = 34$
Молодые:			
Неактивированные	21,90 $\pm$ 1,04	12,73 $\pm$ 2,09**	13,75 $\pm$ 1,83**
Активированные	15,00 $\pm$ 0,97	20,11 $\pm$ 1,83*	20,71 $\pm$ 1,73*
Зрелые:			
Фагоцитирующие	38,80 $\pm$ 1,16	33,53 $\pm$ 2,32	44,52 $\pm$ 1,02*
Секретирующие	3,30 $\pm$ 0,15	26,63 $\pm$ 0,98**	12,13 $\pm$ 2,23**
Со смешанной функцией	21,00 $\pm$ 1,12	3,43 $\pm$ 1,15**	10,73 $\pm$ 1,71**

Примечание: разница достоверна по сравнению с контролем; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 2. Сравнительный анализ содержания цитокинов в БАС (пг/мл) у пациентов с впервые выявленным и рецидивирующим саркоидозом

Table 2. Comparative analysis of cytokine contents in bronchoalveolar lavage (pg/ml) in the patients with new and relapsing sarcoidosis.

Цитокины	Впервые выявленный СОД, n = 20	Рецидивирующий СОД, n = 20	Контрольная группа, n = 19
IL-12p70	751,6 ± 38,9	522,5 ± 26,1*	908,7 ± 113,9
INF-γ	857,1 ± 98,8**	808,1 ± 175,8**	3 846,8 ± 567,7
IL-2	647,1 ± 33,1*	555,8 ± 37,4	469,1 ± 74,2
IL-10	151,7 ± 12,4**	148,1 ± 9,6**	531,2 ± 61,6
IL-8	2 038,2 ± 296,8**	748,3 ± 111,8	920,2 ± 328,7
IL-6	81,3 ± 14,9	124,5 ± 55,1	94,9 ± 29,6
IL-4	784,8 ± 46,4**	3 798,0 ± 512,7**	1 084,5 ± 121,2
IL-5	961,8 ± 241,8	2 006,0 ± 366,5*	1 454,6 ± 108,3
IL-1β	424,15 ± 42,6*	243,2 ± 20,6	267,8 ± 50,3
TNF-α	354,5 ± 134,8	560,8 ± 312,4*	305,2 ± 70,6
TNF-β	730,1 ± 31,5**	588,4 ± 16,9**	1 340,3 ± 94,9

Примечание: разница достоверна по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

вакуолей. Среди них много крупных клеток (более 60 мкм в диаметре) с ацентрически расположенным ядром, имеющим дисперсный хроматин и хорошо выраженное ядрышко (рис. 1). Ультраструктурная организация цитоплазмы свидетельствует о наличии у них выраженной секреторной активности, особенно характерной для эпителиоидных клеток (ЭК). В околядерной зоне многих макрофагов имеются хорошо развитые вакуоли и везикулы пластинчатого комплекса (ПК), содержится большое количество канальцев цитоплазматической сети (ЦС) и полирибосом. В зрелых ЭК, кроме того, имеются хорошо выраженные тонкие фибриллярные волокна, образующие плотное кольцо вокруг ядра. Часть фибрилл переходит в цитоплазму и, очевидно, обеспечивает направленное перемеще-

ние везикул со светлым или темным содержимым из зоны ПК на периферию, в эктоплазму, где их количество особенно велико. Везикулы постоянно сливаются с плазмолеммой, в результате чего ЭК имеют характерную «кружевную» изрезанность края (рис. 2). Многоядерные клетки содержат 2-3 лопастных ядра и часто достигают значительных размеров (до 100 мкм). Многоядерные клетки также имеют ультраструктурную организацию гиперсекреторного макрофага, способного продуцировать большой спектр биологически активных веществ и цитокинов [2, 4].

В результате подсчета МФ установлено, что при впервые выявленном СОД относительное процентное содержание клеток с выраженной секреторной активностью более чем в 8 раз превышает нормальный уровень ($26,63 \pm 0,98$ вместо $3,30 \pm 0,15\%$), тогда как число фагоцитирующих – имеет тенденцию к снижению (табл. 1).

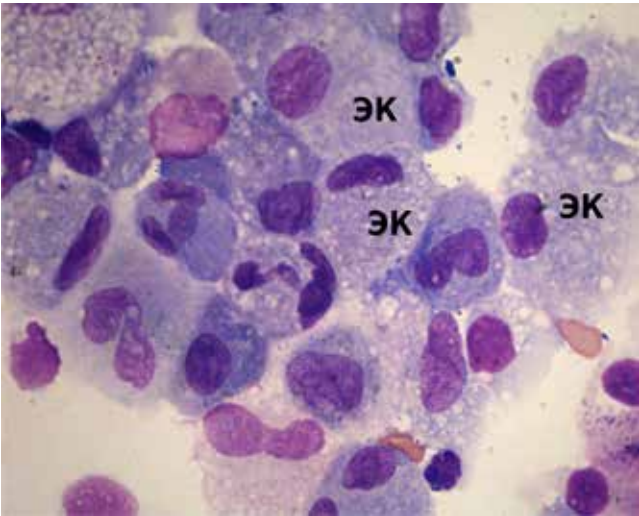


Рис. 1. Скопление ЭК, в том числе с вакуолизированной цитоплазмой, в БАС больного с впервые выявленным СОД, увел. × 600. Окраска по Романовскому – Гимза

Fig. 1. Accumulation of platycytes including ones with vacuolated cytoplasm in bronchoalveolar lavage of a new RS patient, mult. × 600. Romanowsky-Giemsa staining

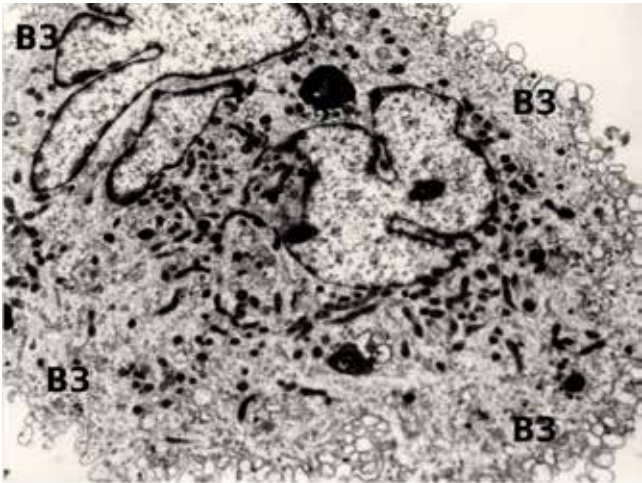


Рис. 2. Обилие экзоцитозных везикул (B3) и «кружевная» изрезанность плазмолеммы в эпителиоидной клетке, увел. × 16.000. ТЭМ

Fig. 2. Abundant exocytic vesicles (EV) and «lace» angularity plasmalemma in platycyte, mult. × 16.000. TEM

Высокое содержание провоспалительных цитокинов в БАС указывает на наличие в легких преимущественно макрофагов М1-фенотипа. Следовательно, морфологически к ним можно отнести секретирующие макрофаги, содержание которых у больных этой группы особенно велико (табл. 1). Они дифференцируются в респираторном отделе легких из молодых мононуклеаров, относительно процентное содержание которых в составе макрофагов достоверно снижено, а молодых активированных макрофагов, наоборот, повышено. Последние имеют развитые профили ЦС и ПК, могут содержать значительное число ПЛ. Вместе с тем фагосомные вакуоли (ФВ), вторичные лизосомы (ВЛ) в них определяются реже, чем экзоцитозные везикулы со светлым или темным содержимым (рис. 3). Везикулы находятся в тесном контакте с плазмолеммой клетки, о некоторой секреторной активности которой можно также судить по наличию картин экзоцитоза на клеточной поверхности. О напряженной секреторной функции макрофагов М1-фенотипа свидетельствует и появление среди них клеток с деструктивными изменениями ядра и цитоплазмы. Ядро может иметь сильно просветленный, отечный матрикс с глыбчатым, неравномерно распределенным хроматином. В цитоплазме определяется множество расширенных канальцев ЦС, имеющих вид светлых вакуолей или ячеек (рис. 1). Такие вакуолизированные макрофаги и особенно ЭК были впервые описаны при активном СОД Николаевой Г. М. [4]. Справедливо предположить, что максимальная активация секреторной функции макрофагов сопровождается и более быстрым разрушением их внутриклеточных органелл, вакуолизацией цитоплазмы.

При рецидивирующем течении СОД морфологическая гетерогенность макрофагальных элементов БАС заметно выше, чем при впервые выявленном

(рис. 1). Наряду с молодыми мононуклеарами, много зрелых макрофагов, в том числе содержащих ФВ и включения чужеродного материала в цитоплазме, те есть фагоцитирующих (рис. 4). Среди них также определяются многоядерные клетки. Для молодых макрофагов характерно не только наличие развитых элементов ПК и умеренное число секреторных везикул, но также ВЛ и отдельных сформированных фагоцитарных вакуолей (рис. 5). В ряде случаев в фагосомах определяется осmioфильный материал. Среди зрелых макрофагов обращает внимание повышенная частота выявления под электронным микроскопом клеток с выраженной фагоцитарной активностью, содержащих в цитоплазме значительное количество фагоцитированного материала, определить природу которого не представляется возможным (рис. 6). У этих же больных имеются

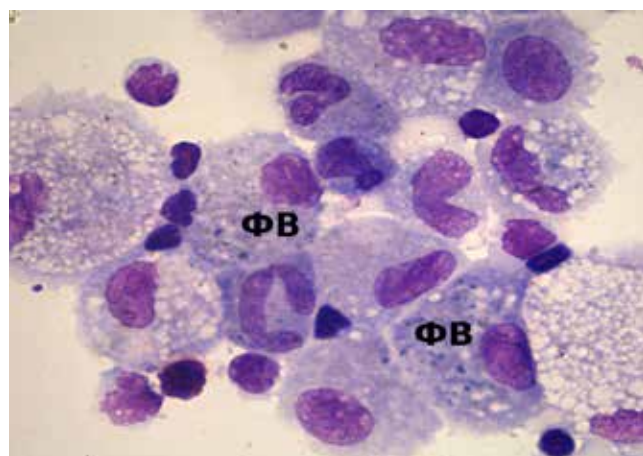


Рис. 4. Зрелые макрофаги с ФВ и чужеродным материалом в БАС больного рецидивирующим СОД. Увел. $\times 600$. Окраска по Романовскому – Гимза

Fig. 4. Mature macrophages with EV and foreign materials in bronchoalveolar lavage in a relapsing RS patient. Mult. $\times 600$. Romanowsky-Giemsa staining

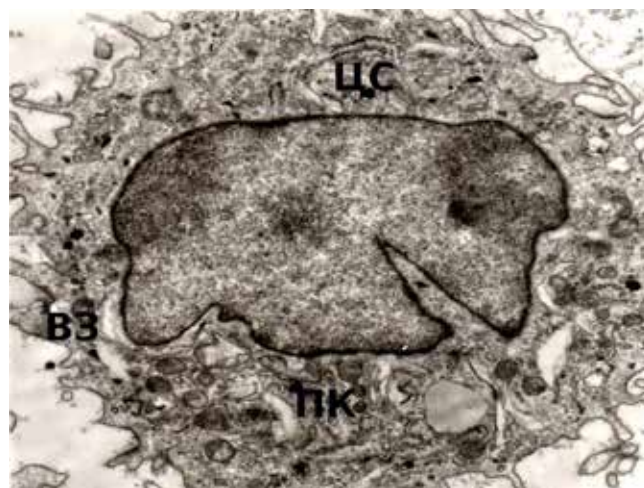


Рис. 3. Молодой макрофаг с развитыми профилями ЦС и ПК, наличием экзоцитозных везикул (ВЗ) в эктоплазме, увел. $\times 18.000$. ТЭМ

Fig. 3. Young macrophages with developed profiles of endoplasmic reticulum and canalicular apparatus, presence of exocytic vesicles (EV) in ectoplasm, mult. $\times 18.000$. TEM

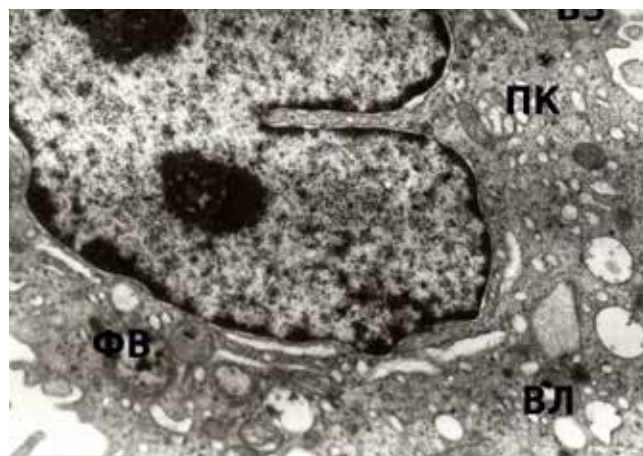


Рис. 5. Молодой макрофаг с развитыми элементами ПК, наличием секреторных везикул (ВЗ), ВЛ и фагоцитарных вакуолей (ФВ), увел. $\times 23.000$. ТЭМ

Fig. 5. Young macrophage with developed canalicular apparatus elements, availability of secretory vesicles (SV), VL and phagocytotic vesicles (FV), mult. $\times 23.000$. TEM

макрофаги без признаков фагоцитоза, но с выраженной секреторной активностью в эктоплазме. Однако, несмотря на то что содержание секретирующих макрофагов в макрофагах остается достоверно повышенным ($12,13 \pm 2,23\%$), оно в 2 раза ниже, чем при впервые выявленном СОД. Более того, дифференцировка и созревание молодых макрофагов происходят как в сторону секреторной, так и фагоцитарной функции. На это указывают (табл. 1) достоверное повышение числа фагоцитирующих макрофагов ($44,52 \pm 1,02$ вместо $38,80 \pm 1,16\%$) и снижение содержания клеток со смешанной функцией ($10,73 \pm 1,71$ вместо $21,00 \pm 1,12\%$).

Характерной особенностью рецидивирующего СОД (табл. 2) является значительное повышение в БАС по сравнению с контрольной группой содержания IL-4, IL-5 и TNF- α . Также отмечено достоверное снижение по сравнению с контрольной группой показателей содержания IL-12, INF- γ и TNF- β . Следовательно, изученные формы СОД отличаются между собой по различиям показателей макрофагов и спектра цитокинов БАС.

Закключение

В результате светооптического и электронно-микроскопического изучения макрофагальных элементов БАС, подсчета относительного процентного содержания макрофагов с разными структурно-функциональными характеристиками были выявлены отличительные особенности МФ при впервые выявленном и рецидивирующем СОД по сравнению с нормой. Установлено, что при впервые выявленном СОД содержание в БАС макро-

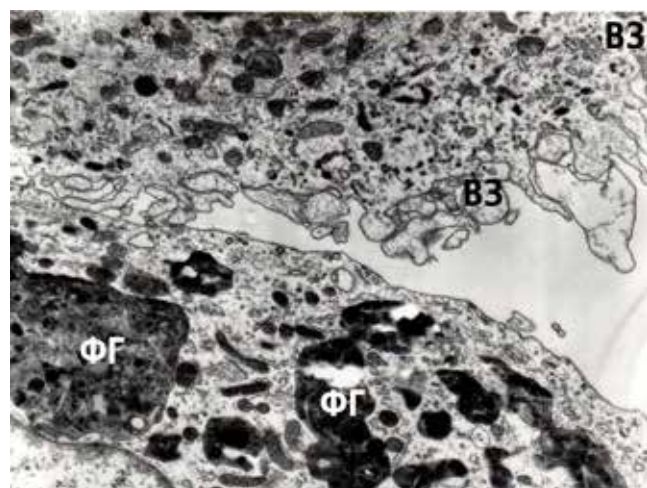


Рис. 6. Фрагменты цитоплазмы двух рядом расположенных зрелых макрофагов с разной функциональной направленностью, содержащих значительное количество фагоцитированного материала (ФГ), либо секреторных везикул (B3) в эктоплазме, увел. $\times 31.000$. ТЭМ

Fig. 6. Fragments of cytoplasm of two closely located mature macrophages with different functions, containing significant number of phagocytosed material (FM) or secretory vesicles (SV) in ectoplasm, mult. $\times 31.000$. TEM

фагов с признаками выраженной секреторной активности и особенно ЭК превышает нормальный уровень в 8 раз. Это согласуется с более высоким, чем в контроле, уровнем продукции IL-8, IL-2, IL-1 β , что характерно для макрофагов M1-фенотипа. Очевидно, эта субпопуляция макрофагов представлена клетками с развитой секреторной функцией, что составляет особенность этой формы заболевания. При рецидивирующем СОД дифференцировка и созревание молодых макрофагов происходят как в сторону секреторной, так и фагоцитарной функции. На это указывает достоверное повышение (по сравнению с впервые выявленным СОД) в МФ числа клеток с ультраструктурными признаками фагоцитоза и снижение – с признаками секреции. Параллельно в БАС значительно повышается содержание IL-4 и IL-5, что более характерно для макрофагов M2-фенотипа. Вместе с тем, поскольку содержание макрофагов M1-фенотипа остается повышенным по сравнению с нормой, следует думать о смешанной популяции макрофагов M1/M2-фенотипов при этом варианте СОД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М. М. Саркоидоз органов дыхания // Интерстициальные заболевания легких / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – СПб.: Норммедиздат, 2005. – С. 288-329.
2. Лепеха Л. Н. Макрофаги легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии / Под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – С. 234-252.
3. Лямина С. В. Формирование воспалительного компонента в бронхолегочной системе при заболеваниях легких и гастроэзофагальной рефлюксной болезни: роль сурфактантного белка D и репрограммирования макрофагов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 36 с.
4. Николаева Г. М. Цитология туберкулеза и других гранулематозов легких. – М.: МНПЦБТ, 2003. – 164 с.
5. Филиппов В. Бронхоальвеолярный лаваж при диффузных поражениях легких. – М.: Медицина, 2006. – 80 с.
6. Хоменко А. Г., Ерохин В. В., Гергерт В. Я. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз легких. – М.: Медицина, 1999. – 72 с.
7. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 1 // Вестн. современной клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62-70.
8. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 2 // Вестн. современной клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-81.
9. Prasse A., Georges C. G., Biller H. et al. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells // Clinical & Experimental Immunology. – 2000. – Vol. 122, № 2. – P. 241-248.
10. Zeyda M., Farmer D., Todoric J. et al. Human adipose tissue macrophages are of anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // Int. J. Obes. – 2007. – Vol. 31, № 9. – P. 1420-1428.
11. Zissel G., Prasse A., Muller-Quernheim J. Sarcoidosis – immunopathogenetic concepts // J. Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 3-14.

REFERENCES

1. Ilkovich M.M. Sarkoidoz organov dykhaniya. Interstitsialnye zabolevaniya legkikh. [Respiratory sarcoidosis. Interstitial pulmonary diseases]. Ed. by M.M. Ilkovich, A.N. Kokosov. St. Petersburg, Nordmedizdat Publ., 2005, pp. 288-329.
2. Lepekh L.N. Makrofagi lyogkikh. Kletchnaya biologiya lyogkikh v norme i pri patologii. [Pulmonary macrophages. Cellular biology of the lungs in health

and pathology]. Edited by V.V. Yerokhin, L.K. Romanova. Moscow, Meditsina Publ., 2000, pp. 234-252.

3. Lyamina S.V. *Formirovanie vospalitel'nogo komponenta v bronkholegочnoy sisteme pri zaboлевaniyakh legkikh i gastroezofagalnoy reфlyuksnoy bolezni: rol' surfaktantnogo belka D i reпрограммиrovaniya makrofagov. Diss. dokt. med. nauk.* [Formation of the inflammatory component in the bronchial pulmonary system in pulmonary diseases and gastroesophageal reflux disease: role of surfactant protein D and macrophages reprogramming. Doct. Diss.]. Moscow, 2013, 36 p.
4. Nikolaeva G.M. *Tsitologiya tuberkuleza i drugikh granulematozov legkikh.* [Cytology of tuberculosis and other pulmonary granulomatoses]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2003, 164 p.
5. Filippov V. *Bronkhoalveolyarny lavazh pri diffuznykh porazheniyakh legkikh.* [Bronchoalveolar lavage in diffusive pulmonary lesions]. Moscow, Meditsina Publ., 2006, 80 p.
6. Khomenko A.G., Erokhin V.V., Gergert V.Ya. et al. *Sarkoidoz kak sistemny granulematoz legkikh.* [Sarcoidosis as system pulmonary granulomatosis]. Moscow, Meditsina Publ., 1999, 72 p.
7. Chuchalin A.G., Vigel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part 1. *Vestn. Sovremennoy Klin. Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 62-70. (In Russ.)
8. Chuchalin A.G., Vigel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part 2. *Vestn. Sovremennoy Klin. Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 73-81. (In Russ.)
9. Prasse A., Georges C.G., Biller H. et al. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 2000, vol. 122, no. 2, pp. 241-248.
10. Zeyda M., Farmer D., Todoric J. et al. Human adipose tissue macrophages are of anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int. J. Obes.*, 2007, vol. 31, no. 9, pp. 1420-1428.
11. Zissel G., Prasse A., Muller-Quernheim J. Sarcoidosis – immunopathogenetic concepts. *J. Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 3-14.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Демьяненко Н. Г.

младший научный сотрудник отдела дифференциальной
диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов
лечения.

Тел.: 8 (499) 785-91-56.

E-mail: nat.demyanenko1015@yandex.ru

Лепеха Л. Н.

доктор биологических наук, профессор, зав. отделом
патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.

Тел. 8 (499) 785-91-79.

Шмелев Е. И.

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела дифференциальной диагностики туберкулеза
и экстракорпоральных методов лечения.

Тел.: 8 (499) 785-90-08.

E-mail: eishmelev@mail.ru

Авербах М. М.

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
отдела иммунологии.

Тел.: 8 (499) 785-90-72.

E-mail: amm52@mail.ru

Стацук Т. А.

кандидат медицинских наук, врач клинической
лабораторной диагностики клинко-диагностического
отдела.

Тел.: 8 (499) 785-91-94.

E-mail: tastatsuk@mail.ru

Сивокосов И. В.

научный сотрудник, клинко-диагностического отдела.

Тел.: 8 (499) 785-91-56.

E-mail: grand63@yandex.ru

Поступила 24.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

N.G. Demyanenko

Junior Researcher of Department for Tuberculosis Differential
Diagnostics and In Vitro Treatment Techniques.

Phone: +7 (499) 785-91-56.

E-mail: nat.demyanenko1015@yandex.ru

Lepekha L.N.

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department
for Pathoanatomy, Cellular Biology and Biochemistry.

Phone: +7 (499) 785-91-79.

Shmelev E.I.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
for Tuberculosis Differential Diagnostics and In Vitro Treatment
Techniques.

Phone: +7 (499) 785-90-08.

E-mail: eishmelev@mail.ru

Averbakh M.M.

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of Immunology
Department.

Phone: +7 (499) 785-90-72.

E-mail: amm52@mail.ru

Statsuk T.A.

Candidate of Medical Sciences, Doctor of Clinical Laboratory
Diagnostics of Clinical Diagnostic Department.

Phone: +7 (499) 785-91-94.

E-mail: tastatsuk@mail.ru

Sivokozov I.V.

Researcher of Clinical Diagnostic Department.

Phone: +7 (499) 785-91-56.

E-mail: grand63@yandex.ru

Submitted on 24.04.2016

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го И 2-го ТИПА

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

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Обследовано 73 больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом (СД) – 28 пациентов с СД 1-го типа (СД1) и 45 – с СД 2-го типа (СД2). В сыворотке крови определяли триглицериды (ТГ), общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) вычисляли по формуле $\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + \text{ХС-ЛПНП})$. Рассчитывали коэффициент атерогенности и атерогенный индекс плазмы. Установлено, что у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД со стороны липидного обмена выявляются сдвиги атерогенного характера: небольшие при СД1 и более выраженные при СД2. На состояние липидного обмена у больных с сочетанной патологией существенное влияние оказывают выраженность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и нутритивный статус организма. ССВО сопряжен со снижением холестеринотранспортной функции ЛПВП, что снижает антиатерогенный потенциал крови. Кроме того, развитие ССВО приводит к снижению нутритивного статуса, компонентом которого становится нарастание катаболических процессов в метаболизме липидов. Интенсификации липолиза сопутствует нарастание ЛПОНП, что вкупе со снижением ЛПВП предопределяет атерогенный характер сдвигов липидного обмена у больных с сочетанной патологией. По мере нарастания нутритивной недостаточности синтез ХС начинает отставать от потребления и уровень его в циркуляции (и в составе атерогенных ЛП) снижается, что имеет антиатерогенный эффект, более выраженный при СД1. ССВО оказывает доминирующее влияние на состояние липидного обмена у больных с сочетанной патологией.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, липидный обмен.

SPECIFIC FEATURES OF LIPID EXCHANGE IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT DIABETES OF TYPE 1 AND 2

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

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

73 pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes were examined, of them 28 patients suffered from diabetes of type 1 (D1) and 45 patients had diabetes of type 2 (D2). The following was tested in the blood serum: triglycerides (TG), general cholesterol (GC), high density lipoproteins cholesterol (HDL) and low density lipoproteins cholesterol (LDL). Very low density lipoproteins cholesterol (VLDL) was estimated as per the following formula: $\text{VLDL} = \text{C} - (\text{C-HDL} + \text{C-LDL})$. Atherogenicity coefficient and atherogenic plasma index were estimated. It was found that pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes manifested atherogenic changes in respect of lipid exchange: minor changes in D1 and greater changes in D2. Intensity of system inflammatory response syndrome (SIRS) and nutritive status of the host provided significant impact on the state of lipid exchange in those suffering from the concurrent conditions. SIRS was related to reduction of cholesterol transporting function of HDL which reduced anti-atherogenic blood potential. Besides development of SIRS results in the reduction of nutritive status, and the increase of catabolic process in lipid metabolism becomes the part of the above. Intensification of lipolysis is accompanied by the increase of VLDL which together with reduction of HDL defines atherogenic changes in lipid exchange in those suffering from the concurrent conditions. As nutritional insufficiency increases, synthesis of cholesterol becomes lower than the consumption and the level of its circulation (and within atherogenic lipids) goes down which provided anti-atherogenic effect, more intensive in D1. SIRS provides dominating influence on the state of lipid exchange in those suffering from the concurrent conditions.

Key words: tuberculosis, diabetes, lipid exchange.

Проблема сочетания туберкулеза легких с сахарным диабетом (СД) более полувека находится в поле зрения отечественных ученых [7, 8, 10, 11, 16, 17, 22]. Сегодня не вызывает сомнений, что присоединение СД утяжеляет и осложняет течение туберкулеза легких благодаря изменениям реактивности организма у больных с сочетанной патологией и наличию микро- и макрососудистых осложнений самого СД. В возникновении последних, помимо гипергликемии, принимают участие изменения липидного обмена, являющиеся неизбежным следствием инсулярной недостаточности.

Инсулярная недостаточность может иметь двоякую природу. При СД 1-го типа (СД1) она обусловлена отсутствием синтеза эндогенного инсулина,

при СД 2-го типа (СД2) связана с инсулинорезистентностью, т. е. неспособностью клеток организма адекватно реагировать на физиологические концентрации инсулина.

Одной из важных функций инсулина является его анаболическое действие в процессах липидного обмена, которое реализуется как торможение липолиза с одновременной стимуляцией синтеза триглицеридов (ТГ) в клетках подкожной жировой ткани, т. е. накопление энергетических запасов организма. При инсулярной недостаточности в жировой ткани нарушается аккумуляция липидов, активируется липолиз и нарастает в крови уровень свободных жирных кислот, транспортируемых в печень, где из них синтезируются ТГ. Главными

транспортерами для них служат синтезируемые в печени липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), от которых в тканях под влиянием фермента липопротеинлипазы ТГ отщепляются и утилизируются как источник энергии, а ЛПОНП трансформируются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП). При инсулярной недостаточности активность липопротеинлипазы падает, отщепление и утилизация тканями ТГ нарушаются и в крови нарастают липемия и уровень ЛПОНП – главной транспортной формы ТГ, обладающей выраженными атерогенными свойствами. Одновременно стимулируется печеночный синтез холестерина (ХС), необходимого для формирования молекул атерогенных липопротеинов (ЛП), нагруженных ТГ, и, наряду с гипертриглицеридемией, возникает гиперхолестеринемия [13, 19, 21, 23]. У больных с сочетанием СД с туберкулезом легких эти изменения, помимо атерогенного эффекта, могут влиять и на течение туберкулезного процесса. Данные последних лет свидетельствуют, что уровень липидов и особенно ХС в биологических средах хозяина имеет большое значение для персистирования и репликации микобактерий туберкулеза (МБТ), поскольку ХС и в меньшей степени другие липиды служат для них источником углерода и энергии [26-28, 30].

Состоянию липидного обмена у больных туберкулезом легких без сопутствующего СД в разные годы был посвящен ряд развернутых исследований [1-3, 6, 15], но у пациентов с сочетанием туберкулеза и СД этот вопрос не рассмотрен.

Цель исследования: изучение особенностей липидного обмена у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД1 и СД2 во взаимосвязи с особенностями течения специфического процесса.

Материалы и методы

Обследовано 73 больных с сочетанной патологией, среди которых СД1 имел место у 28 (38,4%) и СД2 – у 45 (61,6%). Учитывая, что в неотобранной популяции больных СД1 составляет от 5 до 15% [12, 14, 24, 29], есть основания предполагать, что СД1 обуславливает большую степень предрасположенности к заболеванию туберкулезом, чем СД2.

По возрастно-половому составу пациенты сравнимых групп несколько различались. В группе с СД1 преобладали мужчины (57,1%), в группе с СД2 – женщины (53,3%). Пациенты с СД1 в целом были несколько моложе (19-59 лет), чем в группе с СД2 (21-76 лет). Впервые выявленный туберкулез имел место у 28,6 и 28,9% больных, рецидив (11,1%) был выявлен только у пациентов с СД2. По формам туберкулеза существенной разницы между группами не было: инфильтративный туберкулез имел место у 17,8 и 22,2% пациентов, туберкулемы – у 35,7 и 35,6%, кавернозный туберкулез – у 3,6 и 2,24%, фиброзно-кавернозный – у 28,6 и 33,3% больных. Казеозная пневмония в 2,5 раза чаще выявлялась

при СД1 (10,7% против 4,4%), однако, учитывая малые реальные цифры (3 и 2 пациента), это различие могло иметь случайный характер. Диссеминированный туберкулез имел место лишь у одного больного СД1, цирротический – у одного больного СД2.

Ограниченные процессы (в пределах 1-2 сегментов) выявляли у малого числа больных (10,7 и 11,1%). Распространенные процессы, захватывающие более 2 долей, несколько чаще встречались при СД1 (39,3% против 26,7%). Полости распада в легочной ткани определялись у всех пациентов обеих групп, бактериовыделение было выявлено у 75 и 80% больных соответственно. Среди бактериовыделителей множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя выявлялась у 32,1 и 37,8%, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – у 35,8 и 28,9% больных. Резко выраженная интоксикация имела место у 21,4 и 26,7% пациентов. По характеру специфического процесса группы были сопоставимы и включали больных в достаточно тяжелом состоянии с преобладанием хронических процессов большой распространенности с наличием распада, бактериовыделения и очень большой долей пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Обследование больных происходило в течение первых 2-3 дней после их поступления в клинику. Помимо обязательного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования, оно включало комплекс специальных исследований для решения поставленных в работе задач. Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликемии натощак, показателю гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сыворотке крови и концентрации глюкозы в моче. Изучение состояния липидного обмена включало определение в сыворотке крови ТГ, ХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). ТГ и ХС определяли колориметрическими методами с наборами фирмы Cormay (Польша) на биохимическом анализаторе Vegasys (Италия), ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП – имунотурбидиметрическим методом с наборами ThermoFisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab (Финляндия). Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) вычисляли по формуле: $ХС-ЛПОНП = ХС - (ХС-ЛПВП + ХС-ЛПНП)$. Кроме того, рассчитывали коэффициент атерогенности КА по формуле $КА = ХС-ЛПНП / ХС-ЛПВП$ и атерогенный индекс плазмы АИП = $ТГ/ХС-ЛПВП$. Референтные значения для всех исследованных показателей липидного обмена являются общепринятыми [9, 18]. Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ Excel.

Результаты исследования

На момент поступления в стационар лекарственная компенсация углеводного обмена у больных

с СД1 была менее успешной, чем при СД2, о чем свидетельствовали более высокие показатели HbA_{1c} и более интенсивная глюкозурия (табл. 1).

Суммарный анализ результатов исследования липидного обмена у больных сравниваемых групп выявил у тех и других сдвиги атерогенного характера, небольшие при СД1 и более выраженные при СД2 (табл. 2). Только у пациентов с СД2 (в отличие от больных СД1) отмечались достоверное повышение показателей ТГ и ХС и снижение ХС-ЛПВП. Нетипично для атерогенных сдвигов вел себя ХС-ЛПНП, сниженный при СД1 и укладывавшийся в пределы нормы при СД2. Характерным для пациентов с сопутствующим СД обоих типов оказалось повышение ХС-ЛПОНП и показателей КА и АИП (табл. 2).

Принципиально для сдвигов атерогенного характера (повышение КА и АИП) свойственно нарастание ХС в ЛПНП, транспортирующих его к работающим тканям. У больных сравниваемых групп в показателях ХС-ЛПНП выявились противополо-

жные тенденции: он был повышен лишь у 14,2% больных СД1 и у 37,8% пациентов с СД2 ($p < 0,02$) и, напротив, снижен в 67,9 и 35,5% наблюдений соответственно ($p < 0,01$). При этом у тех и других происходило перераспределение транспортируемого ХС в ЛПОНП, функционально предназначенных преимущественно для транспорта ТГ в жировую ткань [20].

Изменения липидного обмена у больных с сочетанной патологией не были связаны со временем выявления туберкулеза и были выражены одинаково у впервые выявленных и ранее леченных больных. Однако при отдельных формах туберкулеза изменения липидного обмена у пациентов с сопутствующим СД1 и СД2 обнаруживали различия по многим параметрам (табл. 3). При инфильтративном туберкулезе у больных с сопутствующим СД1 выявляли гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, рост ХС-ЛПОНП и показателей КА и АИП. У пациентов с инфильтративным туберкулезом и сопутствующим СД2 эти сдвиги отсутство-

Таблица 1. Показатели углеводного обмена у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, при поступлении в клинику ($M \pm m$ и амплитуда)

Table 1. Rates of carbohydrate metabolism in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes when admitted to hospital ($M \pm m$ and amplitude)

Показатели и единицы измерения	Норма	Больные туберкулезом, сочетанным с СД1 $n = 28$	Больные туберкулезом легких с СД2 $n = 45$
		1	2
Глюкоза в крови натощак, ммоль/л Амплитуда	$4,45 \pm 0,10$ 3,3-5,6	$10,5 \pm 0,8^*$ 3,4-19,2	$9,1 \pm 0,5^*$ 3,4-20,4
Гликированный гемоглобин, % Амплитуда	$\leq 5,7$	$8,0 \pm 0,4^*$ 3,8-13,9	$6,6 \pm 0,3^*$ $p_{1-2} < 0,01$ 3,2-11,4
Глюкоза в моче, ммоль/л Амплитуда	0 ± 0	$86,0 \pm 7,5^*$ 0-111	$48,5 \pm 7,9^*$ $p_{1-2} < 0,01$ 0-111

Примечание: * – различия с нормой достоверны ($p < 0,01$).

Таблица 2. Средние значения и диапазон показателей липидного профиля у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД ($M \pm m$)

Table 2. Average values and range of lipid profile rates in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes of various type ($M \pm m$)

Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы	
		Больные туберкулезом, сочетанным с СД1 $n = 28$	Больные туберкулезом легких с СД2 $n = 45$
		1	2
Триглицериды, ммоль/л Амплитуда	$1,12 \pm 0,05$ 0,55-1,7	$1,2 \pm 0,1$ 0,6-3,3	$1,32 \pm 0,08^*$ 0,6-3,7
Общий холестерин, ммоль/л Амплитуда	$4,1 \pm 0,11$ 3,0-5,2	$4,67 \pm 0,25$ 3,0-8,8	$5,17 \pm 0,21^*$ 3,1-8,9
ХС-ЛПВП, ммоль/л Амплитуда	$1,2 \pm 0,03$ 0,9-1,55	$1,06 \pm 0,09$ 0,22-2,25	$0,97 \pm 0,05^*$ 0,38-1,89
ХС-ЛПНП, ммоль/л Амплитуда	$2,97 \pm 0,03$ 2,6-3,35	$2,44 \pm 0,15^*$ 0,77-4,39	$3,1 \pm 0,17$ $p_{1-2} < 0,01$ 1,12-6,06
ХС-ЛПОНП, ммоль/л Амплитуда	$0,65 \pm 0,04$ 0,26-1,04	$1,16 \pm 0,14^*$ 0,29-2,53	$1,21 \pm 0,06^*$ 0,29-3,18
КА Амплитуда	$2,25 \pm 0,07$ 1,5-3,0	$4,2 \pm 0,5^*$ 1,08-15,3	$4,9 \pm 0,3^*$ 1,39-11,4
АИП Амплитуда	$< 0,11$	$1,44 \pm 0,2^*$ 0,28-4,84	$1,6 \pm 0,1^*$ 0,41-5,78

Примечание: * – различия с нормой достоверны.

Таблица 3. Средние значения показателей липидного профиля у больных с разными формами туберкулеза легких, сочетанным с разными типами СД ($M \pm m$ и амплитуда)

Table 3. Average values of lipid profile rates in patients with various forms pulmonary tuberculosis with concurrent diabetes of various type ($M \pm m$ and amplitude)

Группы исследования	Показатели и ед. измерения													
	Триглицериды, ммоль/л	Общий ХС, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	ХС-ЛПОНП, ммоль/л	НА		АИП						
Норма	1,12 ± 0,05	4,1 ± 0,11	1,2 ± 0,03	2,97 ± 0,03	0,65 ± 0,04	2,25 ± 0,07		< 0,11						
Типы СД	СД1	СД2	СД1	СД2	СД1	СД2	СД1	СД2	СД1	СД2				
Формы туберкулеза	а	б	в	г	д	е	ж	з	и	к	л	м	н	о
1 Инфильтративный ТБ	1,6 ± 0,2*	1,1 ± 0,1 $p_{аб} < 0,05$	6,4 ± 0,7*	5,0 ± 0,2*	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	3,2 ± 0,4	2,8 ± 0,2	2,2 ± 0,3*	1,1 ± 0,1* $p_{жк} < 0,05$	5,8 ± 0,9*	4,2 ± 0,6*	1,7 ± 0,5*	1,1 ± 0,2*
2 Туберкулема	0,9 ± 0,06 $p_{гд} < 0,01$	1,5 ± 0,1* $p_{аб} < 0,01$ $p_{гд} < 0,05$	4,6 ± 0,3	5,5 ± 0,4*	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,1	2,5 ± 0,2*	3,3 ± 0,3 $p_{жз} < 0,05$	0,9 ± 0,3 $p_{гд} < 0,01$	1,2 ± 0,1*	3,0 ± 0,3* $p_{гд} < 0,01$	4,9 ± 0,6* $p_{жм} < 0,01$	0,70 ± 0,08	1,8 ± 0,3* $p_{но} < 0,01$
3 ФНТ	1,1 ± 0,09 $p_{гз} < 0,01$	1,3 ± 0,1	3,7 ± 0,2 $p_{гз} < 0,02$ $p_{дз} < 0,01$	5,0 ± 0,4* $p_{вг} < 0,02$	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1*	2,2 ± 0,1* $p_{гз} < 0,05$	3,0 ± 0,3 $p_{жз} < 0,02$	0,50 ± 0,08 $p_{гз} < 0,01$	1,1 ± 0,1* $p_{жк} < 0,01$	2,9 ± 0,8 $p_{гз} < 0,01$	4,5 ± 0,6*	1,4 ± 0,5*	1,5 ± 0,2*
4 Казеозная пневмония	1,8 ± 0,1* $p_{гз} < 0,01$ $p_{гд} < 0,01$	1,3 ± 0,2	3,9 ± 0,1* $p_{гд} < 0,01$ $p_{дз} < 0,01$	5,1 ± 0,5 $p_{вг} < 0,02$	0,7 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*	1,8 ± 0,2*	2,9 ± 0,2 $p_{жз} < 0,01$	1,3 ± 0,3* $p_{гд} < 0,05$	1,5 ± 0,1* $p_{жк} < 0,05$	4,8 ± 1,0*	8,0 ± 1,7* $p_{гд} < 0,05$	2,4 ± 1,0*	2,3 ± 0,5* $p_{гд} < 0,05$

вали или были выражены слабее: ТГ и ХС укладывались в пределы нормы, а показатели ХС-ЛПОНП, КА и АИП были увеличены менее значительно, чем в сравниваемой группе.

При туберкулемах, которым свойственно более спокойное течение, картина менялась: у пациентов с СД1 показатели ТГ и ХС укладывались в пределы нормы, а при СД2 превышали ее. ХС-ЛПНП достоверно снижался при СД1 и обнаруживал противоположную тенденцию при СД2. ХС-ЛПОНП и АИП повышались только при СД2, а показатель КА был повышен у пациентов обеих групп, но достоверно более значительно при СД2.

Аналогичные зависимости просматривались при фиброзно-кавернозном туберкулезе. У пациентов с сопутствующим СД1 показатели ТГ, ХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПОНП и КА в среднем находились в пределах нормы, ХС-ЛПНП был достоверно снижен и о наличии атерогенных сдвигов свидетельствовал только повышенный показатель АИП. Напротив, у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом с сопутствующим СД2 атерогенные сдвиги были выражены явно, проявляясь ростом показателей ХС, ХС-ЛПОНП, КА и АИП при достоверном снижении ХС-ЛПВП.

Различия другого характера выявились у больных казеозной пневмонией. У пациентов с сопутствующим СД1 наблюдался рост ТГ. Но при этом в состоянии липидного обмена формировался катаболический статус, на что указывало одновременное снижение ХС и ХС-ЛПНП. Этим изменениям сопутствовали снижение ХС-ЛПВП и рост ХС-ЛПОНП, КА и АИП, т. е. в транспортной системе липидов возникали атерогенные сдвиги, исходно близкие картине при инфильтративном туберкулезе, но развивавшиеся далее на фоне падения синтеза ХС.

У больных казеозной пневмонией с сопутствующим СД2 уровни ТГ, ХС и ХС-ЛПНП (в отличие от форм с более спокойным течением процесса) не выходили за пределы нормы, ХС-ЛПВП был снижен, а ХС-ЛПОНП, КА и АИП превышали нормальные значения, т. е. признаки катаболического статуса в состоянии липидного обмена не были столь выражены, как при СД1, и продолжали доминировать изменения атерогенного характера.

Таким образом, у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД1 при относительно спокойном течении процесса атерогенные сдвиги в показателях липидного обмена были маловыраженными. При экссудативно-пневмоническом варианте течения туберкулезного воспаления усугублялось состояние инсулярной недостаточности, что приводило к интенсификации липолиза, развитию триглицеридемии и вторичному нарастанию атерогенных сдвигов в системе транспортирующих липиды ЛП. При крайне тяжелом течении специфического процесса интенсивный липолиз приводил к истощению организма с вторичным снижением синтеза

ХС, однако атерогенный характер сдвигов в системе транспортитрующих липиды ЛП только усугублялся, очевидно, обусловленный острофазными изменениями апобелков.

Больным туберкулезом легких с сопутствующим СД2 при всех формах процесса были свойственны атерогенные сдвиги в процессах липидного обмена, более выраженные при острых вариантах течения.

Различия между пациентами с сопутствующим СД1 и СД2 выявились и в зависимости показателей липидного обмена от распространенности процесса, т.е. объема поражения легочной ткани. У больных с сопутствующим СД1 по мере увеличения площади поражения легочной ткани нарастал уровень ТГ (липолиз). При этом ХС и ХС-ЛПВП прогрессивно снижались, но ХС-ЛПОНП, КА и АИП увеличивались, что вкуче отражало нарастание инсулярной недостаточности и соответствовало характеру изменений при более острых вариантах течения процесса.

У пациентов с сопутствующим СД2, в отличие от сравниваемой группы, уровень ТГ по мере увеличения площади поражения прогрессивно снижался, чему сопутствовало снижение уровней ХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП, а также ХС-ЛПОНП, КА и АИП. Таким образом, у больных с сопутствующим СД2 нарастание площади поражения легочной ткани сопровождалось падением уровней циркулирующих липидов и параллельным снижением атерогенного потенциала крови, что, очевидно, было следствием нарастающего истощения.

Для выявления зависимости между показателями обмена липидов и отдельными количественными параметрами, характеризующими состояние больного, проведен корреляционный анализ. Установлено, что состояние липидного обмена у больных с сочетанной патологией не зависело от краткосрочных колебаний степени компенсации углеводного обмена, оцениваемых по HbA_{1c} , но было взаимосвязано с выраженностью синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), оцениваемого по показателям острофазных белков – реактантов острой фазы воспаления (РОФ), СОЭ и лейкоцитоза. В круг определявшихся РОФ были включены С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (SAA), гаптоглобин (Hr), α_1 -анти трипсин (α_1 -АТ) и фибриноген (Ф).

Наибольшее число достоверных связей обнаружил ХС-ЛПВП – антиатерогенный фактор плазмы, обеспечивающий отвод избыточного ХС от тканей. Емкость ЛПВП по отношению к ХС зависит от степени печеночного синтеза его апобелка (апоА-1), относящегося к отрицательным РОФ [25]. Значения ХС-ЛПВП отрицательно коррелировали с СРБ, α_1 -АТ, Hr и СОЭ ($r = -0,272$; $-0,244$; $-0,334$ и $-0,243$ соответственно), т. е. по мере нарастания воспалительного процесса антиатерогенный потенциал плазмы уменьшался. Вместе с тем отрицательные взаимосвязи с показателями РОФ обнаруживал

и ХС-ЛПНП, как правило, повышенный при атерогенезе. Значения коэффициентов корреляции ХС-ЛПНП с SAA, α_1 -АТ, СОЭ и лейкоцитозом составили соответственно $-0,328$; $-0,222$; $-0,243$ и $-0,262$. Связи ХС с маркерами ССВО также были негативными, но единичными (с SAA $r = -0,25$; с α_1 -АТ $r = -0,238$). Связи ТГ с показателями ССВО у пациентов с сопутствующим СД1 и СД2 носили различный характер. У больных с СД1 уровень ТГ прямо возрастал параллельно нарастанию интенсивности воспалительного процесса (коэффициенты корреляции ТГ с показателями СРБ, SAA и α_1 -АТ составили $0,298$; $0,408$ и $0,304$ соответственно). У пациентов с СД2 уровень ТГ, напротив, отрицательно коррелировал с SAA ($r = -0,245$), но других связей не обнаруживал. Выявленные различия коррелировали с клиническими наблюдениями, приведенными выше, что при сочетании экссудативно-пневмонических вариантов течения туберкулеза легких с СД1 выявлялся рост уровня ТГ в крови, тогда как при СД2 тенденция, скорее, носила противоположный характер, а рост ТГ сопутствовал торпидному течению процесса.

Наиболее закономерно изменявшийся у больных с сочетанной патологией показатель ХС-ЛПОНП с показателями ССВО никаких связей не обнаруживал, а КА положительно коррелировал с отдельными маркерами ССВО (с Hr и Ф $r = 0,235$ и $0,234$ соответственно).

Таким образом, характер выявленных корреляционных зависимостей показал, что в формировании атерогенных сдвигов в процессах липидного обмена у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД большую роль играет выраженность воспалительного синдрома, приводящая к изменению соотношений синтезируемых в печени апобелков, формирующих разные классы ЛП. При этом уровень ХС по мере нарастания воспалительного процесса скорее склонен к снижению. У пациентов с сопутствующим СД1 при экссудативно-пневмоническом варианте течения туберкулезного процесса более острый, чем в сравниваемой группе, характер приобретает инсулярная недостаточность, приводящая к избыточному липолизу с вторичным развитием триглицеридемии и нарастанием физиологических транспортеров ТГ – ЛПОНП. У больных с сопутствующим СД2 характер выявленных связей скорее свидетельствовал о нарастающем истощении в процессах липидного обмена по мере утяжеления ССВО и снижении атерогенного потенциала крови.

У больных туберкулезом легких ССВО, вследствие высоких энергетических затрат организма и интенсификации катаболических процессов, приводит к развитию белково-энергетической (нутритивной) недостаточности [4, 5]. Ее объективными маркерами в сыворотке крови служат сниженные уровни транстиретина (ТТР), альбумина (А) и общего белка (ОБ). Проведенный корреляционный анализ показал, что ХС-ЛПВП не обнаруживал

связи с показателями нутритивного статуса, т. е. всецело определялся свойствами белкового компонента молекулы ЛПВП. Напротив, ХС и ХС-ЛПНП находились от них в прямой зависимости: коэффициенты корреляции ХС с ТТР, ОБ и А составили 0,328; 0,235 и 0,29 соответственно, коэффициенты корреляции ХС-ЛПНП с теми же показателями равнялись 0,397; 0,254 и 0,235. Таким образом, уровень синтеза ХС и содержание его в ЛПНП лимитировались состоянием нутритивного статуса и снижались при возникновении нутритивной недостаточности. Аналогичным образом ТГ обнаруживали прямую взаимосвязь с ТТР ($r = 0,214$) и А ($r = 0,217$), ХС-ЛПОНП – с ТТР ($r = 0,416$) и ОБ ($r = 0,204$). Таким образом, оказалось, что нутритивная недостаточность, возникающая у больных с сочетанной патологией как следствие ССВО и, возможно, недостаточно компенсированной инсулярной недостаточности, включала в свою орбиту снижение синтеза ХС и ТГ и опосредованно снижала содержание ХС в атерогенных ЛП.

Проанализировали взаимосвязи между собой отдельных исследованных параметров липидного обмена. Выявилось, что показатели ТГ и ХС были достаточно тесно взаимосвязаны ($r = 0,41$), а сам уровень ТГ оказывал прямое влияние на значения ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП, а также КА и АИП ($r = 0,33$; 0,416; 0,306 и 0,731 соответственно). В свою очередь, уровень ХС оказывал определяющее влияние на ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП ($r = 0,822$ и 0,597). В отличие от всех других (атерогенных) классов ЛП, ХС-ЛПВП не обнаруживал взаимосвязи с уровнями ТГ и ХС, а также с показателями ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП, но отчетливо негативно влиял на расчетные коэффициенты атерогенности ($r = -0,734$ и $-0,599$). Показатели ХС в разных фракциях ЛП связи между собой не обнаруживали.

Заключение

У больных туберкулезом легких с сопутствующим СД в состоянии липидного обмена выявляются сдвиги атерогенного характера, преимущественно умеренные при СД1 и более выраженные при СД2. На выраженность этих сдвигов краткосрочные колебания в степени компенсации углеводного обмена влияния не оказывают.

На состояние липидного обмена у больных с сочетанной патологией отчетливое влияние оказывают выраженность системного воспалительного синдрома и нутритивный статус организма. Системный воспалительный ответ организма сопряжен со снижением холестеринотранспортной функции ЛПВП, что снижает антиатерогенный потенциал крови. Степень этого снижения прямо зависит от выраженности ССВО. Кроме того, развитие системного воспалительного ответа, увеличивая энергетические затраты организма, приводит к снижению его нутритивного статуса, одним

из компонентов которого становится преобладание катаболических процессов в процессах липидного обмена. Интенсификация липолиза, усугубляемая у больных с СД наличием инсулярной недостаточности, предопределяет перестройку процессов липидного обмена с нарастанием транспортирующих ТГ ЛПОНП – наиболее атерогенных среди всех классов ЛП. Таким образом, ССВО потенцирует у больных со смешанной патологией выраженность атерогенных сдвигов со стороны липопротеинового спектра крови. С другой стороны, по мере нарастания нутритивной недостаточности синтез ТГ и ХС начинает отставать от их расхода, уровень их в циркуляции (и в составе атерогенных липопротеинов) снижается, что объективно оказывает антиатерогенный эффект, более выраженный при СД1.

В сумме всех этих явлений доминирующими оказываются обусловленные синдромом системного воспалительного ответа снижение ХС-ЛПВП и нарастание липолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гридина Г. Д. Некоторые механизмы нарушений липидного обмена при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1970.
2. Гуревич Г. Л. Значение исследования показателей обмена липидов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1982.
3. Каминская Г. О. Состояние липидного обмена у больных туберкулезом в условиях современного комплексного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1965.
4. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комисарова О. Г. Показатели транзитрина (преальбумина) в сыворотке крови у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 52–56.
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комисарова О. Г. Состояние белкового обмена как фактор неспецифической реактивности организма у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 30–35.
6. Камышников В. С. Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
7. Карачунский М. А., Бегларян Н. Р., Яковлева О. Б. Особенности клиники и течения туберкулеза у больных с пограничными нарушениями углеводного обмена // Пробл. туб. – 1993. – № 5. – С. 16–17.
8. Келеберда К. Я. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1966.
9. Клиническая интерпретация лабораторных исследований / под ред. А. Б. Белевитина и С. Г. Щербака. – СПб., 2006. – С. 120–133.
10. Ковалева С. И. Сахарный диабет и туберкулез (диспансерное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1979.
11. Коровкин В. С. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом и особенности патофизиологических расстройств функций эндокринных и паренхиматозных органов: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1979.
12. Мазовецкий А. Г., Великов В. К. Сахарный диабет. – М., 1987.
13. Мартынов С. А. Дислипидемия как фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 107–115.
14. Мкртумян А. Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т. 10, № 17. – С. 773–777.
15. Сафарян М. Д. Взаимосвязь течения туберкулеза легких с состоянием липидного и белкового обмена и клиническая эффективность их коррекции в процессе комплексной химиотерапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
16. Смурова Т. Ф. Туберкулез легких и сахарный диабет: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974.

17. Смурова Т. Ф., Ковалева С. И. Туберкулез и сахарный диабет. – М., 2007.
18. Творогова М. Г. Липиды и липопротеиды: справочное пособие. – М., 2010.
19. Титов В. Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет // Клин. лаб. диагн. – 2014. – № 2. – С. 4-15.
20. Титов В. Н. Становление в филогенезе жировых клеток, биологической функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии. Функциональные различия между висцеральными жировыми клетками и подкожными адипоцитами // Клин. лаб. диагн. – 2015. – № 2. – С. 4-12.
21. Титов В. Н., Рожкова Т. А., Амелюшкина В. А. Клиническая биохимия гиперлипидемии и гипергликемии, инсулин и метаболизм жирных кислот. Гипогликемическое действие гиполлипидемических препаратов // Клин. лаб. диагн. – 2014. – № 3. – С. 4-13.
22. Черных Н. А. Эффективность интенсивной химиотерапии туберкулеза легких у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
23. Чумакова О. С., Затеищikov Д. А., Сидоренко Б. А. Аполипопротеин В: структура, функция, полиморфизм гена и связь с атеросклерозом // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 43-55.
24. Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить? // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 5-9.
25. Ahmad N. H., Sakri F., Mokhin A. et al. Low serum high density lipoprotein cholesterol concentration is an independent predictor for enhanced inflammation and endothelium activation // PLOS ONE (doi: 10.1371 / journal.pone.0116867 january 23.2015).
26. Martens G. W., Arian M. C., Lee J. et al. Hypercholesterolemia impairs immunity to tuberculosis // Infection and Immunity. – 2008. – Vol. 76, № 8. – P. 3464-3472.
27. Qullet H., Johnston J. B., Oritz de Montellano P. R. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis* // Trends Microbiol. – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 530-539.
28. Thomas S. T., Vander Ven B. C., Sherman D. R. et al. Pathway profiling in *Mycobacterium tuberculosis*. Elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyse its metabolism // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 51. – P. 43668-43678.
29. van der Oever J. A. M., Raterman H. G., Nurmohamed M. T., Simsek S. Endothelium dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus // Mediators of Inflammation. – 2010; doi:10.1155/ 2010/ 792393.
30. Vander Ven B. C., Fathey R. J., Lee W. et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment // PLoS Pathol 11(2): e 1004679; doi: 10.1371 / journal.ppat.1004679.
31. Gridina G.D. *Nekotorye mekhanizmy narusheniy lipidnogo obmena pri tuberkuleze legkikh*. Diss. kand. biol. nauk. [Certain mechanisms of lipid metabolism disorders in case of pulmonary tuberculosis. Cand. Diss.]. Moscow, 1970.
32. Gurevich G.L. *Znachenie issledovaniya pokazateley obmena lipidov u bolnykh s pervye vyvaylennym tuberkulezom legkikh*. Diss. kand. med. nauk. [The value of studying the lipid metabolism rates new pulmonary tuberculosis patients. Cand. Diss.]. Minsk, 1982.
33. Kaminskaya G.O. *Sostoyaniye lipidnogo obmena u bolnykh tuberkulezom v usloviyakh sovremennogo kompleksnogo lecheniya*. Diss. kand. med. nauk. [State of lipid metabolism in tuberculosis patents under the condition of modern integrated treatment. Cand. Diss.]. Moscow, 1965.
34. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komisarova O.G. Rates of transthyretin (pre-albumin) in blood serum of pulmonary tuberculosis patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2012, no. 3, pp. 52-56. (In Russ.)
35. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komisarova O.G. State of protein exchange as a factor of non-specific host response in pulmonary tuberculosis patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2012, no. 12, pp. 30-35. (In Russ.)
36. Kamyshnikov V.S. *Osobennosti kholesterinopatii i aterogeneza pri legochnoy patologii*. Diss. dokt. med. nauk. [Specific cholesterol disorders and atherogenesis in pulmonary pathology. Doct. Diss.]. Moscow, 1990.
37. Karachunskiy M.A., Beglaryan N.R., Yakovleva O.B. Specific symptoms and course of tuberculosis in those with borderline disorders of carbohydrate metabolism. *Probl. Tub.*, 1993, no. 5, pp. 16-17. (In Russ.)
38. Keleberda K.Ya. *Tuberkulez legkikh u bolnykh sakharным diabetom (kliniko-eksperimentalnoye issledovanie)*. Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis in diabetes patients (clinical experimental study). Doct. Diss.]. Moscow, 1966.
39. *Klinicheskaya interpretatsiya laboratornykh issledovaniy*. [Clinical interpretation of laboratory tests]. Ed. by A.B. Belevitin and S.G. Scherbak, St. Petersburg, 2006, pp. 120-133.
40. Kovaleva S.I. *Sakharный diabet i tuberkulez (dispansernoe issledovanie)*. Diss. dokt. med. nauk. [Diabetes and tuberculosis (dispensary follow-up). Doct. Diss.]. Moscow, 1979.
41. Korovkin V.S. *Tuberkulez legkikh u bolnykh sakharным diabetom i osobennosti patofiziologicheskikh rasstroystv funktsiy endokrinnykh i parenkhimatoznykh organov*. Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis in diabetes patients and specifics of pathophysiological disorders of endocrine and parenchymal organs. Doct. Diss.]. Moscow, 1979.
42. Mazovetskiy A.G., Velikov V.K. *Sakharный Diabet*. [Diabetes]. Moscow, 1987.
43. Martynov S.A. *Dislipidemiya kak faktor riska sosudistykh oslozhneniy sakharного diabeta. Sakharный diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya*. [Dislipidemy as a risk factor of vascular complications of diabetes. Diabetes: acute and chronic complications]. Ed. by I.I. Dedov and M.V. Shestakova. Moscow, 2011. pp. 107-115.
44. Mkrtumyan A.F. Treatment of diabetes and its complications. *Russ. Med. Journal*, 2002, 65, no. 17, pp. 773-777. (In Russ.)
45. Safaryan M.D. *Vzaimosvyaz techeniya tuberkuleza legkikh s sostoyaniem lipidnogo i belkovogo obmena i klinicheskaya effektivnost' ikh korrektsii v protsesse kompleksnoy khimioterapii*. Diss. dokt. med. nauk. [Correlation between the course of pulmonary tuberculosis and lipid and protein metabolism and clinical efficiency of their management within integrated chemotherapy. Doct. Diss.]. Moscow, 1992.
46. Smurova T.F. *Tuberkulez legkikh i sakharный diabet*. Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis and diabetes. Doct. Diss.]. Moscow, 1974.
47. Smurova T.F., Kovaleva S.I. *Tuberkulez i sakharный diabet*. [Tuberculosis and diabetes]. Moscow, 2007.
48. Tvorogov M.G. *Lipidy i lipoproteidy: spravochnoe posobie*. [Lipids and lipoproteins: handbook]. Moscow, 2010.
49. Titov V.N. Clinical biochemistry of hypolipidemic therapy and statins action mechanisms. Fatty acids, statins and diabetes. *Clin. Lab. Diagn.*, 2014, no. 2, pp. 4-15. (In Russ.)
50. Titov V.N. Establishment in phylogenesis of fat cells, biological function of trophology, biological reactions of exo- and endotrophia, functional difference between visceral fat cells and subcutaneous adipocytes. *Clin. Lab. Diagn.*, 2015, no. 2, pp. 4-12. (In Russ.)
51. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Clinical biochemistry of hyperlipidemia and hyperglycemia, insulin and fatty acids metabolism. Hypoglycemic action of hypolipidemic agents. *Clin. Lab. Diagn.*, 2014, no. 3, pp. 4-13. (In Russ.)
52. Chernykh N.A. *Effektivnost intensivnoy khimioterapii tuberkuleza legkikh u bolnykh sakharным diabetom*. Diss. kand. med. nauk. [Efficiency of intensive chemotherapy of pulmonary tuberculosis with concurrent diabetes. Cand. Diss.]. Moscow, 2004.
53. Chumakova O.S., Zateyschikov D.A., Sidorenco B.A. Apolipoprotein B: structure, functions, gene polymorphism and correlation with atherosclerosis. *Kardiologia*, 2005, vol. 45, no. 6, pp. 43-55. (In Russ.)
54. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Diabetes of type 2: is it easy to prevent it and can it be cured? *Consilium Medicum*. 2012, vol. 14, no. 12, pp. 5-9. (In Russ.)
55. Ahmad N.H., Sakri F., Mokhin A. et al. Low serum high density lipoprotein cholesterol concentration is an independent predictor for enhanced inflammation and endothelium activation. *PLOS ONE*, (doi: 10.1371 / journal.pone.0116867 january 23.2015).
56. Martens G.W., Arian M.C., Lee J. et al. Hypercholesterolemia impairs immunity to tuberculosis. *Infection and Immunity*, 2008, vol. 76, no. 8, pp. 3464-3472.
57. Qullet H., Johnston J.B., Oritz de Montellano P.R. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol.*, 2011, vol. 18, no. 11, pp. 530-539.
58. Thomas S.T., Vander Ven B.C., Sherman D.R. et al. Pathway profiling in *Mycobacterium tuberculosis*. Elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyse its metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 51, pp. 43668-43678.
59. van der Oever J.A.M., Raterman H.G., Nurmohamed M.T., Simsek S. Endothelium dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus. Mediators of Inflammation. – 2010; doi:10.1155/ 2010/ 792393.

REFERENCES

30. Vander Ven B.C., Fathey R.J., Lee W. et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment. PLoS Pathol 11(2): e 1004679; doi: 10.1371 / journal.ppat.1004679.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Каминская Галина Ошеровна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела патоморфологии и биохимии.
Тел.: 8 (499) 748-30-23.
E-mail: g.kamin@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук, заместитель директора
по научной и лечебной работе.
Тел.: 8 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник, заведующий лабораторией биохимии.
Тел.: 8 (499) 748-30-23.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Galina O. Kaminskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Pathologic Anatomy and Biochemistry Department.
Phone: +7 (499) 748-30-23.
E-mail: g.kamin@yandex.ru

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
and Therapy.
Phone: +7 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher,
Head of Biochemical Laboratory.
Phone: +7 (499) 748-30-23.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Submitted on 26.04.2016

Поступила 26.04.2016

АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* ЛЕКАРСТВЕННОГО КАНДИДАТА PBTZ169, ГИДРОХЛОРИД, В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Л. Н. ЧЕРНОУСОВА¹, С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ¹, Т. Г. СМЕРНОВА¹, Е. Е. ЛАРИОНОВА¹, И. Ю. АНДРИЕВСКАЯ¹, Н. А. ШЕВКУН²

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва

²ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Москва

Цель исследования: изучение специфической активности *in vitro* препарата PBTZ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

Материалы и методы. Работа проведена на штаммах МБТ, выделенных от 20 больных туберкулезом с ШЛУ МБТ (10 штаммов – от ВИЧ-позитивных пациентов и 10 – от ВИЧ-негативных), для которых была определена лекарственная чувствительность к 10 противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1-го и 2-го рядов и линезолиду в системе Bactec MGIT 960. Бактериостатическую и бактерицидную активность PBTZ169, гидрохлорид, определяли по динамике роста штаммов МБТ в системе Bactec MGIT 960 по сравнению с ростом штаммов на среде, не содержащей препаратов, и среде, содержащей контрольные препараты (INH 0,1 мкг/мл, RIF 1 мкг/мл, AMK 1 мкг/мл и LFX 1,5 мкг/мл).

Результаты. Выбранные клинические штаммы МБТ были устойчивы к 7-10 ПТП, в том числе 3 из них к линезолиду. При определении бактериостатической активности показано, что PBTZ169, гидрохлорид, в концентрации 0,037 мкг/мл полностью подавлял рост всех 10 штаммов, выделенных от ВИЧ-негативных больных туберкулезом и от большинства ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом (7 из 10). В этой же концентрации PBTZ169HCl обладал бактерицидным действием в отношении всех штаммов МБТ, выделенных от ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом, и 4 из 10 штаммов, выделенных от ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом. Для остальных 6 из 10 штаммов от ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом МБК составила 0,111 мкг/мл.

Ключевые слова: PBTZ169, гидрохлорид; МБТ с ШЛУ; МИК; МБК.

IN VITRO ACTION OF THE DRUG CANDIDATE OF PBTZ169, HYDROCHLORIDE ACTION IN RESPECT OF CLINICAL STRAINS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANCE

L. N. CHERNOUSOVA¹, S. N. ANDREEVSKAYA¹, T. G. SMIRNOVA¹, E. E. LARIONOVA¹, I. YU. ANDRIEVSKAYA¹, N. A. SHEVKUN²

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²ООО NIARMEDIK PLUS, Moscow, Russia

Goal of the study: to study the specific *in vitro* action of PBTZ169, hydrochloride, in respect of clinical strains of *M. tuberculosis* with extensive drug resistance (XDR).

Materials and methods. Strains of *M. tuberculosis* isolated from 20 XDR tuberculosis patients (10 strains from HIV positive patients and 10 strains from HIV negative patients) were used in the study, their susceptibility to 10 anti-tuberculosis first and second lines drugs plus linezolid was tested by Bactec MGIT 960. Bacteriostatic and bactericidal action of PBTZ169, hydrochloride, was defined as per the growth speed of *M. tuberculosis* strains in Bactec MGIT 960 compared to the growth of strains on the medium free from drugs and the medium containing control drugs (INH 0.1 mcg/ml, RIF 1 mcg/ml, AMK 1 mcg/ml and LFX 1.5 mcg/ml).

Results. The used clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* were resistant to 7-10 anti-tuberculosis drugs, of them 3 were resistant to linezolid. When testing bacteriostatic action it was found that PBTZ169, hydrochloride, in the concentration of 0.037 mcg/ml fully suppressed growth of all 10 strains isolated from HIV negative patients and of the majority of strains isolated from HIV positive tuberculosis patients (7 out of 10). In the same concentration PBTZ169HCl demonstrated bactericidal action in respect of all strains isolated from HIV negative tuberculosis patients and 4 out of 10 strains isolated from HIV positive tuberculosis patients. For the remaining 6 out of 10 strains from HIV positive tuberculosis patients minimum bactericide concentration made 0.111 mcg/ml.

Key words: PBTZ169, hydrochloride, XDR *Mycobacterium tuberculosis*, MIC, MBC.

На фоне глобальной эпидемии лекарственно-устойчивого туберкулеза (ТБ) необходимо включение в схемы химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов (ПТП), эффективных в отношении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) [1-3]. Одним из таких перспективных препаратов является PBTZ169, гидрохлорид (PBTZ169HCl) – лидирующий противотуберкулезный агент из нового класса бензотиазинонов, который разработан коллективом уче-

ных из Политехнического университета г. Лозанна (EPFL, Швейцария) [4].

Мишенью соединения является декапренил-фосфорил-b-D-рибозо-2-эпимераза (DprE1) – необходимый фермент в синтезе арабиногалактана, что обеспечивает высокую активность PBTZ169 в отношении как лекарственно-чувствительного, так и МЛУ/ШЛУ-ТБ [11]. Уникальный механизм действия PBTZ169HCl доказан на молекулярном уровне [6]. Для мониторинга возникновения воз-

можной лекарственной устойчивости к бензотиазинам было протестировано 240 чувствительных и МЛУ-клинических изолятов *M. tuberculosis* (МБТ) из 4 госпиталей Европы на предмет мутации гена *drpE1*. Во всех штаммах была подтверждена высокая чувствительность к бензотиазинам [7].

Цель исследования: изучение специфической активности *in vitro* препарата PBTZ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов МБТ с ШЛУ.

Материалы и методы

Штаммы *M. tuberculosis*. В работе использованы штаммы МБТ из коллекции ФГБНУ «ЦНИИТ», выделенные от 20 пациентов с ШЛУ-ТБ, из них 10 штаммов – от ВИЧ-положительных пациентов и 10 – от ВИЧ-негативных. Стандартизацию культуры осуществляли, как описано ранее [5]. Суспензии с количеством микобактерий 10^6 КОЕ/мл культивировали в жидкой среде Middlebrook 7H9 с обогащательной добавкой OADC в пробирках MGIT для автоматической детекции роста в системе Bactec MGIT 960 (BD, USA) [10].

Лекарственную чувствительность культур в системе Bactec MGIT 960 (BD, США) определяли согласно рекомендациям производителя [9, 10].

Приготовление серии разведений PBTZ169HCl. Раствор фармацевтической субстанции препарата PBTZ169, гидрохлорид (2-[4-(циклогексилметил)пиперазин-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-он гидрохлорид), готовили в 50% ДМСО с концентрацией 250 мкг/мл и стерилизовали пропусканием через 0,22 мкм фильтр Millipore. Из полученного стока готовили рабочие разведения препарата в стерильной дистиллированной воде. Требуемые конечные концентрации PBTZ169HCl (0,004; 0,012; 0,037; 0,111 мкг/мл) получали при добавлении 0,1 мл рабочего раствора в пробирку MGIT (конечный объем 8,4 мл).

Контрольные ПТП. В качестве контролей при определении бактериостатической и бактерицидной активности использовали препараты: INH – 0,1 мкг/мл, RIF – 1,0 мкг/мл, АМК – 1,0 мкг/мл и LFX – 1,5 мкг/мл [9, 10].

Определение бактериостатической активности PBTZ169HCl. Антимикобактериальное действие PBTZ169HCl изучали по динамике роста штаммов МБТ в системе Bactec MGIT 960 (BD, США) в присутствии различных концентраций тестируемого соединения по сравнению с ростом штаммов на среде, не содержащей препаратов, и среде, содержащей контрольные препараты в критических концентрациях. Каждую из концентраций исследовали в трипликатах. Интерпретацию результатов осуществляли, как было описано ранее [5].

Определение бактерицидной активности PBTZ169HCl. Бактерицидную концентрацию соединения определяли путем пересева на свежую питательную среду отмытых от присутствующего

в среде соединения осадков бактериальной массы из пробирок с отсутствием признаков роста культуры на последний 42-й день исследования при проведении этапа работы по определению бактериостатической активности препарата. В качестве положительного контроля на свежую среду были пересеяны культуры МБТ, культивируемые без препарата. Инкубацию осуществляли в системе Bactec MGIT 960 в течение 42 сут [10].

Результаты исследования

Определение лекарственной чувствительности клинических изолятов *M. tuberculosis*

Все 20 клинических штаммов МБТ от пациентов с различным ВИЧ-статусом (10 ВИЧ-положительные и 10 ВИЧ-негативные) по результатам определения лекарственной чувствительности в системе Bactec MGIT 960 были устойчивы к критическим концентрациям стрептомицина, изониазида, рифампицина, этионамида, левофлоксацина, моксифлоксацина и амикацина (табл. 1). Большинство изолятов были также устойчивы к этамбутолу (7/10 ВИЧ+ и 7/10 ВИЧ-), пиразинамиду (все 10 ВИЧ+ и 9/10 ВИЧ-) и капреомицину (9/10 ВИЧ+ и 7/10 ВИЧ-). Кроме этого, 3 штамма от ВИЧ-негативных пациентов с ТБ были устойчивы к линезолиду.

Бактериостатическая и бактерицидная активность PBTZ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов МБТ с ШЛУ

Результаты детекции роста МБТ в системе Bactec MGIT 960 в среде без препаратов, в присутствии контрольных ПТП и PBTZ169HCl в тестируемых концентрациях представлены в табл. 2.

Рост культуры в контроле без препаратов фиксировался на 4,67-6,36 сут в зависимости от штамма. Параметры роста культуры МБТ при экспозиции с контрольными препаратами в критических концентрациях не отличались от контроля.

PBTZ169HCl в концентрации 0,111 мкг/мл полностью подавлял рост всех 20 штаммов МБТ с ШЛУ. Концентрация 0,037 мкг/мл PBTZ169HCl была МИК(100) для всех 10 штаммов, выделенных от ВИЧ-негативных больных ТБ, и для 7/10, выделенных от ВИЧ-положительных больных ТБ. Для одного штамма МБТ, выделенного от больного с ТБ и ВИЧ-инфекцией, наблюдалось ингибирование в 2 из 3 репликатов при 0,037 мкг/мл. При 0,0012 мкг/мл PBTZ169HCl было зарегистрировано полное ингибирование роста 2/10 штаммов, выделенных от ВИЧ-негативных больных ТБ, в трипликатах и 1/10 штамма от ВИЧ-негативного больного ТБ, в двух повторях. Данная концентрация PBTZ169HCl также подавляла рост 2/10 штаммов, выделенных от больных ТБ с ВИЧ-инфекцией, в одном из трех образцов. В присутствии 0,004 мкг/мл PBTZ169HCl параметры роста культуры МБТ не отличались от отрицательного контроля.

Таблица 1. Спектр резистентности клинических штаммов *M. tuberculosis*

Table 1. Resistance profile of *M. tuberculosis* strains.

ВИЧ-статус	Штамм №.	Резистентность к ПТП		
		1 ряд	2 ряд	3 ряд
ВИЧ+	1	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	25	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK	
	26	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	59	STR, INH, RIF, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	77	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	141	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	152	STR, INH, RIF, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	155	STR, INH, RIF, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	210	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	212	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
ВИЧ-	27	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	30	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	46	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	
	58	STR, INH, RIF, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	LIN
	81	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	LIN
	138	STR, INH, RIF	ETH, LFX, MOX, AMK	
	196	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK	
	199	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	LIN
	202	STR, INH, RIF, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK	
	284	STR, INH, RIF, EMB, PZA	ETH, LFX, MOX, AMK, CAP	

Примечание: STR = стрептомицин, INH = изониазид, RIF = рифампицин, EMB = этамбутол, PZA = пипразинамид, ETH = этионамид, AMK = амикацин, CAP = капреомицин, LFX = левофлоксацин, MOX = моксифлоксацин, LIN = линезолид.

При изучении бактериостатической активности в ряде случаев была показана достоверная задержка начала роста культуры по сравнению с контролем без препарата, свидетельствующая об ингибировании роста части микобактериальной популяции в присутствии RBTZ169HCl. Так, в концентрации 0,037 мкг/мл RBTZ169HCl приводил к задержке начала роста культуры на срок от 20,67 до 27,46 сут в зависимости от штамма, что наблюдалось на 3 штаммах МБТ, выделенных от больных ТБ с ВИЧ-инфекцией. Для концентрации 0,012 мкг/мл задержка начала роста составляла 3,14-28,44 сут в зависимости от штамма и наблюдалась у 14 исследованных штаммов. В концентрации 0,004 мкг/мл препарат приводил к задержке роста 4,07-4,72 сут, что наблюдалось у 3 штаммов от ВИЧ-негативных больных ТБ.

Для определения бактерицидной активности RBTZ169HCl были взяты тщательно отмытые осадки МБТ в пробирках с препаратом в концентрациях, приведших к полному подавлению роста МБТ при проведении эксперимента на определение бактериостатической активности. Результаты роста МБТ в течение 42-дневного культивирования в системе Bactec MGIT 960 представлены в табл. 3.

Концентрация 0,037 мкг/мл RBTZ169HCl была МБК(100) для всех 10 штаммов, выделенных

от ВИЧ-негативных больных ТБ, и для 5/10 штаммов от ВИЧ-положительных больных ТБ. Для остальных 5 штаммов МБТ с ШЛУ, выделенных от больных ТБ с ВИЧ-инфекцией, МБК(100) была 0,111 мкг/мл.

Обобщая полученные данные, показано, что полное подавление роста в присутствии RBTZ169HCl в концентрации 0,012 мкг/мл наблюдалось у 2 штаммов (№ 27 и 58), выделенных от больных с отрицательным ВИЧ-статусом. Для этих двух культур был подтвержден бактерицидный эффект RBTZ169HCl в концентрации 0,012 мкг/мл.

Кроме того, данная концентрация RBTZ169HCl оказывала негативное влияние на рост 14 штаммов, приводя к задержке начала роста культуры по сравнению с контролем без препарата более 3 сут, из них у 8 штаммов срок задержки начала роста культуры составлял более 9 сут, т. е. подавление роста культуры в присутствии тестируемого соединения в концентрации 0,012 мкг/мл составило более 99%.

Инкубация МБТ с RBTZ169HCl в концентрации 0,037 мкг/мл приводила к полному подавлению роста 15/20 штаммов (7 ВИЧ+ и 8 ВИЧ-), являясь минимальной бактерицидной для 12 штаммов из них (4 ВИЧ+ и 8 ВИЧ-). Для 3 оставшихся штаммов с МИК(100) 0,037 мкг/мл был показан частичный бактерицидный эффект данной концентрации, что выражалось в задержке начала роста пересеянной

Таблица 2. Бактериостатическая активность RBTZ169HCl в отношении клинических штаммов МБТ с ШЛУ**Table 2. Bacteriostatic action of RBTZ169HCl in respect of clinical strains of *M. tuberculosis* with XDR**

ВИЧ-статус	Штамм №	Начало роста культуры, дни (среднее ± стандартное отклонение)								
		Без препарата	в присутствии RBTZ169HCl (мкг/мл)				в присутствии контролей			
			0,004	0,012	0,037	0,111	INH, 0,1 мкг/мл	RIF, 1 мкг/мл	LFX, 1,5 мкг/мл	АМК, 1 мкг/мл
ВИЧ+	1	7,24 ± 0,21	7,19 ± 0,21	10,37 ± 0,14	нет	нет	7,33 ± 0,23	7,53 ± 0,28	7,37 ± 0,11	7,79 ± 0,11
	25	5,94 ± 0,19	6,17 ± 0,22	13,74 ± 0,38	33,40 ± 2,61	нет	6,11 ± 0,05	6,01 ± 0,02	6,81 ± 0,72	6,76 ± 0,06
	26	6,18 ± 0,09	6,12 ± 0,14	9,96 ± 0,29	26,85 ± 5,83	нет	5,99 ± 0,10	6,37 ± 0,11	5,99 ± 0,09	6,42 ± 0,04
	59	5,28 ± 0,12	5,28 ± 0,06	31,19 ± 0,50*	нет	нет	5,28 ± 0,06	5,26 ± 0,06	6,82 ± 0,12	5,51 ± 0,02
	77	5,51 ± 0,10	5,39 ± 0,10	5,53 ± 0,30	26,67†	нет	5,51 ± 0,02	5,49 ± 0,09	5,97 ± 0,34	5,33 ± 0,11
	141	5,53 ± 0,19	5,42 ± 0,08	5,36 ± 0,09	нет	нет	5,62 ± 0,07	5,54 ± 0,11	7,74 ± 0,31	5,21 ± 0,15
	152	5,39 ± 0,10	6,17 ± 0,55	17,17 ± 3,18*	нет	нет	5,40 ± 0,17	5,51 ± 0,13	5,69 ± 0,05	6,56 ± 0,35
	155	4,90 ± 0,09	5,06 ± 0,21	6,40 ± 0,50	нет	нет	4,94 ± 0,09	4,90 ± 0,02	5,01 ± 0,05	5,01 ± 0,02
	210	4,76 ± 0,09	5,56 ± 0,40	21,81 ± 12,08	нет	нет	4,99 ± 0,09	4,89 ± 0,05	6,04 ± 0,49	5,36 ± 0,21
	212	4,97 ± 0,10	5,03 ± 0,12	9,18 ± 1,11	нет	нет	5,17 ± 0,04	5,10 ± 0,09	5,54 ± 0,04	4,88 ± 0,07
ВИЧ-	27	5,10 ± 0,13	11,60 ± 0,54	нет	нет	нет	5,26 ± 0,05	5,38 ± 0,00	6,58 ± 0,18	5,43 ± 0,02
	30	5,35 ± 0,09	5,38 ± 0,18	10,03 ± 0,28	нет	нет	5,42 ± 0,11	5,46 ± 0,07	6,32 ± 0,10	6,82 ± 0,15
	46	5,74 ± 0,16	6,67 ± 0,22	20,17 ± 0,93	нет	нет	5,72 ± 0,05	5,64 ± 0,05	7,08 ± 1,15	6,67 ± 0,08
	58	5,89 ± 0,13	9,96 ± 1,66	No	нет	нет	5,81 ± 0,05	6,06 ± 0,13	7,11 ± 0,48	6,29 ± 0,04
	81	5,69 ± 0,13	5,75 ± 0,23	25,26 ± 6,56	нет	нет	5,83 ± 0,14	5,99 ± 0,09	6,81 ± 0,21	6,53 ± 0,06
	138	4,67 ± 0,04	4,76 ± 0,23	11,40 ± 1,40	нет	нет	4,65 ± 0,17	4,75 ± 0,00	6,32 ± 0,17	7,06 ± 0,02
	196	6,18 ± 0,34	10,90 ± 0,58	34,63†	нет	нет	6,11 ± 0,06	5,93 ± 0,06	7,76 ± 0,17	6,85 ± 0,09
	199	6,32 ± 0,06	6,43 ± 0,17	8,76 ± 0,32	нет	нет	6,35 ± 0,17	6,35 ± 0,09	6,94 ± 0,10	7,18 ± 0,06
	202	6,36 ± 0,02	7,56 ± 0,71	29,32 ± 7,34	нет	нет	6,32 ± 0,10	6,39 ± 0,06	7,04 ± 0,00	6,69 ± 0,09
	284	4,86 ± 0,13	4,89 ± 0,10	19,53 ± 2,19	нет	нет	4,86 ± 0,05	4,78 ± 0,02	5,33 ± 0,11	5,57 ± 0,31

Примечание: параметры роста *M. tuberculosis* в присутствии критических концентраций контрольных препаратов не отличались от отрицательного контроля; * – рост культуры отмечен только в двух образцах из трех; † – рост культуры отмечен только в одном образце из трех.

культуры по сравнению с исходным контролем без препарата.

Для 3 культур, выделенных от больных с ВИЧ-инфекцией (№ 25, 26 и 77), при определении бактериостатической активности показано негативное влияние RBTZ169HCl в концентрации 0,037 мкг/мл на рост культуры, приводящее к подавлению роста культуры более 99% (задержка начала роста культуры колебалась от 20,67 до 27,46 сут). В отношении этих культур МИК(100) и МБК(100) RBTZ169HCl была одинакова и составила 0,111 мкг/мл.

Суммарное влияние тестируемых концентраций RBTZ169HCl на клинические штаммы МБТ с ШЛУ представлено в табл. 4.

Следовательно, было показано, что МИК(100) RBTZ169HCl в отношении большинства (15/20)

тестируемых штаммов МБТ с ШЛУ составила 0,037 мкг/мл, причем в этой концентрации RBTZ169HCl полностью подавлял рост всех культур, выделенных от больных с отрицательным ВИЧ-статусом, и 7 культур от больных с ВИЧ-инфекцией. Следует отметить, что RBTZ169HCl в концентрации 0,037 мкг/мл во всех случаях приводил к 99% ингибиции роста культуры.

МБК(100) RBTZ169HCl в отношении более половины (12/20) тестируемых штаммов МБТ с ШЛУ составила также 0,037 мкг/мл. Однако при анализе по категориям больных, от которых были выделены культуры, показано, что RBTZ169HCl в концентрации 0,037 мкг/мл обладал бактерицидным действием в отношении всех штаммов, полученных от ВИЧ-негативных больных, и лишь для 4/10

Таблица 3. Бактерицидная активность PBTZ169HCl в отношении клинических штаммов МБТ с ШЛУ
Table 3. Bactericidal action of PBTZ169HCl in respect of clinical strains of *M. tuberculosis* with XDR

ВИЧ-статус	Штамм №	Начало роста пересеянной культуры в свежей среде после 42-дневной инкубации с PBTZ169HCl (дни)								
		PBTZ169HCl 0,012 мкг/мл			PBTZ169HCl 0,037 мкг/мл			PBTZ169HCl 0,111 мкг/мл		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
ВИЧ+	1	–	–	–	22,16	14,79	12,37	Нет роста		
	25	–	–	–	–	–	–	Нет роста		
	26	–	–	–	–	–	–	Нет роста		
	59	4,71	–	–	Нет роста			Нет роста		
	77	–	–	–	33,29	Нет роста	–	Нет роста		
	141	–	–	–	12,95	10,83	11,16	Нет роста		
	152	9,21	–	–	Нет роста			Нет роста		
	155	–	–	–	19,71	Нет роста		Нет роста		
	210	–	–	–	Нет роста			Нет роста		
	212	–	–	–	Нет роста			Нет роста		
ВИЧ-	27	Нет роста			Нет роста			Нет роста		
	30	–	–	–	Нет роста			Нет роста		
	46	–	–	–	Нет роста			Нет роста		
	58	Нет роста			Нет роста			Нет роста		
	81	–	–	–	Нет роста			Нет роста		
	138	–	–	–	Нет роста			Нет роста		
	196	30,63	Нет роста	–	Нет роста			Нет роста		
	199	–	–	–	Нет роста			Нет роста		
	202	–	–	–	Нет роста			Нет роста		
	284	–	–	–	Нет роста			Нет роста		

Примечание: «–» не были протестированы по причине роста в эксперименте по определению бактериостатической активности

Таблица 4. Влияние тестируемых концентраций PBTZ169HCl на рост *in vitro* клинических штаммов МБТ с ШЛУ
Table 4. Action of tested concentrations of PBTZ169HCl on *in vitro* growth of clinical strains of *M. tuberculosis* with XDR

Концентрация PBTZ169HCl (мкг/мл)	Число штаммов из 20 (ВИЧ+/ВИЧ-)			
	Ингибция роста в присутствии PBTZ169HCl (бактериостатическая активность)		Ингибция роста после инкубации с PBTZ169HCl (бактерицидная активность)	
	100%	99%	100%	99%
0,004	–	–	–	–
0,012	2 (0/2)	10 (3/7)	2 (0/2)	3 (0/3)
0,037	17 (7/10)	20 (10/10)	14 (4/10)	16 (6/10)
0,111	20 (10/10)	20 (10/10)	20 (10/10)	20 (10/10)

штаммов, полученных от ВИЧ-позитивных больных. Для большей части штаммов (6/10), выделенных от больных с ВИЧ-инфекцией, бактерицидной являлась концентрация 0,111 мкг/мл.

Закключение

Тестирование лекарственной чувствительности на жидких средах показало, что 20/20 выбранных клинических штаммов *M. tuberculosis* были устойчивы к 7-10 ПТП, в том числе 3 из них к линезолиду – препарату 3-го ряда, устойчивость к которому встречается достаточно редко по причине недавнего введения в клиническую практику в России [8]. Эти 20 штаммов МБТ с ШЛУ были использованы

для изучения специфической *in vitro* активности препарата PBTZ169HCl.
В ходе исследований *in vitro* показана высокая бактерицидная активность PBTZ169HCl на панели из 20 клинических образцов МБТ с ШЛУ, в том числе от пациентов с ВИЧ-инфекцией. Специфическое бактериостатическое и бактерицидное действие PBTZ169HCl, оцененное в самых жестких по времени условиях, было зафиксировано в отношении самых опасных штаммов – МБТ с ШЛУ, большинство из которых было устойчиво как минимум к 9 основным и резервным ПТП.
При инкубации *in vitro* с PBTZ169HCl в концентрации 0,037 мкг/мл происходило полное подавление роста всех штаммов, выделенных от ВИЧ-нега-

тивных больных и от большинства ВИЧ-позитивных. В этой же концентрации RBTZ169HCl обладал бактерицидным действием в отношении всех штаммов МБТ, выделенных от ВИЧ-негативных больных ТБ, и 4/10 штаммов, выделенных от больных ВИЧ-инфекцией. Для остальных 6/10 штаммов от ВИЧ-положительных пациентов МБК составила 0,111 мкг/мл.

На основании проведенного исследования можно заключить, что RBTZ169, гидрохлорид, в настоящее время является наиболее перспективным лекарственным кандидатом, активным в отношении штаммов МБТ, резистентным ко всем известным препаратам. Полученные данные коррелируют с результатами определения чувствительности к бензотиазинонам на штаммах из госпиталей Европы [7] и демонстрируют высокий потенциал RBTZ169HCl для клинических испытаний.

Благодарность

Авторы признательны спонсору исследования ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», которому предоставлены исключительные права от EPFL на разработку и коммерциализацию кандидата в ПТП RBTZ169, гидрохлорид, на территории стран ЕАПО, Украины, Грузии, Монголии и Узбекистана.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Глобальный отчет по туберкулезу 2015. WHO/HTM/TB/2015.22, Женева, Швейцария: WHO, 2015.
2. Годовой отчет 2015. TB Alliance. <http://www.tballiance.org/annualreport2015/xdr-tb.php>
3. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Противотуберкулезные мероприятия. Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза. (URL: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb2015.pdf>)
4. Makarov V., Manina G., Mikusova K. et al. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis // Science. – 2009. – Vol. 324(5928). – P. 801-804.
5. Matyugina E., Khandzhinskaya A., Chernousova L. et al. The synthesis and antituberculosis activity of 5'-nor carbocyclic uracil derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – Vol. 20, № 22. – P. 6680-6686.
6. Neres J., Pojer F., Molteni E. et al. Structural basis for benzothiazinone-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis* // Sci. Transl. Med. – 2012. – Vol. 4(150):150ra121/
7. Pasca M. R., Degiacomi G., Ribeiro A. L. et al. Clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in four European hospitals are uniformly susceptible to benzothiazinones // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54, № 4. – P. 1616-1618.
8. Richter E., Rusch-Gerdes S., Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – Vol. 51, № 4. – P. 1534-1536.
9. Salman H. Siddiqi. Guidelines for Second-line Drug Susceptibility Testing in MGIT Based on Published Studies. Critical Concentrations and Procedures // H. Siddiqi. Salman. – 2014. – P. 28.
10. Siddiqi S. H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960TB System. Guidelines on BACTEC MGIT 960 operation. 2006.
11. Trefzer C., Škovierová H., Buroni S. et al. Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl-β-D-ribofuranose 2-oxidase DprE1 // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 134, № 2. – P. 912-915.

REFERENCES

1. WHO, Global Tuberculosis Report 2015. WHO/HTM/TB/2013.2 [Internet] URL: WHO, 2015. (In Russ.)
2. Annual Report 2015. TB Alliance. (In Russ.) <http://www.tballiance.org/annualreport2015/xdr-tb.php>
3. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii. Protivotuberkuleznye meropriyatiya.* [Tuberculosis epidemic situation in Russia. Tuberculosis control activities]. Federal Monitoring Center of Tuberculosis Transmission Control. (Available at: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb2015.pdf>)
4. Makarov V., Manina G., Mikusova K. et al. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science*, 2009, vol. 324(5928), pp. 801-804.
5. Matyugina E., Khandzhinskaya A., Chernousova L. et al. The synthesis and antituberculosis activity of 5'-nor carbocyclic uracil derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, vol. 20, no. 22, pp. 6680-6686.
6. Neres J., Pojer F., Molteni E. et al. Structural basis for benzothiazinone-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Transl. Med.*, 2012, vol. 4(150),
7. Pasca M.R., Degiacomi G., Ribeiro A. L. et al. Clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in four European hospitals are uniformly susceptible to benzothiazinones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, vol. 54, no. 4, pp. 1616-1618.
8. Richter E., Rusch-Gerdes S., Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, vol. 51, no. 4, pp. 1534-1536.
9. Salman H. Siddiqi. Guidelines for Second-line Drug Susceptibility Testing in MGIT Based on Published Studies. Critical Concentrations and Procedures. H. Siddiqi. Salman. 2014, pp. 28.
10. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960TB System. Guidelines on BACTEC MGIT 960 operation. 2006.
11. Trefzer C., Škovierová H., Buroni S. et al. Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl-β-D-ribofuranose 2-oxidase DprE1. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, vol. 134, no. 2, pp. 912-915.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор, руководитель
отдела микробиологии.

Тел.: 8 (499) 785-90-91.

E-mail: lchernousova@mail.ru

Андреевская Софья Николаевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отдела микробиологии.

E-mail: andsofia@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отдела микробиологии.

E-mail: s_tatka@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник отдела микробиологии.

E-mail: larionova_lena@mail.ru

Андреевская Ирина Юрьевна

младший научный сотрудник отдела микробиологии.

E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

Шевкун Наталия Александровна

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»,
кандидат биологических наук, проектный менеджер
департамента по развитию проектов.
125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12,
БЦ «Линкор».
Тел.: 8 (495) 741-49-89, доб. 3871.
E-mail: nataliya.shevkun@nearmedic.ru

Поступила 11.06.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Microbiology
Department.
Phone: +7 (499) 785-90-91.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Sophya N. Andreevskaya

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Microbiological Department.
E-mail: andsofia@mail.ru

Tatyana G. Smirnova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Microbiological Department.
E-mail: s_tatka@mail.ru

Elena E. Larionova

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
of Microbiological Department.
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Irina Yu. Andrievskaya

Junior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

Natalia A. Shevkun

ООО NIARMEDIK PLUS,
Candidate of Biological Sciences, Project Manager of Project
Development Department.
Linkor Business Center, 12, Aviakonstruktora Mikoyana St.,
Moscow, 125252
Phone: +7 (495) 741-49-89 3871).
E-mail: nataliya.shevkun@nearmedic.ru

Submitted on 11.06.2016

ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ И МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОМПЛЕКСА МЕТОДОМ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

В. В. УСТИНОВА¹, Т. Г. СМЕРНОВА¹, Д. А. ВАРЛАМОВ², И. Ю. АНДРИЕВСКАЯ¹, Е. Е. ЛАРИОНОВА¹, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва

²ФГБНУ «Всероссийский НИИ сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

Цель исследования: определить дизайн праймеров и зондов, специфичных к ДНК нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), и оценить их диагностическую значимость при одновременном выявлении НТМБ и *M. tuberculosis complex* (МБТК) методом ПЦР в режиме реального времени.

Материалы и методы. Дизайн праймеров и зондов осуществляли с использованием ПО Primer 3, Primer BLAST, Ugene Uni Pro. Предварительную оценку специфичности и чувствительности выявления ДНК НТМБ проводили на культурах, принадлежащих к 18 видам НТМБ, 16 штаммам МБТК и 14 видам микроорганизмов, не относящихся к роду *Mycobacterium*. Аналитическую чувствительность оценивали на 284 культурах НТМБ, диагностическую чувствительность – на 124 образцах мокроты. Выделение ДНК проводили набором «М-Сорб-Туб-Автомат» (ЗАО «Синтол»). Культуры подвергали субкультивированию на жидкой среде Middlebrook 7H9 в системе Bactec MGIT 960. Идентификацию культур проводили с использованием стандартных микробиологических методов. Анализ ДНК, выделенной из культур, выполняли с помощью набора реагентов GenoTypeCM/AS (Hain Lifescience, Германия).

Результаты. Показаны 100%-ные специфичность и чувствительность ПЦР при работе с культурами микобактерий и 100%-ная специфичность и 69,70%-ная чувствительность при анализе диагностического материала.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактерии туберкулезного комплекса, ПЦР в режиме реального времени

DETECTION AND DIFFERENTIATION OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA AND *M. TUBERCULOSIS* COMPLEX BY REAL TIME PCR

V. V. USTINOVA¹, T. G. SMIRNOVA¹, D. A. VARLAMOV², I. YU. ANDRIEVSKAYA¹, E. E. LARIONOVA¹, L. N. CHERNOUSOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia

Goal of the study: to define the design of primers and probes specific to DNA of non-tuberculous mycobacteria and evaluate their diagnostic value in case of simultaneous detection of non-tuberculous mycobacteria and *M. tuberculosis complex* by real time PCR.

Materials and methods. Primer 3, Primer BLAST, Ugene Uni Pro were used to design primers and probes. Preliminary assessment of specificity and sensitivity of detection of non-tuberculous mycobacteria DNA was performed on cultures belonging to 18 types of non-tuberculous mycobacteria, 16 strains of *M. tuberculosis complex* and 14 types of microorganisms being none *Mycobacterium*. Analytic sensitivity was tested on 284 cultures of non-tuberculous mycobacteria and diagnostic sensitivity was tested on 124 sputum samples. The kit of M-Sorb-Tub-Avtomat (ZAO Sintol) was used for DNA isolation. Cultures were subcultured on the liquid medium of Middlebrook 7H9 in Bactec MGIT 960. Cultures were identified with the use of standard microbiological techniques. Analysis of DNA isolated from cultures was performed by the reagent kit of GenoTypeCM/AS (Hain Lifescience, Germany).

Results. 100% specificity and sensitivity of PCR was demonstrated in mycobacterial cultures and 100% specificity and 69.70% sensitivity was demonstrated in diagnostic material analysis.

Key words: non-tuberculous mycobacteria, *M. tuberculosis complex*, real time PCR

Несмотря на то что изучение нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) началось вскоре после открытия Робертом Кохом возбудителя туберкулеза, их клиническое значение долгое время недооценивалось. В настоящее время отмечают значительный рост заболеваемости микобактериозом [1, 11]. Чаще всего больные микобактериозом попадают в противотуберкулезные учреждения с подозрением на туберкулез.

Наиболее быстрыми методами, обладающими максимально возможной специфичностью и чувствительностью, позволяющими выявлять и дифференцировать НТМБ от *M. tuberculosis complex* (МБТК), на сегодняшний день являются молеку-

лярно-генетические. Однако в России не производят молекулярно-генетические тест-системы для быстрой и недорогой детекции НТМБ. Зарубежные аналоги представлены на отечественном рынке тест-системами немецкой компании Hain Lifescience, основанными на технологии Line Probe Assay [3, 4]. Наборы реагентов для выявления НТМБ на основе ПЦР в режиме реального времени создавали и ранее, однако большинство из них требовали дополнительного проведения плавления продуктов ПЦР и предполагали работу с культуральным материалом [2, 7, 9].

На данный момент существует один коммерческий набор реагентов, основанный на ПЦР в режи-

ме реального времени, для одновременного выявления МБТК и НТМБ – Seegene Anyplex MTB/NTM Real-Time Detection Assay [5]. Данный набор недоступен для использования в ряде стран (например, на территории РФ, США), что определяет актуальность разработки отечественного способа выявления НТМБ и их дифференциации от МБТК на основе ПЦР в режиме реального времени.

Цель исследования: определить дизайн праймеров и зондов, специфичных к ДНК НТМБ, и оценить их диагностическую значимость при одновременном выявлении НТМБ и МБТК методом ПЦР в режиме реального времени.

Материалы и методы

Микобактериальные штаммы

Для предварительной оценки специфичности и чувствительности ПЦР на выявление ДНК НТМБ использовали культуры НТМБ (18 видов: *M. avium*, *M. abscessus* spp. *abscessus*, *M. abscessus* spp. *chelonae*, *M. fortuitum* spp. *peregrinum*, *M. fortuitum* spp. *fortuitum*, *M. gastri*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. smegmatis*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*), МБТК (16 штаммов: 5 штаммов *M. bovis* Bovinus, 1 штамм *M. bovis* Vallee, 5 штаммов *M. bovis* BCG, 5 штаммов *M. tuberculosis*) и микроорганизмов, не относящихся к роду *Mycobacterium* (14 видов: *Achromobacter xylosoxidans*, *Bukholderia cenocepacia*, *Candida albicans*, *Corynebacterium* sp., *Gordonia polyisoprenivorans*, *Nocardia farcinica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhodococcus bronchialis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*), хранящиеся в коллекции отдела микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ». Культуры из коллекции были выделены от больных с подозрением на туберкулез, с осложнением после вакцинации BCG или подозрением на микобактериоз. Видовую принадлежность культур микобактерий определяли двумя методами: с использованием коммерческих наборов GenoTypeCM и GenoTypeAS (Hain Lifescience, Германия) и секвенированием вариабельных участков генов *16S rRNA* и *hsp65*. Видовую принадлежность микроорганизмов, не относящихся к роду *Mycobacterium*, определяли с помощью системы идентификации микроорганизмов BBL™ Crystal™ Identification Systems (Becton Dickinson, США).

Культуры НТМБ, полученные из диагностического материала

Для оценки аналитической чувствительности ПЦР были использованы культуры (284 образца), полученные из респираторного материала от больных с подозрением на туберкулез легких, присланные в ФГБНУ «ЦНИИТ» из 17 региональных противотуберкулезных учреждений для видо-

вой идентификации. Культуры были выращены на плотных питательных средах и обладали кислотоустойчивостью по результатам проведения микроскопии по Цилю – Нельсену, но не принадлежали к туберкулезному комплексу по результатам роста на селективных средах, содержащих ТСН и салицилат натрия. Все культуры подвергали субкультивированию на жидкой среде Middlebrook 7H9 в системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США), выделению ДНК и анализу на принадлежность к видам НТМБ с использованием набора реагентов Hain Lifescience GenoTypeCM/AS.

Диагностический материал

Для проверки диагностической чувствительности ПЦР был использован материал от больных с подтвержденным диагнозом микобактериоза (124 образца мокроты от 33 пациентов), направленных на обследование в ФГБНУ «ЦНИИТ». Образцы мокроты были разделены на две части каждый. Из одной части была выделена ДНК и проанализирована с помощью ПЦР, вторая часть была использована для посева и микроскопии. Микроскопию с окраской флуоресцентными красителями проводили из осадка мокроты, обработанного набором Мусореп (Becton Dickinson, США). Посев диагностического материала выполняли на жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 в системе автоматической детекции роста микобактерий Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США) согласно инструкции производителя. Полученные культуры подвергали первичной идентификации микробиологическими методами (посев, окраска мазков по Цилю – Нельсену), а также проводили иммунохроматографический тест на выявление антигена МРТ64 в культуральной среде для дифференциации с МБТК (SD MPT64TB Ag Kit, Standard Diagnostics, Корея). Культуры, определенные как НТМБ по результатам проведенных исследований, подвергались видовой идентификации с использованием коммерческих наборов GenoTypeCM/AS (Hain Lifescience, Германия).

Выделение ДНК

Выделение ДНК из культур и клинических образцов проводили на роботизированной станции для автоматического раскапывания жидкостей Tecan Freedom Evo 150/8 (Tecan, Швейцария) с использованием набора «М-Сорб-Туб-Автомат» (ЗАО «Синтол»).

Дизайн праймеров

Основой для проведения ПЦР, с согласия производителя, послужил набор реагентов «Амплитуб-РВ-Скрин» (ЗАО «Синтол», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07635 от 6 мая 2010 г.) для быстрого выявления микобактерий туберкулезного комплекса методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Регистрация ДНК МБТК в пробе с помощью этого набора осуществляется по двум каналам флуорес-

ценции – FAM и ROX, по каналу HEX регистрируют амплификацию ДНК внутреннего положительного контроля. Для регистрации амплификации ДНК НТМБ был выбран канал Cy5.

Путем сравнительного биоинформационного анализа референсных геномов НТМБ, генома *M. tuberculosis* H37Rv и родственных кислотоустойчивых бактерий (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Rhodococcus bronchialis*, *Nocardia farcinica*), представленных в базе данных NCBI, были выбраны участки микобактериального генома, дифференцирующие НТМБ от МБТК и родственных кислотоустойчивых бактерий, локализованные в генах *metH* и *tuf*. С помощью алгоритма Muscle в ПО Ugene UniPro [6] было проведено выравнивание полных нуклеотидных последовательностей генов *metH* (для *M. abscessus* spp. *abscessus*, *M. abscessus* spp. *chelonae*, *M. avium* subs. *avium*, *M. avium* sbs. *paratuberculosis*, *M. intracellulare*, *M. smegmatis*, *M. phlei*, *M. marinum*, *M. neoaurum*, *M. parascrofulaceum*, *M. simiae*) и *tuf* (для *M. gastri*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*), размещенных в базе данных GenBank, NCBI. На основе полученных выравниваний были подобраны праймеры для прямого секвенирования фрагментов генов *metH* и *tuf* в отобранных образцах НТМБ из коллекции ФГБНУ «ЦНИИТ». Секвенирование по Сэнгеру проводили с набором ABI PRISM BigDye Terminator v. 1.3 («Applied Biosystems», США) согласно инструкции производителя с разделением полученных фрагментов на генетическом анализаторе ABI Prism 3130xl (Applied Biosystems, США). Последовательности отсеквенированных участков генов *metH* и *tuf* 18 штаммов НТМБ были добавлены в выравнивания полных нуклеотидных последовательностей этих генов, выполненные на предыдущем этапе. На основе полученных выравниваний

были подобраны праймеры и Taq-Man-зонды, позволяющие проводить специфическую амплификацию консервативных участков генов *metH* и *tuf*. Подбор праймеров и зондов проводили в ПО Primer3 [8]. Оценку специфичности отобранных олигонуклеотидов проводили с использованием алгоритма PrimerBLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>). Для обеспечения возможности одновременного выявления НТМБ и МБТК в одной пробирке подобранные праймеры и зонды были адаптированы к реакционной смеси взятого за основу набора реагентов «Амплитуб-РВ-Скрин».

ПЦР в режиме реального времени

ПЦР в режиме реального времени проводили в 25 мкл раствора, содержащего 0,1 мкл мультиплексированной смеси праймеров и зондов, 6 мкл концентрированного ПЦР мастер-микса (ЗАО «Синтол») и 20 мкл микобактериальной ДНК в приборе CFX-96 (Biorad, США). Использовали следующую программу амплификации: 95°С – 15 мин, далее 45 циклов 95°С – 15 с, 63°С – 45 с с измерением сигнала флуоресценции специфических зондов.

Результаты исследования

Выявлены локусы, позволяющие дифференцировать НТМБ от МБТК и неспецифической флоры, лежащие в генах *tuf* и *metH*. Подобранные к ним праймеры и зонды, специфичные к ДНК НТМБ, в сочетании с реакционной смесью набора реагентов «Амплитуб-РВ-Скрин» позволяют проводить одновременное выявление ДНК МБТК и ДНК НТМБ в одной пробирке. Последовательности праймеров и зондов представлены в табл. 1.

Итоговые выравнивания областей посадки подобранных праймеров и зондов, лежащих в генах *tuf* и *metH*, исследованных видов НТМБ представлены на рис. 1, 2.

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов, специфичных к гену *metH*: *M. avium*, *M. abscessus* spp. *abscessus*, *M. abscessus* spp. *chelonae*, *M. fortuitum* spp. *fortuitum*, *M. fortuitum* spp. *peregrinum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. interjectum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scorfulaceum*, *M. simiae*, *M. smegmatis*, *M. szulgai* и гену *tuf*: *M. gastri*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*

Table 1. Sequences of primers and probes, specific to gene of *metH* *M. avium*, *M. abscessus* spp. *abscessus*, *M. abscessus* spp. *chelonae*, *M. fortuitum* spp. *fortuitum*, *M. fortuitum* spp. *peregrinum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. interjectum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scorfulaceum*, *M. simiae*, *M. smegmatis*, *M. szulgai* and gene of *tuf* *M. gastri*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*

Название	Последовательность 5'-3'	T отжига	Концентрация в 25 мкл ПЦР-смеси, пмоль	Область посадки
Праймеры и зонды, специфичные к участку гена <i>metH</i> (указана область посадки на геноме <i>M. smegmatis</i> str. MC2 155, NCBI Reference Sequence: NC_008596.1)				
MeSy_up1	GAGCGCACCAACATCACCG	61,6	4	4263878 – 4263896
MeSy_up2	GAGCGCACCAACATCACGG	61,6	2	4263878 – 4263896
MeSy_low	CCTCGTCCATGTTGATGTCGA	61,2	6	4263764 – 4263784
MeSy_Pb_C	Cy5-CTGATCAAGGCCGAGGACTACGACACC-BHQ2	72,7	2,5	4263879 – 4263905
MeSy_Pb_T	Cy5-CTGATCAAGGCCGAGGATTACGACACC-BHQ2	71,5	2,5	4263831 – 4263857
Праймеры и зонды, специфичные к участку гена <i>tuf</i> (указана область посадки на геноме <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv, NCBI Reference Sequence: NC_000962.3)				
Tuf_up	ACCGACAAGCCGTTCTCTG	58,4	5	785442-785459
Tuf_low1	CGATCTCGACCTCCTCGTTG	62,5	5	785559-785540
Tuf_low2	TGGTGCTGGTCGGCTTGAT	59,5	6	785585-785562
Tuf_Pb_1up	Cy5-ATCGAAGACGTGTTCCACATCACCG-BHQ2	67,4	2,5	785466-785490
Tuf_Pb_2up	Cy5-TCTTCACGATCACCGGCCGCG-BHQ2	64,4	2,5	785476-785495

Оценку эффективности работы праймеров, специфичных к ДНК НТМБ, в присутствии остальных компонентов смеси набора реагентов «Амплитуб-РВ-Скрин» проводили на сериях из 6 последовательных разведений ДНК *M. avium*, *M. kansasii*, *M. malmoense* и *M. xenopi*, выделенных из музейных культур ФГБНУ «ЦНИИТ» (табл. 1),

содержавших 10^5 ; 10^4 ; 10^3 ; 10^2 ; 20 и 10 геном-эквивалентов (г-э). Для анализа были выбраны эти виды НТМБ, так как они несут 4 основных генотипа по результатам выравнивания нуклеотидных последовательностей участков генов *metH* и *tuf* в местах посадки праймеров (рис. 1, 2). Коэффициент детерминации (R^2) для всех исследованных реак-

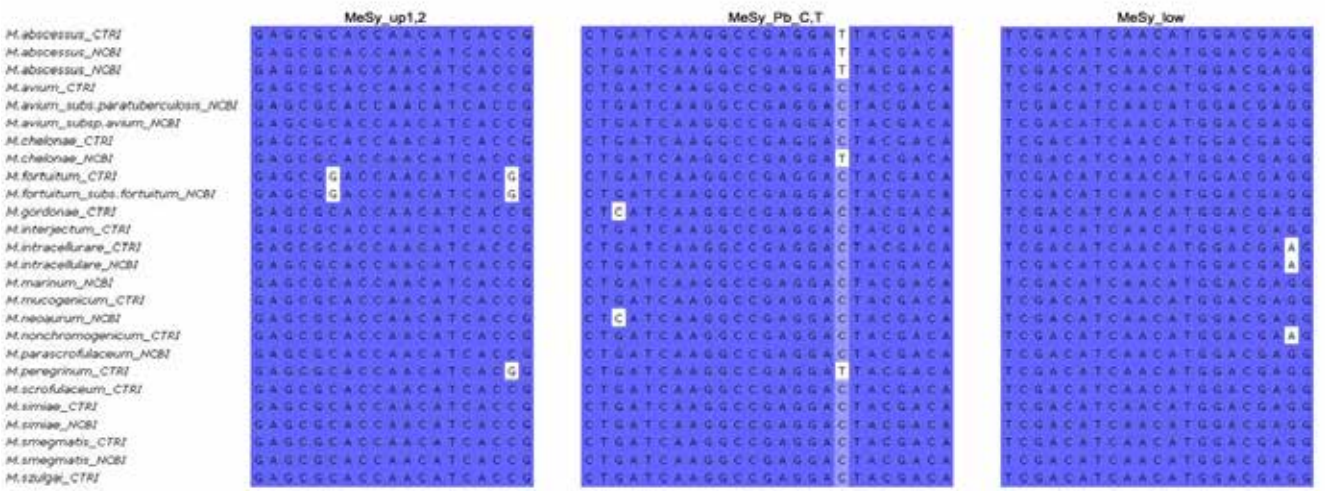


Рис. 1. Выравнивание областей посадки праймеров и зондов, специфичных к участку гена *metH*
Fig. 1. Annealing of binding sites of primers and probes specific to the part of *metH* gene.

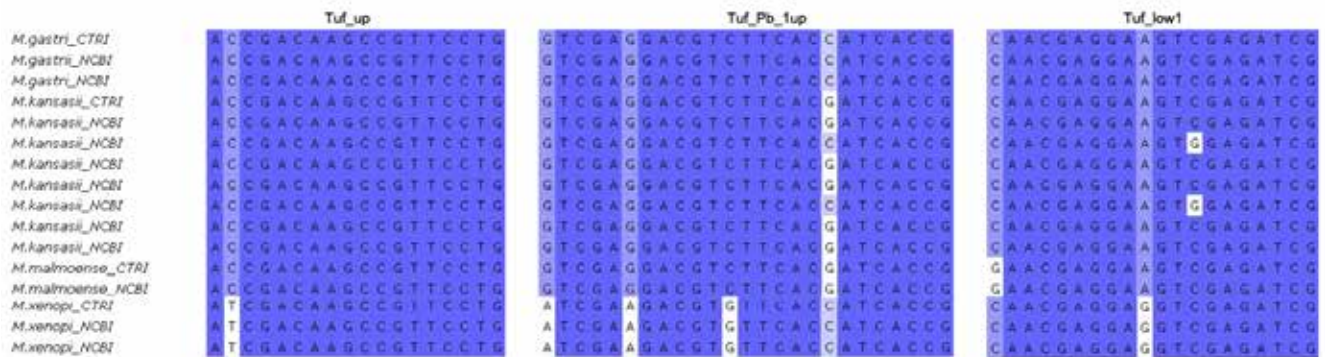


Рис. 2а. Выравнивание областей посадки праймеров и зондов, специфичных к участкам гена *tuf* *M. kansasii*, *M. gastri*, *M. xenopi*
Fig. 2a. Annealing of binding sites of primers and probes specific to the part of *metH* gene of *M. kansasii*, *M. gastri*, *M. xenopi*

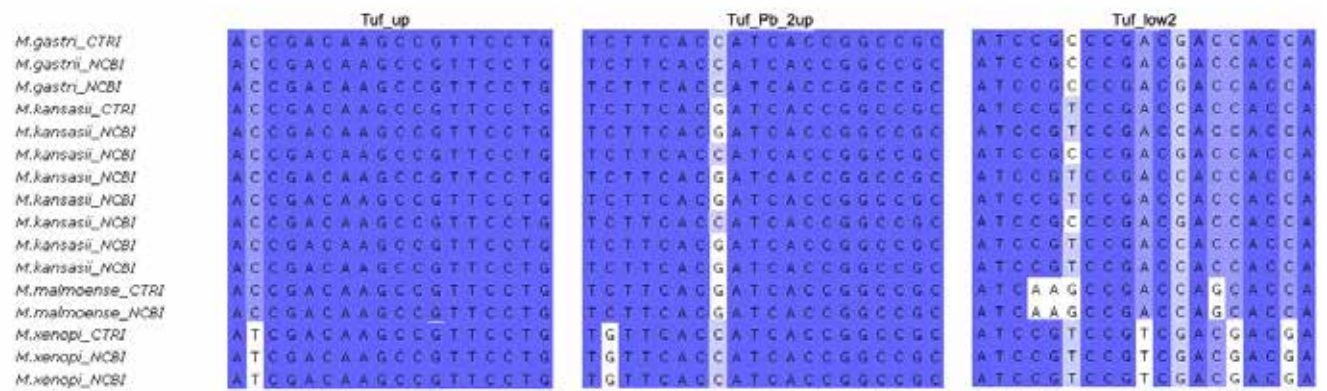


Рис. 2б. Выравнивание областей посадки праймеров и зондов, специфичных к участкам гена *tuf* *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. gastri*
Fig. 2b. Annealing of binding sites of primers and probes specific to the part of *metH* gene of *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. gastri*

ций составил 0,997-0,998, при рекомендованном для эффективной работы ПЦР-систем значении $R^2 > 0,980$ [10], эффективности реакций составили 98,8-103,5%, а разница значений пороговых циклов по каналу Cy5 при разведении образцов ДНК в 10 раз от -3,241 до -3,351.

Для оценки взаимного влияния амплификации специфических участков геномов НТМБ и МБТК проводили амплификацию образцов ДНК НТМБ и МБТК в одной пробирке с реакционной смесью модифицированной нами ПЦР-системы. ДНК каждого из четырех видов НТМБ (*M. avium*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*) добавляли в пробирку с реакционной смесью одновременно с ДНК *M. tuberculosis* H37Rv в следующих количествах и соотношениях (в геном-эквивалентах): $10^6:10^6$; $10^3:10^6$; $10^2:10^6$; $10^6:10$ соответственно. Те же количества ДНК каждого из четырех видов НТМБ и *M. tuberculosis* H37Rv добавляли в реакционную смесь модифицированной нами ПЦР-системы по отдельности. Амплификацию проводили в двух повторах. Разница средних пороговых циклов амплификации ΔCt (каналы FAM, ROX, Cy5) для смешанных образцов и образцов ДНК МБТ и 4 видов НТМБ представлена в табл. 2. Разницу пороговых циклов определяли по формуле $\Delta Ct = Ct (НТМБ+МБТ) - Ct (МБ)$, где НТМБ + МБТ – смешанная проба, МБ – проба, в которую ДНК НТМБ или МБТ добавляли отдельно друг от друга. Добавление в реакционную смесь праймеров и зондов, специфичных для НТМБ, не повлияло на работу праймеров, специфичных для МБТ. В образцах со всеми исследованными вариантами смеси ДНК МБТ и НТМБ пороговые циклы по каналам

FAM и ROX не отличались от пороговых циклов по этим же каналам для образцов, содержащих только ДНК МБТ (табл. 2).

Для всех смешанных образцов, содержащих ДНК НТМБ и МБТ, были получены положительные результаты по каналу Cy5 (НТМБ). Однако эффективность работы праймеров, специфичных для НТМБ, для смешанных образцов была ниже, чем для образцов, содержащих только ДНК НТМБ. Пороговые циклы амплификации по каналу Cy5 смешанных проб, содержащих максимальное количество ДНК МБТ, и проб, содержащих только ДНК НТМБ, отличались для разных генотипов НТМБ. Для всех видов НТМБ кроме *M. malmoense* ΔCt была наибольшей для образцов, содержащих малое количество ДНК НТМБ (10^2 - 10^3 г-э) и большое количество ДНК МБТ (10^6 г-э) (табл. 2). Для *M. malmoense* добавление ДНК МБТ в образцы не повлияло на амплификацию по каналу Cy5 (табл. 3), что объясняется, по-видимому, большей специфичностью реакции амплификации ДНК *M. malmoense* по сравнению с НТМБ, обладающими другими генотипами, обуславливаемой обратным праймером, уникальным для этого вида (табл. 1).

Таким образом, показана возможность выявления как минимум 10^2 г-э ДНК НТМБ в условиях высокого содержания в той же амплификационной пробе ДНК МБТ (рис. 3).

Результаты исследования ПЦР на 18 культурах НТМБ, 5 культурах *M. tuberculosis*, 5 культурах *M. bovis* BCG и 6 культурах *M. bovis* Bovinus из музея ФГБНУ «ЦНИИТ» показали возможность выявления с ее помощью 18 видов НТМБ, а также видов, принадлежащих МБТК. Результаты, полученные на 14 культурах неспецифической микрофлоры,

Таблица 2. Взаимное влияние реакций амплификации фрагментов генома НТМБ и МБТ

Table 2. Cross-action of amplification reaction of genome fragments of non-tuberculous mycobacteria and *M. tuberculosis* complex

Количество геном-эквивалентов в одной реакции			Результаты ПЦР		
			$\Delta Ct, Cy5$ (НТМБ)	ΔCt , FAM (МБТ)	ΔCt , ROX (МБТ)
НТМБ		МБТ	Среднее	Среднее	Среднее
<i>M. avium</i>	10^6	10	0,09	0,33	-0,4
	10^6	10^6	1,33	0,28	0,9
	10^3	10^6	1,2	0,15	0,15
	10^2	10^6	1,7	0,1	0,46
<i>M. kansasii</i>	10^6	10	-0,12	-0,2	-0,4
	10^6	10^6	1,77	0,05	0,98
	10^3	10^6	1,38	0,14	0,09
	10^2	10^6	1,6	0,19	0,15
<i>M. malmoense</i>	10^6	10	0,31	0,7	0
	10^6	10^6	0,15	-0,09	0,9
	10^3	10^6	0,4	0,06	0
	10^2	10^6	-0,2	0,15	0,2
<i>M. xenopi</i>	10^6	10	-0,1	0,6	-0,6
	10^6	10^6	1,36	0,14	1,1
	10^3	10^6	2	0,06	0,1
	10^2	10^6	1,9	0,2	0,1

Таблица 3. Результаты выявления ДНК МБТК/НТМБ в диагностическом материале, полученном от больных микобактериозом

Всего больных	Число больных Вастес+ (НТМБ), абс. %	Число больных с ПЦР+ (ДНК НТМБ), абс. %	Число больных люм+, абс. %
33	33; 100	23; 69,70	22; 66,67
Всего образцов	Число образцов Вастес+ (НТМБ), абс. %	Число образцов ПЦР+ (ДНК НТМБ), абс. %	Число образцов люм+, абс. %
125	125; 100	57; 45,60	54; 43,20

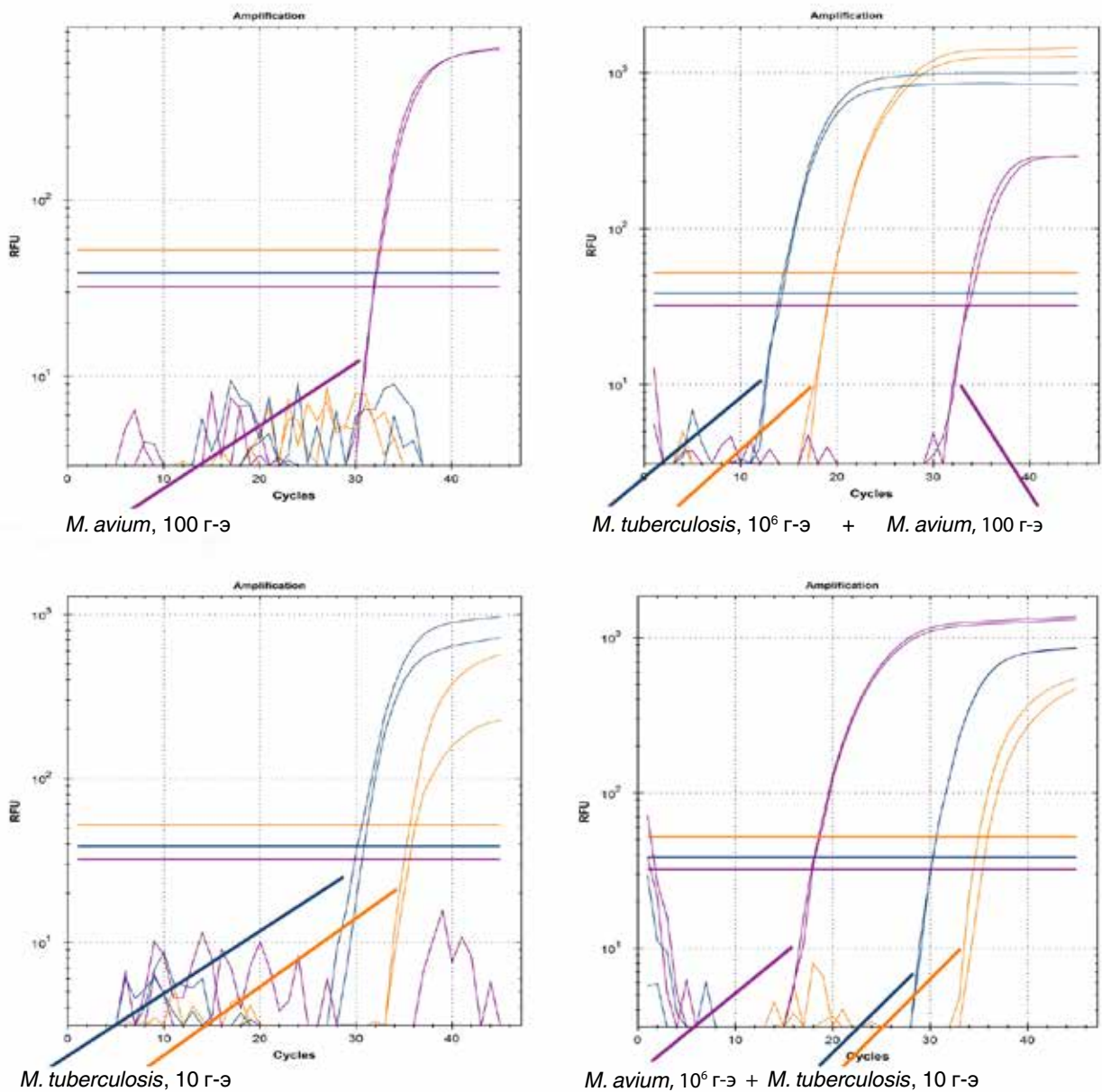


Рис. 3. Взаимное влияние амплификации специфических участков геномов НТМБ и МБТ на примере *M. avium* и *M. tuberculosis*

Fig. 3. Cross-action of amplification of specific parts of genome of non-tuberculous mycobacteria and *M. tuberculosis* complex using the example of *M. avium* and *M. tuberculosis*

показали 100%-ную специфичность к ДНК НТМБ и МБТК.
Аналитическую чувствительность оценивали на 284 культурах НТМБ, полученных из респираторного

материала от больных из 17 регионов РФ с подозрением на туберкулез легких. По результатам видовой идентификации наборами реагентов Genotype CM/AS (Hain Lifescience, Германия)

ЛИТЕРАТУРА

культуры принадлежали к 11 видам НТМБ. ПЦР для одновременного выявления ДНК МБТК/НТМБ показала 100%-ную чувствительность и выявила ДНК НТМБ в культурах, содержащих *M. avium* (107 культур), *M. intracellulare* (38 культур), *M. gordonae* (54 культуры), *M. kansasii* (23 культуры), *M. xenopi* (14 культур), *M. mageritensis* (1 культура), *M. scrofulaceum* (1 культура), *M. peregrinum* (2 культуры), *M. fortuitum* (25 культур), *M. abscessus* (10 культур), *M. chelonae* (8 культур). Один образец, содержащий смесь *M. tuberculosis* и *M. avium*, был положительным и по каналу FAM (МБТК), и по каналу Cy5 (НТМБ).

Результаты исследования ПЦР на выявление ДНК МБТК/НТМБ на 124 образцах мокроты, полученной от 33 больных с диагнозом микобактериоза, в сравнении с результатами люминесцентной микроскопии, проведенной для тех же образцов, представлены в табл. 3. Все 124 образца мокроты от 33 больных микобактериозом дали рост НТМБ на жидкой питательной среде в системе Bactec MGIT 960. Однако при выявлении НТМБ непосредственно в мокроте методом ПЦР в режиме реального времени была показана меньшая диагностическая чувствительность, чем ожидалось. ДНК НТМБ была выявлена в 57 образцах из 124 (45,96%), у 23 больных из 33 (69,70%) с верифицированным диагнозом микобактериоза (табл. 3). Результаты люминесцентной микроскопии этого же материала выявили 54 положительных образца из 124 (43,55%) у 22 больных из 33 (66,67%). Таким образом, чувствительность ПЦР при исследовании диагностического материала была сопоставима с чувствительностью люминесцентной микроскопии, хотя эффективность ПЦР на ДНК НТМБ приближалась к 100%, что может быть обусловлено неспецифической активностью праймеров, специфичных к ДНК НТМБ на ДНК других микроорганизмов, содержащихся в диагностических образцах от больных.

Заключение

В результате исследования показана возможность одновременного выявления МБТК и НТМБ в одной пробирке как из культур, так и из диагностического материала, методом ПЦР в режиме реального времени. Подобранные праймеры и зонды позволяют выявлять ДНК 18 видов НТМБ (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. gastri*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. smegmatis*, *M. avium*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. mageritensis*, *M. nonchromogenicum*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*). Результаты показали 100%-ную специфичность и чувствительность ПЦР при работе с культурами микобактерий, а также 100%-ную специфичность и 69,70%-ную чувствительность при анализе диагностического материала, содержащего НТМБ.

1. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – 224 с.
2. Hong Y. J., Chung Y. H., Kim T. S. et al. Usefulness of three-channel multiplex real-time PCR and melting curve analysis for simultaneous detection and identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49. – P. 3963-3966.
3. Lara-Oya A., Mendoza-Lopez P., Rodriguez-Granger J. et al. Evaluation of the Speed-oligo Direct *Mycobacterium tuberculosis* assay for molecular detection of Mycobacteria in clinical respiratory specimens // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51. – P. 77-82.
4. Luna F.F.-A., Ruiz P., Gutierrez J., Casal M. Evaluation of the GenoType Mycobacteria direct assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and four atypical mycobacterial species in clinical samples // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 3025-3027.
5. Michael D. Perry, P. Lewis White, Michael Ruddy. Potential for use of the seegene anyplex MTB/NTM real-time detection assay in a Regional Reference Laboratory // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52, № 5. – P. 1708-1710.
6. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., the UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit // Bioinformatics. – 2012. – Vol. 28. – P. 1166-1167.
7. Richardson E. T., Samson D., Banaei N. Rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous Mycobacteria by Multiplex, Real-Time PCR // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 1497-1502.
8. Rozen S., Skaletsky H. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers // Methods Mol. Biol. – 2000. – Vol. 132. – P. 365-386.
9. Shrestha N. K., Tuohy M. J., Hall G. S. et al. Detection and differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous mycobacterial isolates by Real-Time PCR // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 5121-5126.
10. Taylor S., Wakem M., Dijkman G. et al. A practical approach to RT-qPCR-Publishingdata that conform to the MIQE guidelines // Methods. – 2010. – Vol. 50. – P. S1-S5. doi: 10.1016/j.jymeth.2010.01.005 PMID: 20215014
11. Thomson R M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1576-1583.

REFERENCES

1. Otten T.F., Vasiliev A.V. *Mikobakterioz*. [Mycobacteriosis.] St. Petersburg, Meditsinskaya Pressa Publ., 2005, 224 p.
2. Hong Y.J., Chung Y.H., Kim T.S. et al. Usefulness of three-channel multiplex real-time PCR and melting curve analysis for simultaneous detection and identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, pp. 3963-3966.
3. Lara-Oya A., Mendoza-Lopez P., Rodriguez-Granger J. et al. Evaluation of the Speed-oligo Direct *Mycobacterium tuberculosis* assay for molecular detection of Mycobacteria in clinical respiratory specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, pp. 77-82.
4. Luna F.F.-A., Ruiz P., Gutierrez J., Casal M. Evaluation of the GenoType Mycobacteria direct assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and four atypical mycobacterial species in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, pp. 3025-3027.
5. Michael D. Perry, P. Lewis White, Michael Ruddy. Potential for use of the seegene anyplex MTB/NTM real-time detection assay in a Regional Reference Laboratory. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 1708-1710.
6. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., the UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, pp. 1166-1167.
7. Richardson E.T., Samson D., Banaei N. Rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous Mycobacteria by Multiplex, Real-Time PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, pp. 1497-1502.
8. Rozen S., Skaletsky H. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. *Methods Mol. Biol.*, 2000, vol. 132, pp. 365-386.
9. Shrestha N.K., Tuohy M.J., Hall G.S. et al. Detection and differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous mycobacterial isolates by Real-Time PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, pp. 5121-5126.
10. Taylor S., Wakem M., Dijkman G. et al. A practical approach to RT-qPCR-Publishingdata that conform to the MIQE guidelines. *Methods*, 2010, vol. 50, pp. S1-S5. doi: 10.1016/j.jymeth.2010.01.005 PMID: 20215014
11. Thomson R.M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, no. 10, pp. 1576-1583.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Устинова Вера Витальевна

младший научный сотрудник, отдел микробиологии.
E-mail: ustinoville@gmail.com

Смирнова Татьяна Геннадьевна

старший научный сотрудник, отдел микробиологии.
s_tatka@mail.ru

Андриевская Ирина Юрьевна

младший научный сотрудник, отдел микробиологии.
E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна

старший научный сотрудник, отдел микробиологии.
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна

ведущий научный сотрудник, заведующая отделом
микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Варламов Дмитрий Александрович

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский
институт сельскохозяйственной биотехнологии»,
Научный сотрудник.
127550, Москва, ул. Тимирязевская, д. 42.
Тел.: 8 (495) 984-69-93.
E-mail: dvarl@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Vera V. Ustinova

Junior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: ustinoville@gmail.com

Tatyana G. Smirnova

Senior Researcher of Microbiological Department.
s_tatka@mail.ru

Irina Yu. Andrievskaya

Junior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

Elena E. Larionova

Senior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Larisa N. Chernousova

Leading Researcher, Head of Microbiological Department.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Dmitry A. Varlamov

All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology.
Researcher.
42, Timiryazevskaya St., Moscow, 127550.
Phone: +7 (495) 984-69-93.
E-mail: dvarl@mail.ru

Submitted on 17.06.2016

Поступила 17.06.2016

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КАВЕРНОЗНЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

И. П. СОЛОВЬЕВА, Я. В. ЛАЗАРЕВА, Ю. С. БЕРЕЗОВСКИЙ

НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

УКБ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Важная в клиническом аспекте кавернозная форма туберкулеза представлена с учетом патогенеза, морфогенеза, структуры стенки каверны как острая пневмониогенная каверна, бронхогенная каверна, каверна из очага с предсуществовавшей капсулой, без выраженного фиброза, с перифокальными изменениями и без них, с очагами отсева и без них.

Констатация многолетней некорректности официальных статистических показателей, полученных с использованием ныне действующей клинической классификации ТБ (МКБ-10), объясняет рост распространенности туберкулеза и указывает как на необходимость переработки классификации туберкулеза, так и на безотлагательность выработки комплекса противотуберкулезных мероприятий, адекватного современной неблагоприятной эпидемической ситуации.

Ключевые слова: каверна, терминологические особенности.

CLINICAL CLASSIFICATION OF TUBERCULOSIS WHEN ASSESSING THE PREVALENCE OF CAVERNOUS FORMS OF THE DISEASE

I. P. SOLOVIEVA, YA. V. LAZAREVA, YU. S. BEREZOVSKIY

Research Institute of Phthisiopulmonology of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

University Clinical Hospital of Phthisiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Cavernous form of tuberculosis being important in its clinical aspects is presented with the reference to pathogenesis, morphogenesis, structure of cavity wall as acute pneumoniogenic cavity, bronchogenic cavity, cavity from the focus with pre-existing capsule, without expressed fibrosis, with perifocal changes and without them, with semination foci and without them.

The statement of the long-lasting impropriety of official statistic rates received through current clinical classification of tuberculosis (ICD-10) explains the increase of tuberculosis prevalence and raises the need to review the classification of tuberculosis and points at the urgency of tuberculosis control actions adequate for current unfavorable epidemic situation.

Key words: cavity, specific terms.

В оценке тяжести клинического течения и патогенеза туберкулеза (ТБ) легких исторически особое внимание неизменно уделялось нарушению тканевой архитектоники с последующим формированием полости (cavum), обозначаемой как каверна [1, 2, 4-8, 10] и знаменующей собой качественно новый – неблагоприятный этап (клинико-анатомическую форму) развития заболевания. При характеристике полостных изменений общепринятым было деление каверн по срокам формирования, патогенезу, структурным особенностям стенки [1-4, 7, 8]. По срокам появления различали каверны острые (пневмониогенные, из очага с предсуществовавшей капсулой, бронхоэктатические из пораженного ТБ бронха) и хронические (фиброзно-кавернозный ТБ) с широким спектром перикавитарных изменений [1-3, 7, 8]. Особо отмечалось, что появление деструкции – образование острой или хронической каверны, может быть вариантом прогрессирования любой предшествующей клинико-анатомической формы легочного ТБ [1, 7, 8].

На современном уровне исследования с применением компьютерной томографии (КТ) возможность тканевой трактовки изображения макси-

мально приближена к морфологическому субстрату. В клинической практике реально оценивать каверну с позиций, соответствующих ее патолого-анатомическим особенностям. Легочная каверна при КТ-исследовании имеет характерную картину воздушной полости и не требует дополнительных скиалогических признаков. В соответствии с патоморфологическим подходом туберкулезная полость во всех случаях должна рассматриваться как каверна. Морфологически каверны при всех формах ТБ оцениваются по величине как малые – до 2 см в диаметре, средние – 2-4 см, крупные – от 4 см в диаметре. Минимальный доступный для визуализации при КТ-исследовании размер полостей составляет 2-3 см, что морфологически соответствует малым кавернам. Как морфологически, так и рентгенологически каверной называют полость, образованную в результате гнойного расплавления творожисто-некротических масс, каких бы размеров она не была. Как рентгенологически, так и морфологически каверна обнаруживается в начале поступления расплавленных некротических масс в бронх, что клинически проявляется активным бактериовыделением.

До опорожнения в дренажные бронхи зоны распада некротических масс в структуре пневмонических и очаговых изменений дифференцируются при КТ-исследовании визуально и на основании денситометрических характеристик.

По морфологическим данным в этот период каверна фактически сформировалась. Рентгенологически возможно трактовать такие изменения, как преддеструктивный, самый ранний этап образования острой каверны при любой предшествующей форме ТБ (рис. 1).



Рис. 1. КТ. Преддеструктивный этап образования острой каверны. Обширная зона пониженной плотности в туберкулеме – область некротизации. КТ-исследования проводили на 64-срезовом томографе SCENARIA фирмы HITACHI с применением программы трехмерного бронхиального анализа

Fig. 1. CT. Pre-destructive stage of the acute cavity formation. Extensive area with lower density in tuberculoma – necrotic area. CT was performed by 64-slice tomographic scanner of SCENARIA by HITACHI with the use of the software for 3D bronchial analysis

Морфологически [8] и при КТ-исследовании [3] с учетом структуры стенок выделяем острые пневмониогенные каверны при инфильтративном ТБ или казеозной пневмонии, их внутренняя поверхность представлена казеозными массами, а наружная – пневмонически измененной легочной тканью (рис. 2, 3), острые каверны могут формироваться в разновеликих очагах инкапсулированного казеоза и в конгломератах очагов (рис. 4, 5). Каверна с полностью сформированной соединительнотканной стенкой, перикавернозной инфильтрацией, с очагами отсева, изменениями дренажных бронхов соответствует кавернозной форме ТБ в фазе инфильтрации и обсеменения (рис. 6). Такая форма и фаза кавернозного ТБ не нашли отражения в используемой классификации, вместо этого приме-

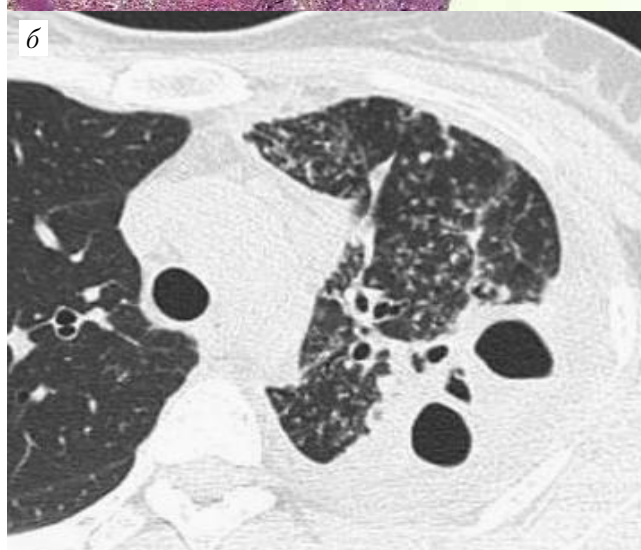
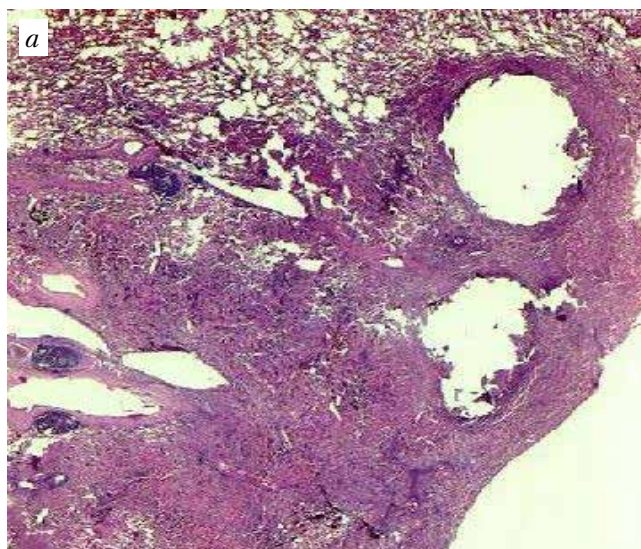


Рис. 2 а, б. Острые пневмониогенные каверны из инфильтративного туберкулеза верхней доли левого легкого: а – гистотопограмма, б – КТ

Fig. 2 a, b. Acute pneumoniogenic cavities from infiltrate tuberculosis of the upper part of the left lung: a – histotopogram, b – CT

няется термин «фаза распада» в характеристике очаговых и инфильтративных процессов, что не отражает истинные морфологические и рентгенологические изменения и приводит к неверной оценке эпидемического статуса пациента. В принятой классификации (приказ МЗ № 109 от 2003 г.) кавернозная форма ТБ расценивается как тонкостенная фиброзная полость в легочной ткани, очищенная от казеоза, без перикавитарных изменений, что не отражает последовательность перехода одной формы ТБ в другую. Таким образом, проявлений к прогрессированию и активности туберкулезного воспаления указанная форма как бы не предполагает. Согласно необоснованно укоренившимся нынешним представлениям современных фтизиатров, кавернозный ТБ легких стоит между фазой распада (началом деструктивного процесса) той или иной формы ТБ, и фиброзно-кавернозным ТБ (исход деструктивного процесса).

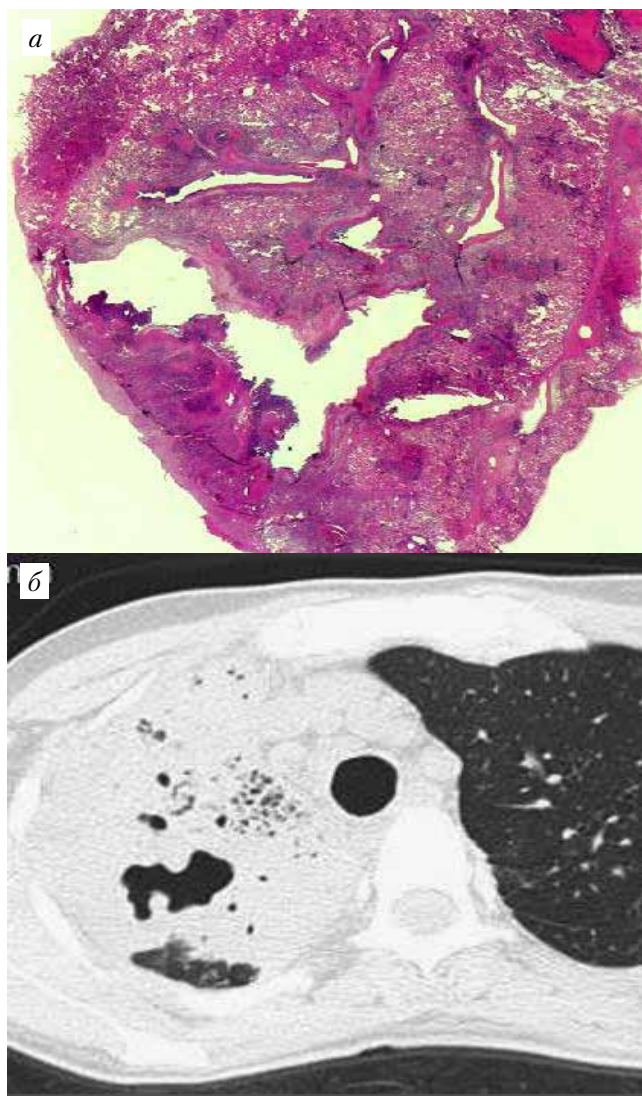


Рис. 3 а, б. Острая пневмониогенная каверна из казеозной пневмонии верхней доли правого легкого: а – гистотопограмма, б – КТ

Fig. 3 a, b. Acute pneumoniogenic cavity from caseous pneumonia in the upper part of the right lung: a – histotopogram, b – CT

Толщина стенки сформированной каверны определяется толщиной казеозного слоя. Каверна из бронха или бронхоэктаза, вовлеченных в туберкулезный процесс, расценивается как казеозный бронхоэктаз или бронхоэктатическая каверна и имеет и типичную картину поражения бронхов в виде их расширения и инфильтрации распространенного или ограниченного объема (рис. 7, 8).

В создании клинко-анатомической группировки форм ТБ наиболее ценные исследования в свое время были выполнены в содружестве клиницистов, рентгенологов и патологоанатомов [2, 4]. К сожалению, в период «биологизации» медицины ранее сложившиеся научные контакты прервались, что в дальнейшем привело к самым пагубным последствиям – статистической дезинформации о реальной эпидемической ситуации по ТБ, это закреплено в приказе МЗ РФ № 109 от 2003 г., что узаконило выведение из обращения всего многообразия кавернозных форм ТБ.

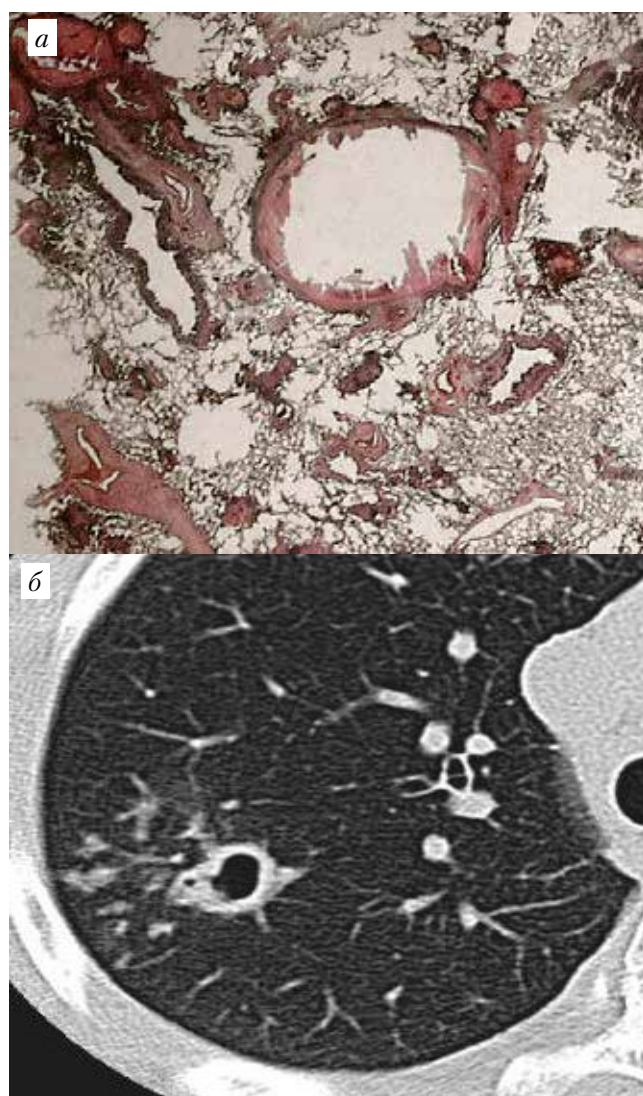


Рис. 4 а, б. Каверна из очага капсулированного казеоза в верхней доле правого легкого: а – гистотопограмма, б – КТ

Fig. 4 a, b. Cavity from focus of capsulated caseous necrosis in the upper part of the right lung: a – histotopogram, b – CT

Причина тому – необоснованная замена многогранности проявлений кавернозного ТБ до развития хронизации процесса понятием «фаза распада». Последнее отражает скорее активность патологического процесса, сводится к понятию тканевого некроза и, более того, не встречается в анатомических словарях.

Сужение представления о кавернозных процессах привело к значительной некорректности статистических показателей по ТБ. Ярким доказательством тому может быть ссылка на данные монографии авторитетнейшего отечественного фтизиатра А. Г. Хоменко, вышедшей в период относительной стабильности ТБ (табл.) [9].

Отметим, что в МКБ-10 кавернозные формы ТБ вообще отсутствуют.

Согласно приведенным материалам (табл.), при фазе распада из 528 больных без учета фиброзно-кавернозного ТБ каверны диагностированы как

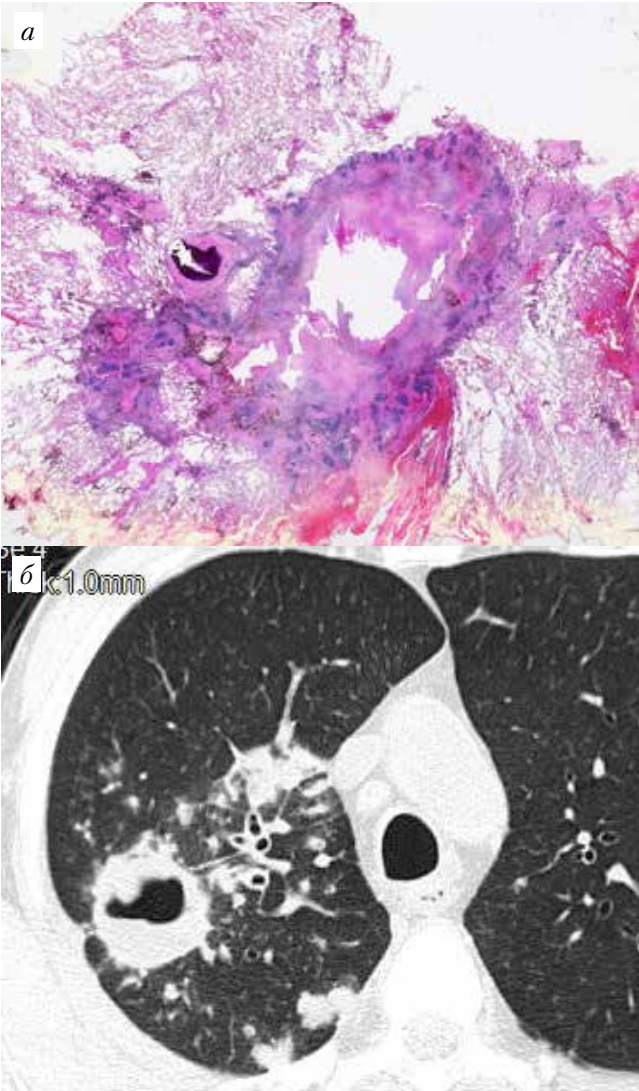


Рис. 5 а, б. Каверна из прогрессирующей туберкулемы верхней доли правого легкого: а – гистотопограмма, б – КТ
Fig. 5 а, б. Cavity from progressing tuberculoma in the upper part of the right lung: а – histotopogram, б – CT

минимум у 387 (73%) больных. Последнее не нашло отражения в основном клиническом диагнозе. Более того, в указанном контингенте больных кавернизацией в 72% случаев (у 83 из 114 больных) сопровождался очаговый ТБ, инфильтративный – в 85% (у 169 из 199 больных) и диссеминированный ТБ – в 63% (у 135 из 215 больных). Примечательно, что среди выделенных автором клинико-анатомических форм ТБ кавернозная форма ни разу не была упомянута как основное заболевание, при том что исследование было посвящено лекарственному лечению кавернозного ТБ.

Анализ причин смерти больных с полостными изменениями не входил в задачи этого исследования, но следует обратить внимание, что при очаговых процессах с фазой распада число смертей составило 31 (27%), что позволяет допустить обусловленность части летальных исходов именно прогрессированием ТБ, хотя при ограниченных двумя сегментами

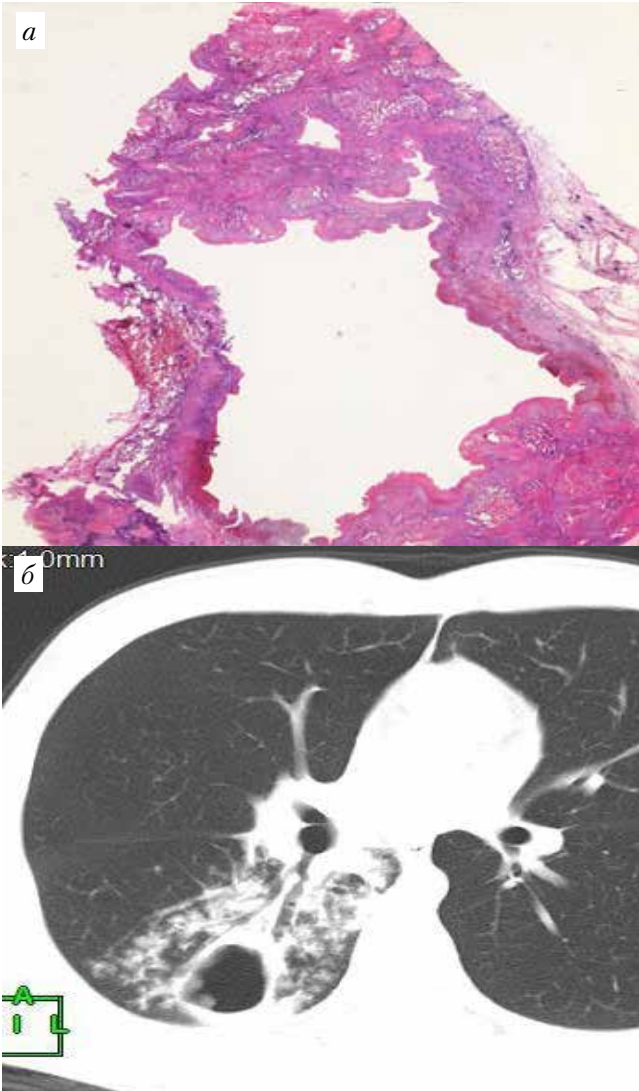


Рис. 6 а, б. Каверна в 6-м сегменте правого легкого со сформированными соединительнотканными стенками с поражением дренажного бронха и очагами отсева. Клиническая форма – кавернозный туберкулез в фазе инфильтрации и обсеменения: а – гистотопограмма, б – КТ
Fig. 6 а, б. Cavity in the 6th segment of the right lung with formed walls of connective tissue with lesion of drainage bronchus and semination foci. Clinical form – cavernous tuberculosis in the phase of infiltration and semination: а – histotopogram, б – CT

процессах летальных исходов не должно быть. Результаты исследования А. Г. Хоменко объясняют причины псевдоблагополучия сдвигов в структуре статистических показателей по проблеме ТБ на протяжении не менее полувека.

В последние годы некорректность официальных статистических показателей усилена представлением о «деструктивном ТБ». Отметим, что в действующей клинико-анатомической классификации ТБ такого термина «деструктивный ТБ» не существует. В его расшифровке указывается, что в деструктивный ТБ не включен фиброзно-кавернозный ТБ. Что же, фиброзно-кавернозный ТБ не следует считать формой с разрушением легочной ткани? Таким об-

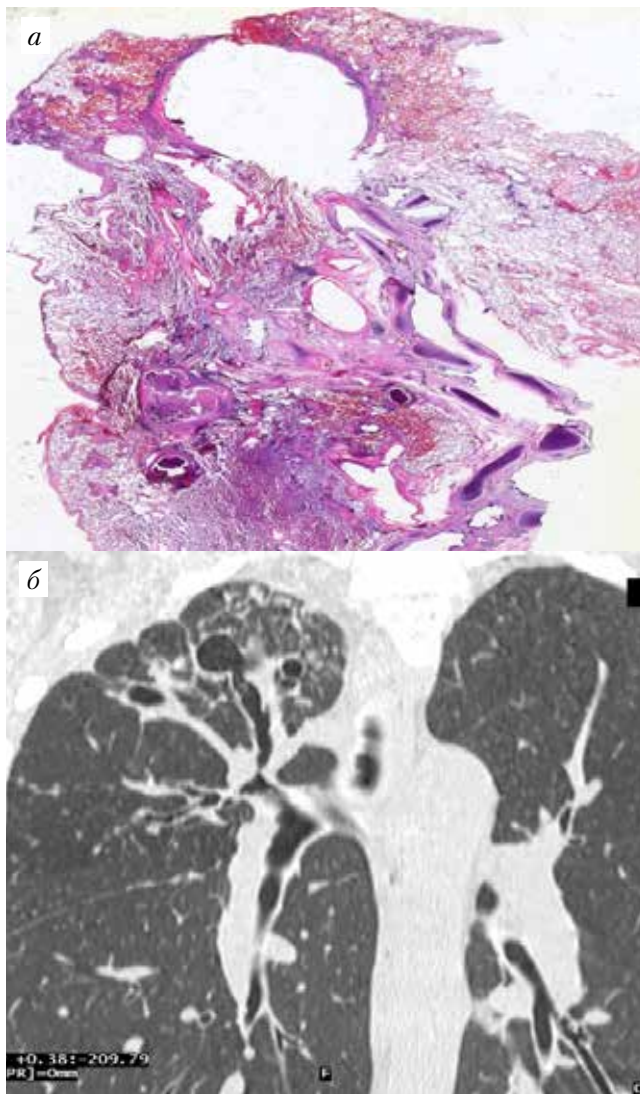


Рис. 7 а, б. Бронхоэктатическая каверна из пораженного ТБ бронха: а – гистотопограмма, б – КТ – МРР.

Fig. 7 a, b. Bronchiectatic cavity from the bronchus affected by tuberculosis a – histotopogram, b – CT–MPR.

разом, термины и «фаза распада», и «деструктивные формы» маскируют наличие в легочной ткани каверн.

Термин «фаза распада», подменивший вполне очерченную клинико-анатомическую форму кавернозного ТБ, одновременно способствовал искусственному увеличению доли малых форм ТБ легких. Обращает внимание происходящий рост числа летальных исходов от очаговых, пневмонических и диссеминированных поражений. Создались, очевидно, предпосылки для развития парадоксальной ситуации: с увеличением «раннего выявления» ТБ у больных одновременно растет смертность от прогрессирования ТБ. Отсутствие кавернозных форм «предшественников» фиброзно-кавернозного ТБ в результате искусственного удаления их из диагноза полностью искажает эпидемическую картину по ТБ и меняет статистические показатели эпидемически опасных форм ТБ. Полагаем, что

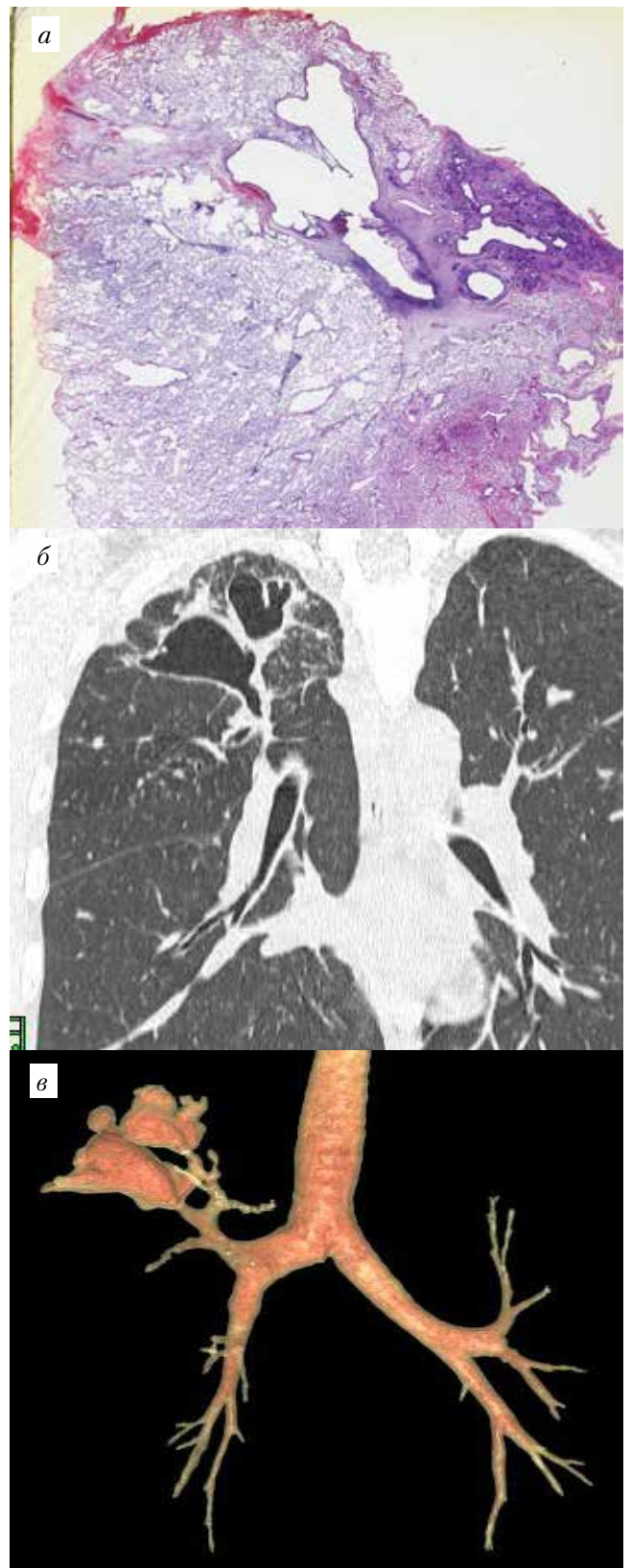


Рис. 8 а, б, в. Распространенный ТБ бронхов с образованием множества бронхоэктатических каверн: а – гистотопограмма, б – КТ (МРР), в – слепок бронхиального дерева, реконструкция (3D Bronchus Analysis)

Fig. 8 a, b, c. Disseminated bronchial tuberculosis with the formation of numerous bronchiectatic cavities: a – histotopogram, b – CT–MPR, c – model of bronchial tree, reconstruction (3D Bronchus Analysis)

Таблица. Характер процесса у больных с различным исходом заболевания
Table. Character of the disease in patients with various outcomes.

Клиника	Всего больных	Исход процесса					
		заклиwienie каверны		развитие хронического кавернозного процесса		смертельный исход	
		число	%	число	%	число	%
Очаговый туберкулез легких в фазе распада	114	74	65	9	8	31	27
Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада	199	145	73	24	12	30	15
Диссеминированный туберкулез легких в фазе распада	215	90	42	45	21	80	37
Хронический фиброзно-кавернозный туберкулез	121	16	13	57	47	48	40
Всего	649						

Примечание: * отметим, что в МКБ-10, созданной для «развивающихся стран», кавернозные формы вообще отсутствуют!

патогенетический подход к построению клинической классификации обуславливает необходимость использования общих закономерностей развития эпидемиологического процесса при ТБ.

Изменения проявлений ТБ, патоморфоз в конкретном временном периоде объективно определяются только на основе комплексного подхода к причинно-следственным связям в развитии заболевания.

Особенностью настоящего периода является увеличение контингента больных с ВИЧ-инфекцией (в целом до 1,5 млн), а также лиц с другими вторичными иммунодефицитами, в том числе в результате различных медикаментозных воздействий, что способствует распространению ТБ. Часто в этих ситуациях ТБ необоснованно причисляют к оппортунистическим заболеваниям, так как на поздних стадиях ВИЧ-инфекции он часто является основной причиной смерти. Напомним, что в XVIII в. ТБ квалифицировали как «белую чуму». Следует указать, что в аналогичных ситуациях в гематологической практике со времен И. А. Кассирского не возникает вопроса о целесообразности оценки ТБ как первого из основных заболеваний в комбинированном клиническом диагнозе. Например, при сочетании его с гемобластозами, как заболеваниями с иммунодефицитом, требующими проведения высокодозной полихимио- или лучевой терапии. Несколько позднее этот подход был признан в общей онкологии Н. А. Краевским.

Недостаточно внимания продолжает уделяться нозокомиальному ТБ, который приобретает тем большую значимость, поскольку оставление без внимания кавернозных форм, недоучет их эпидемической значимости и, как следствие, невключение в дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, имеющими деструктивные проявления, также способствует усугублению эпидемической обстановки в стационарах общей лечебной сети.

Заклучение

В патогенезе форм легочного ТБ и оценке эволюции эпидемического процесса всегда отводилась доминирующая роль кавернозным процессам. Соответственно, недоучет их числа как эпидемически опасных форм при глобальном применении понятия «фаза распада» вместо термина «каверна» искажает представление о реальном распространении инфекции. Вместе с тем в последние годы некорректность официальных статистических показателей усилена представлением о «деструктивном ТБ».

Для дискуссионного обсуждения предлагается следующее:

- С учетом клинического, рентгенологического и морфологического симптомокомплекса требуется дифференцировка в клиническом понятии «кавернозный ТБ, не включая фиброзно-кавернозный ТБ».
- Использование в клиническом диагнозе при разных формах ТБ легких понятия «фаза распада» подменяет в 80% случаев самостоятельную клинко-анатомическую форму – кавернозный ТБ, соответственно, выводя последнюю из официальной статистики.

Использование в клиническом диагнозе при различных формах ТБ легких понятия «фаза распада» исключает в 80% самостоятельную клинко-анатомическую форму кавернозного ТБ и, соответственно, последнюю не вводят в официальную статистику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикосов А. И. Частная патологическая анатомия. – М.: Медгиз, 1947. – Т. 3.
2. Вавилин В. И., Княжецкий С. М., Раскина Э. С. Клинико-анатомические сопоставления и патологоанатомические исследования в диагностике туберкулеза. – В кн.: Руководство по туберкулезу органов дыхания. – Л., 1972. – С. 378-392.
3. Лазарева Я. В. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002.

4. Пузик В. И., Уварова О. А., Авербах М. М. Патоморфоз современных форм туберкулеза. – М.: Медицина, 1973. – 216 с.
5. Рабухин А. Е. Особенности эпидемиологии и патоморфоза туберкулеза на современном этапе // Арх. пат. – 1976. – № 5. – С. 26-31.
6. Рабухин А. Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых, 2-е изд. – М.: Медицина, 1976. – 328 с.
7. Раскина Э. С. Патологоанатомические изменения легких и их частей, резецированных по поводу туберкулеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1964.
8. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М.: Медицина, 1986. – 228 с.
9. Хоменко А. Г. Клиника и лечение кавернозных форм туберкулеза легких. – Киев: Здоровье, 1964. – 224 с.
10. Huebschmann P. Pathologische Anatomie der Tuberkulose. – Berlin, 1928.

REFERENCES

1. Abrikosov A.I. *Chastnaya patologicheskaya anatomiya*. [Special pathologic anatomy]. Moscow, Medgiz Publ., 1947. vol. 3,
2. Vavilin V.I., Knyazhetskii S.M., Raskina E.S. *Kliniko-anatomicheskie сопоставления i patologoanatomicheskie issledovaniya v diagnostike tuberkuleza*. V kn.: *Rukovodstvo po tuberkulezu organov dykhaniya*. [Clinical and anatomic comparison and autopsy examinations in the diagnostics of tuberculosis. In: Guidelines on respiratory tuberculosis]. Leningrad, 1972, pp. 378-392.
3. Lazareva Ya.V. *Kompyuternaya tomografiya v diagnostike tuberkulyoza organov dykhaniya*. Diss. dokt. med. nauk. [Computer tomography for diagnostics of respiratory tuberculosis. Doct. Diss.]. Moscow, 2002.
4. Puzik V.I., Uvarova O.A., Averbakh M.M. *Patomorfоз sovremennykh form tuberkuleza*. [Pathomorphism of current forms of tuberculosis]. Moscow, Meditsina Publ., 1973, 216 p.
5. Rabukhin A.E. Specific features of epidemiology and pathomorphism of tuberculosis at present time. *Ark. Pat.*, 1976, no. 5, pp. 26-31. (In Russ.)
6. Rabukhin A.E. *Tuberkulez organov dykhaniya u vzroslykh, 2-e izd.* [Respiratory tuberculosis in adults, 2nd Ed.]. Moscow, Meditsina Publ., 1976, 328 p.
7. Raskina E.S. *Patologoanatomicheskie izmeneniya legkikh i ikh chastei, rezetsirovannykh po povodu tuberkuleza*. Diss. dokt. med. nauk. [Anatomicopathological changes of the lungs and their parts resected due to tuberculosis. Doct. Diss.]. Leningrad, 1990.
8. Strukov A.I., Solovieva I.P. *Morfologiya tuberkulyoza v sovremennykh usloviyakh*. [Tuberculosis morphology in the current situation]. Moscow, Meditsina Publ., 1986, 228 p.
9. Khomenko A.G. *Klinika i lechenie kavernozykh form tuberkulyoza lyogkikh*. [Symptoms and treatment of cavernous forms of pulmonary tuberculosis]. Kiev, Zdorovye Publ., 1964, 224 p.
10. Huebschmann P. *Pathologische Anatomie der Tuberkulose*. – Berlin, 1928.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*Первый МГМУ им. И. М. Сеченова,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8.
E-mail: report-q@yandex.ru*

Соловьева Ирина Павловна

*доктор медицинских наук, профессор,
врач патологоанатом централизованного
патологоанатомического отделения.*

Лазарева Янина Викторовна

доктор медицинских наук, врач-рентгенолог УКБ № 3.

Березовский Юрий Сергеевич

*ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
заведующий патолого-анатомическим отделением.
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
E-mail: report-q@yandex.ru*

Поступила 25.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
8, Trubetskaya St., Moscow, 119991
E-mail: report-q@yandex.ru*

Irina P. Solovyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Morbid anatomist of Central Autopsy Department.*

Yanina V. Lazareva

*Doctor of Medical Sciences, X-ray Doctor of University Clinical
Hospital No. 3*

Yury S. Berezovsky

*Central Tuberculosis Research Institute,
Head of Autopsy Department.
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
E-mail: report-q@yandex.ru*

Submitted on 25.03.2016

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



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»

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.presssafe.ru (для Москвы)
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.tibl-journal.com

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.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

**Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 94, № 9, 2016**

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИ фтизиопульмонологии.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 — для индивидуальных подписчиков;

71461 — для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева
Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло
E-mail: TBL2015@yandex.ru

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна
быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru.**

Ответственность за достоверность информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова
E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная вёрстка

Е. В. Бекишев

Служба рекламы

А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 94, no. 9, 2016**

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Phthisiopulmonology Research Institute,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Tipographia PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILIEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva
Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo
E-mail: TBL2015@yandex.ru

**For publication in the journal the soft version of the manuscript
is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru**

Advertisers bear full responsibility for all information contained
in promotional and information materials.

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,
E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

E. V. Bekishev

Advertisement Service

A. A. Perunova
E-mail: Perunova@fiot.ru

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ. НИ ОДНА ЧАСТЬ ЭТОГО ИЗДАНИЯ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ЗАНЕСЕНА В ПАМЯТЬ КОМПЬЮТЕРА ЛИБО ВОСПРОИЗВЕДЕНА ЛЮБЫМ СПОСОБОМ БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПИСЬМЕННОГО РАЗРЕШЕНИЯ ИЗДАТЕЛЯ.

ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THE CONTENT OF THIS JOURNAL MAY BE DOWNLOADED AND REPRODUCED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, EXCEPT WITH THE PRIOR WRITTEN PERMISSION OF THE PUBLISHER.

Фтизоэтам®

ДВА ПРЕПАРАТА — ДВА РЕШЕНИЯ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

- В 2 раза уменьшают количество потребляемых таблеток в сутки^{1,2,3}
- Применяются для профилактики и лечения туберкулеза легких^{2,3,4,5,6}
- Разрешены детям с 12 лет^{2,3}
- Полный цикл российского производства^{2,3}



Фтизоэтам®

Препарат первого выбора для лечения туберкулеза легких, включенный в ЖНВЛП^{2,4,5}

Фтизоэтам® B₆

Препарат выбора для профилактики и лечения туберкулеза легких^{3,6,7}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкция на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.
2. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам®, утвержденные МЗ РФ.
3. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам® B₆, утвержденные МЗ РФ.
4. Перечень ЖНВЛП на 2016 год утвержден распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год».
5. Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».
6. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых: больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 14.03.2016 г.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых больных / Под ред. А.И. Мазуса. - М., 2013.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях



Диаскинтест®

www.diaskin.ru

На правах рекламы

ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Generium
Pharmaceutical

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Чувствительность теста 96,5% ¹

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 99% ²

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ вакцинацией. ³

Регистрационное удостоверение №ЛРС-006435/08

1. Л. В. Слогоцкая, О. Ю. Сенчихина, Е. М. Богородская; Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве 2013; Научно-Практический Журнал «Туберкулез и социально значимые заболевания», 2013, №1, с. 37–44.

2. Л. В. Слогоцкая, А. В. Филиппов, Я. А. Кочетков, П. П. Сельцовский, В. И. Литвинов; Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внегочной локализации у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее; «Иммунология», 2011, №3, с. 116–119.

3. «Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под. Ред. Академика М.А. Пальцева. Второе издание, переработанное и дополненное. — М.: Издательство «Шино», 2011, с. 1256.