

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS  
AND LUNG DISEASES

*Том 94*

**11**  
**2016**

Много – не значит  
хорошо.

# Протиокомб®

- ✓ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИОКОМБА СОПОСТАВИМА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ МОНОПРЕПАРАТОВ<sup>1,3</sup>
- ✓ ПОВЫШАЕТ КОНТРОЛИРУЕМОСТЬ СО СТОРОНЫ МЕДПЕРСОНАЛА<sup>2</sup>
- ✓ ПОВЫШАЕТ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ<sup>3</sup>

**В 4 РАЗА  
УМЕНЬШАЕТ  
КОЛИЧЕСТВО  
ПОТРЕБЛЯЕМЫХ  
ТАБЛЕТОК В СУТКИ<sup>4</sup>**



**ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП**

**акрихин**

Люди заботятся о Людях

ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»  
142450, Московская область, Ногинский район,  
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.  
Тел. (495) 702 95 06; факс (495) 702 95 03

Информация для медицинских и фармацевтических работников.  
Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Реклама

Список литературы:

1. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия национальное руководство/под редакцией Перельмана М.И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 512.
2. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов//Главврач, 2005. - № 9. - С. 26-33.
3. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джура П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина, 2011. - № 3. - С. 141-148.
4. Данные взяты из инструкции к лекарственным препаратам, соответствующих МНН, утвержденных МЗ и СР РФ.

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 94  
**11**  
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

### **БРИНО 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 Батарбек 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 Викторович**

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», 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 Эргешович**

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

### **ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович**

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 Дмитриевна**

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

## Оригинальные статьи

<b>Марио К. Равильоне, А. А. Коробицын</b> Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации.....	7
<b>Э. Н. Мамедбеков, З. Ш. Кадымова, И. М. Ахундова, Х. С. Бадалова, И. К. Мамедова</b> Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Азербайджанской Республике за 2011-2015 гг. ....	17
<b>Н. А. Зубова, Э. Б. Цыбикова, В. В. Пунга, Т. П. Сабгайда</b> Туберкулез легких у пациентов, выявленный во время периодических осмотров и при обращении в медицинские организации .....	22
<b>О. Н. Новицкая, С. И. Петров, О. В. Каля</b> Опыт нейрохирургической помощи ВИЧ-позитивным больным с локальными формами туберкулеза центральной нервной системы .....	30
<b>О. Н. Отс, М. И. Чушкин, Л. А. Попова, П. В. Стручков</b> Использование анкеты госпиталя Святого Георгия (SGRQ) для оценки качества жизни у больных, излеченных от туберкулеза легких.....	39
<b>А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Перцев, С. А. Кожевникова</b> Клиническая эффективность вакцинации, эрдостеина и легочной реабилитации в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких.....	44
<b>С. В. Бурлаков, А. А. Вишневский</b> Коморбидность и прогнозирование риска возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных туберкулезным спондилитом .....	50
<b>Я. Ш. Шварц, С. Н. Белогородцев, А. Е. Петренко, Л. О. Дегтярева, А. И. Шахмурадова</b> БЦЖ-индуцированный провоспалительный фенотип мезенхимальных стволовых клеток: влияние иммуномодуляторов.....	56

## Клиническое наблюдение

<b>Н. М. Корецкая, Е. Н. Гринь, Л. А. Бабенко, С. С. Бекузаров</b> Случай туберкулеза щитовидной железы.....	63
---	----

## Некролог

<b>Некролог</b> Юрий Николаевич Левашев .....	67
--	----

# TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 94  
**11**  
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 Phthysiology Society, Moscow, Russia

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Russian Phthysiology 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 Phthysiology, Minsk, Belarus

**Sergey S. SMERDIN**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,  
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 Phthysiology, 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 Phthysiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

**Yury P. CHUGAEV**

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

## CONTENTS

### Original Articles

<b>Mario C. Raviglione, A. A. Korobytsin</b> End TB – The new WHO strategy in the SDG era and the contributions from the Russian Federation .....	7
<b>E. N. Mamedbekov, Z. Sh. Kadymova, I. M. Akhundova, Kh. S. Badalova, I. K. Mamedova</b> Tuberculosis epidemic situation in Azerbaijan republic in 2011-2015 .....	17
<b>N. A. Zubova, E. B. Tsybikova, V. V. Punga, T. P. Sabgayda</b> Pulmonary tuberculosis patients detected during mass screening and by referral to medical units .....	22
<b>O. N. Novitskaya, S. I. Petrov, O. V. Kanya</b> Neurosurgical care for HIV-infected patients with local forms of tuberculosis of central nervous system .....	30
<b>O. N. Ots, M. I. Chushkin, L. A. Popova, P. V. Struchkov</b> St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) in the life quality evaluation of patients cured of pulmonary tuberculosis .....	39
<b>A. V. Budnevskiy, E. S. Ovsyannikov, A. V. Pertsev, S. A. Kozhevnikova</b> Clinical efficiency of vaccination, erdosteine and pulmonary rehabilitation in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations .....	44
<b>S. V. Burlakov, A. A. Vishnevskiy</b> Co-morbidity and forecasting the risk of post-operative infectious complications in tuberculous spondylitis patients .....	50
<b>Ya. Sh. Shvarts, S. N. Belogorodtsev, A. E. Petrenko, L. O. Degtyareva, A. I. Shakhmuradova</b> BCG-induced pro-inflammatory phenotype of mesenchymal stem cells: effect of immune modulators .....	56

### Clinical Case

<b>N. M. Koretskaya, E. N. Grin, L. A. Babenko, S. S. Bekuzarov</b> Clinical case of thyroid tuberculosis .....	63
--	----

### Obituary

<b>Obituary</b> Yu. N. Levashev .....	67
--	----

# ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



**Эдвансд Групп**  
**Группа компаний «Эдвансд»:**  
**ООО «Эдвансд Трейдинг»**  
**ООО «Эдвансд Фармасьютикалс»**

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ» (Москва) является официальным поставщиком в России противотуберкулезных препаратов производства Маклеодз Фармасьютикалз Лтд (Индия), а также других известных мировых производителей. Эти противотуберкулезные лекарственные средства имеют высокое качество, соответствующее признанным международным стандартам (WHO GMP, US FDA, GLC, GDF, MSF). Они занимают доминирующее положение в списке преквалификации ВОЗ и рекомендуются авторитетными международными организациями (Комитет Зеленого Света) и отечественными специалистами. Приоритетом компании является поставка высококачественных лекарственных препаратов.

**123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.2, этаж 3**  
**Тел: +7 495 915 84 26**  
**e-mail: [info@atcl.ru](mailto:info@atcl.ru)**  
**[www.atcl.ru](http://www.atcl.ru)**



## Эдвансд Групп

Группа компаний «Эдвансд» :  
ООО «Эдвансд Трейдинг»  
ООО «Эдвансд Фармасьютикалс»

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ» (Москва) является официальным поставщиком в России противотуберкулезных препаратов производства Маклеодз Фармасьютикалз Лтд (Индия), а также других известных мировых производителей. Эти противотуберкулезные лекарственные средства имеют высокое качество, соответствующее признанным международным стандартам (WHO GMP, US FDA, GLC, GDF, MSF). Они занимают доминирующее положение в списке преквалификации ВОЗ и рекомендуются авторитетными международными организациями (Комитет Зеленого Света) и отечественными специалистами. Приоритетом компании является поставка высококачественных лекарственных препаратов.

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2, этаж 3  
тел: +7 495 915 84 26  
e-mail: [info@atcl.ru](mailto:info@atcl.ru)  
[www.atcl.ru](http://www.atcl.ru)

© МАРИО К. РАВИЛОНЕ, А. А. КОРОБИЦЫН, 2016

УДН 614.2:616-002.5-084

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15

## ЛИКВИДАЦИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА – НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ВОЗ В ЭРУ ЦЕЛЕЙ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ, ВКЛАД РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ\*

МАРИО К. РАВИЛЬОНЕ, А. А. КОРОБИЦЫН

**Глобальная программа по борьбе с туберкулезом, ВОЗ, Женева**

Цель статьи – предоставление экспертам Российской Федерации актуальных данных о глобальной ситуации по туберкулезу, об оказании помощи больным туберкулезом и усилиях, направленных на борьбу с ним на глобальном уровне, описание сложных задач, которые предстоит решить, и предпринимаемых различными странами действий. Подробно описана стратегия ликвидации туберкулеза, утвержденная резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения на заседании в 2014 г., которую поддерживает и проводит Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) по программе Целей устойчивого развития (ЦУР) на 2016-2030 гг. Учитывая имеющиеся значительные ресурсы и знания, Российская Федерация должна внести свой вклад в распространение данной новой стратегии как на национальном уровне, так и на международном. Для этих целей Правительство Российской Федерации созывает Всемирную конференцию 16-17 ноября 2017 г. в Москве, основной целью которой будет добиться приоритета для борьбы с туберкулезом в повестке дня глав государств и правительств во всех странах с тяжелым бременем туберкулеза.

*Ключевые слова:* оказание помощи, ликвидация туберкулеза.

## END TB – THE NEW WHO STRATEGY IN THE SDG ERA\*, AND THE CONTRIBUTIONS FROM THE RUSSIAN FEDERATION

MARIO C. RAVIGLIONE, ALEXEY A. KOROBITSYN

**Global Tuberculosis Programme, WHO, Geneva**

This article is written to update tuberculosis (TB) experts in the Russian Federation about the most recent data on the global TB situation, the progress in global TB care and control efforts, the challenges ahead, and the response expected by all countries. In particular, the article will detail the new End TB Strategy that the World Health Organization (WHO) is promoting for the new era of the Sustainable Development Goals 2016-2030 after the World Health Assembly approved it in a resolution during its 2014 meeting. The Russian Federation, with its extraordinary resources and knowledge needs to contribute to the roll-out of the new Strategy, both nationally and internationally. For this, the Ministerial Conference called by the Russian Federation Government to be held in Moscow on 16-17 November 2017 will play a crucial role in calling for the political attention necessary at the highest governmental levels in all high-burden countries, with an ultimate aim to raise the struggle against TB in the heads-of-state agenda.

*Key words:* care provision, End TB.

### Глобальное бремя туберкулеза

По оценкам ВОЗ, в 2015 г. во всем мире 10,4 млн людей заболело туберкулезом, то есть заболеваемость туберкулезом в мире составила 142 на 100 тыс. населения. Среди них 1,2 млн (11%) составили больные ВИЧ-инфекцией. В том же году в мире у 480 тыс. человек развился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), а еще у 100 тыс. была выявлена устойчивость возбудителя к рифампицину, поэтому они также нуждались в лечении препаратами второго ряда. В 2015 г. туберкулез стал причиной 1,8 млн летальных исходов, включая 390 тыс. среди ВИЧ-положительных лиц и почти 200 тыс. среди больных МЛУ-ТБ [1]. Такие высокие показатели свидетельствуют, что туберкулез является инфекционным заболеванием, которое уносит больше всего жизней, значительно больше, чем ВИЧ-инфекция и малярия, а также является

одной из десяти ведущих причин смерти в 2016 г. Бремя туберкулеза неравномерно распределено среди стран и регионов: 46% всех случаев заболевания туберкулезом приходится на Юго-Восточную Азию, включая Индию и Индонезию, 26% – на Африку, 15% – на Западную часть Тихого океана, включая Китай, 7% – на Восточное Средиземноморье, в то время как в Европе и Америке относятся всего по 3% от расчетного числа новых случаев во всем мире. Что касается стран, самое тяжелое бремя туберкулеза наблюдается в Индии (27% от всех случаев), затем Индонезия и Китай, в каждой из которых – 9-10% всех случаев заболевания в мире, затем Нигерия, Пакистан и Южная Африка, каждая из которых вносит 4-5% в общую заболеваемость. Более 60% всех случаев в мире приходятся на эти шесть стран. В Европейском регионе ВОЗ показатели туберкулеза существенно варьируются – от менее 1 до более 200 случаев на 100 тыс. населения. Однако

\*25 сентября 2015 г. государства – члены ООН приняли новую программу Целей устойчивого развития (ЦУР), в ней сформулированы 17 целей и 169 задач, которые все эти государства согласились достичь к 2030 г. Среди принятых целей – покончить с бедностью, защитить планету. Здоровье занимает центральное место в программе. Так, 16 целей напрямую связаны со здоровьем или влияют на политику здравоохранения, среди целей – «Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте».

Для достижения объявленных целей каждый должен выполнять свою часть: правительства, частный сектор, гражданское общество и люди.

87% случаев туберкулеза приходится на 18 стран, которым дан наивысший приоритет по борьбе с туберкулезом в этом регионе [2]. Российская Федерация является страной с самым большим числом случаев в регионе, где каждый год регистрируются более 100 тыс. больных, а расчетное число больных МЛУ-ТБ, а также больных с устойчивостью к рифампицину, составляет 60 тыс. человек.

### Достижения в борьбе с туберкулезом на глобальном уровне

В течение последних 15 лет с момента начала в области развития эпохи «Цели развития тысячелетия (ЦРТ)» в 2000 г. все больше усилий было направлено на борьбу с туберкулезом, при этом росла приверженность к международным рекомендациям ВОЗ при проведении практических мероприятий. В то же самое время мы стали свидетелями увеличения финансирования на эти цели и на уровне стран, и на международном уровне посредством введения новых механизмов, таких как Глобальный фонд, основанный в 2002 г., предоставляющий почти 85% международного финансирования на борьбу с туберкулезом [3]. В результате всех этих усилий цель программы ЦРТ «остановить рост и положить начало снижению заболеваемости туберкулезом» была достигнута и к 2015 г. по сравнению с 1990 г. смертность снизилась почти в 2 раза (на 47%). Однако ежегодное снижение заболеваемости составило только 1,5% на мировом уровне, или 18% с 2000 г., это свидетельствует, что сделать нужно гораздо больше и потребуются значительные ресурсы для борьбы с данным заболеванием как в отношении реализации уже существующих мер, так и для разработки новых инструментов. Эпоха ЦРТ завершилась в 2015 г. и, соответственно, для ускорения темпов снижения заболеваемости и смертности, достижения новых амбициозных целей необходимо совершенствовать методы профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом.

### Сложные задачи в борьбе с туберкулезом на глобальном уровне, требующие решения

Рассмотрим требующие решения сложные задачи в борьбе с эпидемией туберкулеза (табл.).

**Таблица. Сложные задачи в борьбе с туберкулезом в 2016 г., требующие решения**

Table. Challenges in TB control in 2016

• Пропущенные (невывявленные) 4,3 млн больных туберкулезом
• Кризис МЛУ-ТБ
• Недостаточное реагирование на эпидемию сочетанной инфекции ТБ и ВИЧ-инфекции
• Разорительные расходы больных туберкулезом
• Недостаточный уровень научных исследований и их применения по проблеме туберкулеза
• Недостаток финансирования мероприятий по борьбе с туберкулезом

*Невыявленные больные туберкулезом.* В то время как, по оценкам ВОЗ, в мире каждый год 10,4 млн человек заболевает туберкулезом, странами регистрируются только порядка 6,1 млн случаев. Таким образом, возникает разрыв в размере 4,3 млн расчетных случаев, которые не охвачены системами регистрации. Некоторые из этих пропущенных больных, возможно, никогда не будут диагностированы и не получат лечения, но большая часть, судя по исследованиям, проведенным в различных странах [4], скорее всего диагностируются медицинскими работниками частного сектора, получают то или иное лечение и никогда не регистрируются. Поэтому вовлечение всех лиц, оказывающих помощь, независимо от того, относятся ли они к общественным, частным, добровольным или корпоративным организациям, является существенным шагом, особенно в таких странах, как Индия, Индонезия и Пакистан, где большинство больных обращаются за помощью в негосударственные медицинские учреждения.

*МЛУ-ТБ.* Вторая сложная задача, требующая решения, заключается в том, что ситуация с МЛУ-ТБ продолжает оставаться кризисной во многих странах, особенно в странах бывшего Советского Союза, где фиксируется самая высокая доля больных МЛУ-ТБ. Соответственно, кризисная ситуация с МЛУ-ТБ наблюдается в Европе, и больше всего от нее страдает Российская Федерация, расчетное число случаев в которой составляет 60 тыс. человек. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* возникает в результате селекции естественных хромосомных мутаций. Механизмом, запускающим данную селекцию, является неадекватная химиотерапия, проводимая из-за неправильной лечебной тактики, неэффективности систем здравоохранения, низкого качества фармацевтических препаратов, нарушения пациентом режима лечения или сочетания нескольких из вышеуказанных причин [2]. Согласно мировым оценкам, МЛУ-ТБ или устойчивость к рифампицину была у 3,9% первичных и 21,0% ранее леченных больных туберкулезом в 2015 г., и данные показатели остаются стабильными в течение нескольких последних лет. Если бы всем больным, зарегистрированным в 2015 г., было бы проведено исследование лекарственной чувствительности, то, согласно оценкам, было бы выявлено 340 тыс. больных МЛУ-ТБ, при этом 45% из них находились бы в Китае, Индии и Российской Федерации. Число официально выявленных больных с МЛУ-ТБ и устойчивостью к рифампицину (132 120 человек) в 2015 г. составило только 40% от данной оценки и порядка 23% из всех 580 тыс. расчетных случаев МЛУ-ТБ или устойчивости к рифампицину (включая официально зарегистрированных больных и расчетные случаи невыявленных и/или незарегистрированных). В Европе расчетное бремя МЛУ-ТБ или устойчивости к рифампицину (120 тыс.) соответствует 21% от всех больных МЛУ-ТБ или устойчивости к рифампицину в мире. В Российской Федерации расчетное

число случаев вышеуказанных форм туберкулеза составляло 60 тыс. в 2015 г., что соответствует половине бремени Европейского региона. В 2015 г. из всех расчетных случаев МЛУ-ТБ или устойчивости к рифампицину в Европейском регионе в количестве 120 тыс. человек 42 646 были подтверждены лабораторными исследованиями, в то время как начали лечение 53 396 больных. Аналогичные показатели в Российской Федерации составили 17 132 случая, подтвержденные лабораторными исследованиями (40,2% от регионального бремени), и 26 756 начавших лечение (50,1% от регионального бремени) [1]. Соответственно, МЛУ-ТБ представляет собой основную сложную задачу в Российской Федерации, требующую решения: срочно требуются инвестиции, начиная с внедрения современных методов молекулярной диагностики во всех лечебных учреждениях и гарантированного наличия медицинских препаратов для проведения повсеместного надлежащего лечения. Это позволит предотвратить дальнейшее распространение МЛУ-ТБ и снизит расходы в течение последующих лет.

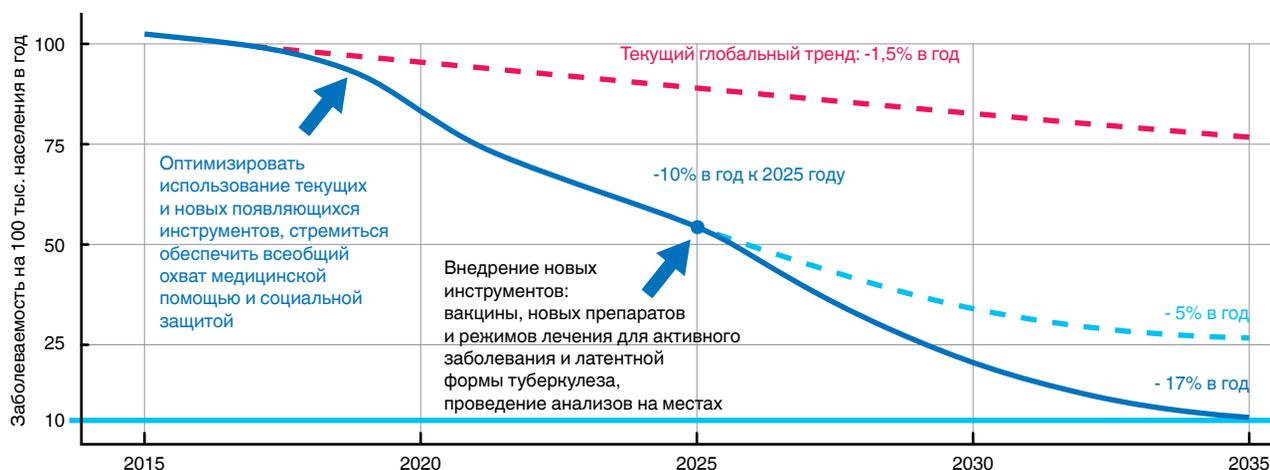
*ВИЧ-ассоциированный туберкулез.* Выраженная причинно-следственная связь между туберкулезом и эпидемией ВИЧ/СПИДа является третьей основной задачей, требующей решения, особенно в Африке, где наблюдается 70% всех случаев сочетанной инфекции. В целом люди, живущие с ВИЧ, которые инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*, подвергаются 30-кратному риску заболеть активным туберкулезом по сравнению с ВИЧ-отрицательными людьми. Начиная с 80-х годов эпидемия ВИЧ привела к значительному росту заболеваемости и смертности от туберкулеза во многих странах, особенно в Южной и Восточной Африке. В 2015 г. 1,2 млн (11%) из 10,4 млн лиц, заболевших туберкулезом во всем мире, были ВИЧ-позитивными, 71% приходился на Африканский регион [1]. В 2015 г. ВИЧ-ассоциированный туберкулез стал причиной 389 тыс. летальных исходов, что составляет 22% всех смертей от туберкулеза (среди ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных лиц) и более одной трети от расчетного числа летальных исходов от ВИЧ/СПИД в размере 1,1 млн человек [5].

ВОЗ рекомендует разработать приоритетные меры по снижению бремени сочетанной эпидемии. Для этого требуется усиление сотрудничества между национальными службами по борьбе с туберкулезом и ВИЧ/СПИДом [6]. Однако применение рекомендаций ВОЗ отличается в различных частях мира. В 2015 г. у 3,4 млн зарегистрированных больных туберкулезом был зафиксированный в медицинской документации результат анализа на ВИЧ, что соответствует 55% от числа зарегистрированных случаев туберкулеза. Охват антиретровирусной терапией (АРТ) всех зарегистрированных больных туберкулезом, у которых была выявлена сочетанная инфекция ВИЧ-и/ТБ, составил 78% во всем мире. Необходимо приложить дальнейшие усилия, чтобы

достигнуть 100%-ного охвата, особенно учитывая, что число ВИЧ-положительных больных туберкулезом, получавших АРТ в 2015 г., составило только 33% от расчетного числа лиц, живущих с ВИЧ, которые заболели туберкулезом в 2015 г., что совпадает с данными за предыдущий год. Число лиц, впервые включенных для лечения ВИЧ, которые получали профилактическое лечение изониазидом, составило 910 124 человека в 2015 г. Однако проведение профилактического лечения изониазидом было зарегистрировано только в 9 из 30 стран с высоким бременем сочетанной инфекции ВИЧ-и/ТБ.

Всеобщий охват медицинской помощью и социальной защитой. Четвертая задача, которую предстоит решить, это обеспечение всеобщего охвата медицинской помощью и повсеместная социальная защита, так как их отсутствие приводит к ограниченному доступу к медицинской помощи и риску разорительных расходов для пострадавших людей и семей, что ведет к их обнищанию или ухудшению финансового положения. Разорительные расходы – это все расходы (прямые и косвенные), которые происходят во время заболевания и лечения, превышающие определенный порог, например, 20%, в годовом доходе семьи. Это важный показатель, отражающий меру социальной защищенности наиболее бедных больных туберкулезом, и один из ориентиров новой стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза. В течение нескольких следующих лет необходимо собирать данные о разорительных расходах посредством новых и текущих исследований затрат больных туберкулезом. В Европейском регионе такие исследования еще не проводились, но в Беларуси планируются к проведению в ближайшем будущем. Тем не менее существующие данные свидетельствуют, что часть больных туберкулезом может нести разорительные расходы. Зачастую самым большим финансовым риском у больных туберкулезом становится потеря дохода [7].

*Необходимость научных исследований.* Необходимо значительно активизировать исследования, начиная с фундаментальных до тех, которые оптимизируют использование существующих методик и подходов к борьбе с туберкулезом. Что касается туберкулеза, прежде всего необходимо ускорить разработку новых приемов диагностики, лекарственных препаратов и вакцин и гарантировать их быстрое внедрение в повседневную практику в каждой стране. Для изменения траектории эпидемии туберкулеза крайне важны инновации и исследования. На рис. 1 показано ожидаемое ускорение темпов снижения глобальных показателей заболеваемости туберкулезом при оптимизации существующих методов в сочетании с движением в сторону всеобщего охвата медицинской помощью и социальной защитой с 2015 по 2025 г. Также отражено дополнительное влияние потенциально новых методов, таких как эффективная противотуберкулезная вакцина, новые препараты и режимы лечения, тесты для выявления



**Рис. 1.** Ожидаемое усиление снижения глобальных показателей заболеваемости туберкулезом до достижения целевых уровней

**Fig. 1.** Projected acceleration in the decline of global tuberculosis incidence rates to target levels

активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, которые могут применяться на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), к 2025 г. [8]. Без инноваций и преобразования новые амбициозные цели, указанные ниже, не могут быть достигнуты.

**Недостаток финансирования.** И последнее, существует значительный недостаток финансирования как для реализации существующих мер, так и для проведения научных исследований. В 2016 г. финансирование, которое требуется для полноценного реагирования на эпидемию туберкулеза в странах с низким и средним доходом, оценивается в размере 8,3 млрд долларов в год. Предварительные оценки свидетельствуют, что порядка 6,6 млрд долларов заложено на 2016 г., при разрыве финансирования в 2 млрд долларов, который необходимо восполнить. Из этих 6,6 млрд долларов, выделенных на 2016 г., 84% происходят из внутренних источников, так как туберкулез является серьезной проблемой в странах БРИКС (Бразилия, Российская Федерация, Индия, Китай и Южная Африка), а равно и для прочих экономик со средним доходом, у которых есть возможность вкладывать собственные внутренние финансовые ресурсы. Оставшиеся 15% в основном обеспечиваются из Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, а также из дополнительных ресурсов посредством сотрудничества с такими организациями, как Агентство США по международному развитию. Однако в странах Африки и Азии с низким доходом все еще остается значительная зависимость от внешних источников финансирования, которые составляют 80-85% от предполагаемых затрат. Разрыв в финансировании должен быть оперативно преодолен как посредством увеличения внутреннего финансирования, особенно в странах со средним доходом, так и при помощи международных механизмов финансирования, которые отработаны и хорошо управляются для

поддержки стран с недостаточными ресурсами на время привлечения более стабильной и долгосрочной поддержки. Российская Федерация занимает лидирующие позиции среди всех стран с тяжелым бременем в части расходования средств на борьбу с туберкулезом с самым большим бюджетом в абсолютном выражении (1 385 млн долларов в 2016 г.) при отсутствии дефицита в финансировании [1].

### Решение поставленных задач: стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза

Все данные важнейшие задачи, требующие решения для борьбы с эпидемией туберкулеза, нуждаются в инновационном подходе на основе установленных принципов, который заставляет двигаться дальше для достижения полного использования всех существующих возможностей, обеспечиваемых в рамках программы ООН «ЦУР». Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза, разработанная в соответствии с «ЦУР», является логической эволюцией и сдвигом парадигмы стратегий борьбы с туберкулезом в прошлом [9]. Стратегия ДОТС, разработанная в 1994 г., фокусировалась на создании основы для эффективных мер по борьбе с туберкулезом посредством обеспечения базовых средств для борьбы с эпидемией. Стратегия «Остановить туберкулез», разработанная в 2006 г., расширяет данное реагирование, решая возникающие сложные задачи, связанные с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и МЛУ-ТБ. Данная стратегия внесла свой вклад в улучшение доступа к качественной помощи больным туберкулезом, вовлекая все общественные и частные учреждения, оказывающие услуги больным туберкулезом, организации гражданского общества, сообщества, а также поддерживая инвестиции в улучшение методов и подходов к борьбе с туберкулезом. В настоящий момент ликвидация эпидемии туберкулеза является одной из целей

устойчивого развития, для которой требуется реализация комплексных действий в части биомедицины, общественного здравоохранения, а также социально-экономических мероприятий, которые зачастую располагаются за пределами сектора здравоохранения, наряду со значительным усилением исследований и инноваций [9]. Только инновационное мышление снизит бремя туберкулеза ускоренными темпами, как это показано в планируемой модели на рис. 1. На этой модели текущее ежегодное снижение в 1,5% должно быть ускорено для достижения 10% в год к 2025 г. Данное ежегодное снижение наблюдалось эмпирическим способом в 50-е и 60-е годы в некоторых странах Западной Европы, которые использовали в комплексе все диагностические и лечебные меры, существующие на тот момент, при обеспечении доступа к медицинской помощи и социальной защите. Таким образом, это может быть достигнуто посредством полной реализации уже существующих (и внедряемых) технических мер в сочетании с всеобщим доступом при настолько низких личных расходах, насколько это возможно. Поэтому важно гарантировать то, что помощь больным туберкулезом включена в стремление гарантировать всеобщий охват, кроме того, расширение механизмов социальной и финансовой защиты во избежание разорительных расходов семей, пострадавших от туберкулеза, является важнейшим компонентом новой стратегии борьбы с этим заболеванием, которое поражает самых бедных. К 2025 г. и позднее требуется дальнейшее усиление для достижения новой цели – ликвидации туберкулеза (т. е. снижение мировой заболеваемости до уровня, аналогичного уровню заболеваемости в странах с высоким доходом к 2035 г.), что возможно только при дальнейшем увеличении темпов снижения показателей годовой заболеваемости до 17% в год. Данный показатель был достигнут в некоторых небольших общинах эскимосов с тяжелым бременем туберкулеза на Аляске, США, в Северо-Западной провинции Канады посредством очень активных мероприятий по пресечению распространения в сообществе, что также включало профилактическое лечение [10]. Соответственно, после 2025 г. будет важно иметь в наличии новые методы экспресс-диагностики заболевания и латентной инфекции, новые краткосрочные режимы лечения с более простым применением для обоих состояний и, конечно, вакцину, которая может быть использована до инфицирования и после инфицирования для профилактики заболевания. По этой причине новая стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза уделяет особое внимание поиску новых методов и их оперативному внедрению на территориях с тяжелейшим бременем.

Данные представления были положены в основу при разработке новой стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза, которая была одобрена всеми странами – участницами ВОЗ, при поддержке Российской Федерации, во время принятия резолюции 67-й Все-

мирной ассамблеи здравоохранения в 2014 г. Новая стратегия включает ряд мероприятий, которые могут быть адаптированы на уровне страны. В ней содержатся четыре основных принципа, а также десять элементов, объединенных в три компонента. Основные принципы: (i) стратегическое руководство и ответственность со стороны государства, проведение мониторинга и оценки; (ii) тесное сотрудничество с организациями гражданского общества и местным населением; (iii) защита и соблюдение прав человека, этических норм и принципов справедливости; (iv) адаптация стратегии и задач на уровне страны при глобальном сотрудничестве. Три основных компонента стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза: (i) комплексное лечение и профилактика, ориентированные на пациента; (ii) энергичная политика и поддерживающие системы; (iii) интенсификация исследований и инноваций. Десять элементов, содержащихся в каждом из трех компонентов, представлены на рис. 2 [9].

Все компоненты крайне важны для успешной реализации стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза. В последние годы ВОЗ был выпущен ряд рекомендаций по политике и руководства для усиления и упорядочивания диагностики, лечения и профилактики туберкулеза [11-17]. Также выпущено руководство касательно важности политики в системе здравоохранения в целом, которая способствует улучшению помощи больным туберкулезом и борьбы с ним посредством работы с решающими социальными и экономическими факторами, которые влияют на развитие эпидемии туберкулеза [18-21]. Они включают оценку и последующий ответ на ряд основных факторов риска, способствующих развитию туберкулеза, например такие неинфекционные состояния, как курение [13-33], злоупотребление алкоголем [24] и диабет [25]. Рекомендации, основанные на доказательствах, должны являться результатом исследований и систематических обзоров, приниматься и адаптироваться всеми странами. В то же время третий компонент, который фокусируется на вопросах исследования, имеет особое значение для Российской Федерации – страны, в которой существуют многолетние традиции и база для внесения своего вклада в исследования на глобальном уровне посредством определения собственной национальной стратегии исследований и развития в области туберкулеза через мобилизацию новых ресурсов с помощью авторитетных академических и исследовательских институтов.

Третий компонент, призывающий к «интенсификации исследований и инноваций», понимается как необходимое поле стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза и тот участок, на котором соприкасаются исследования и инновации, меры по борьбе и оказанию помощи. Программа Российской Федерации по борьбе с туберкулезом может стать моделью ускоренных темпов снижения заболеваемости при условии, что текущие тенденции последних лет

ВИДЕНИЕ	Мир, в котором нет туберкулеза – нет летальных исходов, нет болезней, нет страданий, вызванных туберкулезом			
ЦЕЛЬ	Ликвидировать глобальную эпидемию туберкулеза			
ПОКАЗАТЕЛИ	ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ		ЦЕЛИ	
	2020	2025	2030*	2035
Сокращение смертности от туберкулеза по сравнению с 2015 г. (%)	35%	75%	90%	95%
Сокращение заболеваемости туберкулезом по сравнению с 2015 г. (%)	20% ( $< 85/100\ 000$ )	50% ( $< 55/100\ 000$ )	80% ( $< 20/100\ 000$ )	90% ( $< 10/100\ 000$ )
Разорительные расходы семей, пострадавших от туберкулеза, вызванные этим заболеванием (%)	0	0	0	0
ПРИНЦИПЫ				
1. Стратегическое руководство и ответственность со стороны государства, проведение мониторинга и оценки 2. Тесное сотрудничество с организациями гражданского общества и местным населением 3. Защита и соблюдение прав человека, этических норм и принципов справедливости 4. Адаптация стратегии и задач на страновом уровне при глобальном сотрудничестве				
КОМПОНЕНТЫ И ЭЛЕМЕНТЫ				
1 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА, ОРИЕНТИРОВАННЫЕ НА ПАЦИЕНТА А. Ранняя диагностика туберкулеза, включая повсеместное исследование чувствительности и систематическое обследование контактов и лиц из групп риска В. Лечение больных туберкулезом, включая больных с лекарственной устойчивостью возбудителя, а также поддержка пациентов С. Совместная работа в части сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ-и, ведение сопутствующих заболеваний D. Профилактическое лечение лиц из групп риска, вакцинация против туберкулеза				
2 ЭНЕРГИЧНАЯ ПОЛИТИКА И ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ СИСТЕМЫ А. Политическая поддержка при предоставлении адекватных ресурсов для оказания помощи больным туберкулезом и его профилактики В. Привлечение общественности, организаций гражданского общества, общественных и частных организаций, занимающихся оказанием помощи С. Политика всеобщего охвата системами здравоохранения, установленная правовая база для регистрации случаев, учет естественного движения населения, качественное и рациональное использование медицинских препаратов и инфекционный контроль D. Социальная защита, борьба с бедностью и работа с другими основными факторами, влияющими на туберкулез				
3 ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИННОВАЦИЙ А. Открытие, разработка и оперативное принятие новых инструментов, мероприятий и стратегий В. Исследования для оптимизации реализации и влияния, продвижение инноваций				

\* Цели, включенные в ЦУР

**Рис. 2.** Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза в 2016-2035 гг.

**Fig. 2.** The End TB Strategy 2016-2035

сохранятся и укрепятся в дальнейшем. Усиление фокуса на исследованиях требуется в следующих направлениях: прежде всего, разработка и внедрение улучшенных методов экспресс-диагностики как активного заболевания, так и латентной инфекции, которые будут применяться на уровне ПМСП; во-вторых, внедрение более безопасных, простых и коротких режимов лечения и заболевания, независимо от имеющейся лекарственной чувствительности или устойчивости, и латентной инфекции; и последнее, разработка эффективной вакцины. Поэтому необходимо эффективное сотрудничество с международными партнерами, чтобы сильные российские традиции исследований по вопросам туберкулеза могли объединиться с инновационным мышлением других стран.

### Новое мышление для нового способа решения проблемы туберкулеза

В настоящей жизни мы окружены технологиями и прочими инновациями. Новое тысячелетие можно описать как эпоху «Трансформирующих инноваций», в большей степени связанных с появлением Интернета, использованием «Больших данных», цифровыми и молекулярными технологиями, генетическими и связанными с ними ресурсами. Соответственно, возникает вопрос: используем ли

мы все из них для нужд борьбы с туберкулезом и его ликвидации, а также для обеспечения доступа к здравоохранению в целом? Такие термины, как «Точное (индивидуальное) лечение», «Большие данные» и «Интернет вещей» не являются футуристическими произведениями литературы, а реалиями сегодняшнего дня.

Например, «Точное (индивидуальное) лечение» – это подход к лечению и профилактике заболевания, который учитывает индивидуальные вариации в генах, окружающей среде и образе жизни каждого человека [26]. Как мы можем перейти от преимущественно стандартных подходов к «Точному (индивидуальному) лечению» и при этом суметь посредством устойчивых, экономически эффективных и масштабных действий работать с каждым человеком, пострадавшим от серьезной угрозы общественному здоровью, такой как туберкулез? Мы должны расширить масштабы точности медицины и превратить точность общественного здравоохранения в реальность. И эту потрясающую задачу нам предстоит решить.

«Большие данные» подразумевают объемы значительной, комплексной и связанной между собой информации, которая включает медицинские, генетические данные, данные об окружающей среде, финансовые, географические данные, а также данные о социальной среде. Улучшение состояния здоровья

возможно, если понять причины и исходы заболевания, использовать направленные препараты для точного лечения, совершенствовать прогнозирование и профилактику заболевания. Данному процессу будут способствовать улучшение понимания поведения в области здоровья и ускоренный цикл распространения полученных знаний, а также увеличение общественного осознания заботы о своем здоровье и благополучии.

Что касается цифровых технологий, недавно ВОЗ были опубликованы профили целевых продуктов в части цифровых инструментов здравоохранения, которые могут существенно изменить работу по оказанию помощи и соблюдению режима лечения, эпиднадзору, фармаконадзору и прочей программной деятельности, а также по электронному обучению [27, 28]. Кроме того, «Интернет вещей» предлагает уникальные возможности [29]. «Интернет вещей» – это сеть физических объектов или «вещей» со встроенной электроникой, программным обеспечением, датчиками и подключением к сети, что позволяет данным объектам собирать и обмениваться данными, которые в дальнейшем могут быть использованы для оптимизации выявления пациентов, стратегий ведения и профилактики, общественных компаний и т. д. Уже существует ряд примеров применения «Интернета вещей» в борьбе с туберкулезом: новейшие средства диагностики, включая Xpert MTB/RIF, устройство для автоматизированного роста *Mycobacterium tuberculosis* на средах (MGIT). Метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA) может быть связан с автоматическими датчиками для считывания, анализа и передачи информации. Оборудование для диагностики ВИЧ-инфекции, такое как Alere PIMA CD4 и Alere Q HIV-1/2 Detect, также может продуцировать электронные данные. В отличие от данных на бумажных носителях, электронные данные могут быстро и аккуратно пересылаться различным получателям согласно их применению, а также легко анализироваться [30]. Можно представить себе потенциал диагностики, которая может взаимодействовать с цифровыми инструментами, позволяя, таким образом, задействовать наиболее удаленные и разнообразные территории, а также использовать ее за пределами специализированных медицинских учреждений.

Инструменты, позволяющие изменить правила игры, могут быть доступны в учреждениях государственного и частного сектора, что должно быть направлено на оказание наибольшего социального влияния, такого как упрощенная оценка глобальных финансовых потоков здравоохранения посредством визуализации данных, что позволяет направлять финансирование на определенные цели, гарантируя, таким образом, увеличение подотчетности и прозрачности доноров и реципиентов. Социальные средства массовой информации могут использоваться для привлечения общественности, макси-

мизации помощи пациенту и работы по социальной мобилизации. Индивидуальные цифровые идентификаторы при условии соблюдения конфиденциальности личных данных могут быть применены в эпидемиологических базах данных, исследованиях распространенности заболевания и/или эпидемиологического надзора, при планировании и реализации мер профилактики в обществе, включая иммунизацию. Переводы электронных денег могут стать неотъемлемой частью схем социальной защиты или управления проектами. Полное понимание и адаптация новых технологий и инновационных систем приведут к их применению для улучшения помощи больным туберкулезом и работе по борьбе с ним. Учитывая ее развитую инфраструктуру, у Российской Федерации есть возможность опробовать, экспериментально проверить и распространить такие трансформирующие инновации. Однако для этого потребуются координационный подход посредством: (i) разработки национальной стратегии исследований при руководящей роли правительства; (ii) определения приоритетов на основе существующих возможностей и базы многочисленных научных учреждений в стране; (iii) мобилизации достаточных ресурсов для осуществления данного процесса.

## Выводы

Глобальная эпидемия туберкулеза может быть ликвидирована в течение последующих 20 лет только при условии активной работы всех стран, которые одобрили стратегию ВОЗ по ликвидации туберкулеза и ее амбициозные цели. Для этого требуется сдвиг парадигмы с фокусированных действий, постепенно снижающих заболеваемость туберкулезом, в сторону усиленных междисциплинарных подходов, которые продемонстрируют снижение эпидемии ускоренными темпами. Реализация компонентов и элементов стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза при соблюдении основных принципов требует активного диалога не только на уровне министерств здравоохранения, но и с привлечением других ключевых игроков, включая представителей различных министерств и ведомств, общественности, гражданского общества и частного сектора. Обладая ресурсами и сильными традициями в области здравоохранения, Российская Федерация находится в уникальном положении, позволяющем стать моделью для открытия новых методов борьбы с туберкулезом, реализации всех инноваций, увеличения масштаба их применения и распространения. Кроме того, Российская Федерация играет уникальную роль в реализации политического участия на высоком уровне, начиная с министров здравоохранения, которые примут участие в Глобальной конференции, которая будет проводиться в Москве 16-17 ноября 2017 г. совместно с ВОЗ, и в продолжение обозначения важности глобальной борьбы с

туберкулезом на уровне глав государств и тех, кто управляет национальными и международными ресурсами на будущей Генеральной ассамблее ООН, посвященной туберкулезу. В заключение хочется отметить, что у Российской Федерации имеются

традиции, опыт и вся база, чтобы стать ведущим глобальным игроком в достижении амбициозных международных целей, которые спасут миллионы человеческих жизней, внося свой вклад в достижение мечты о ликвидации туберкулеза к 2030 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva: World Health Organization, 2016.
2. M. Raviglione. Ending TB – Global situation and a new strategy in the SDG era. Presentation at the 7th Conference of the Union European Region
3. The Global Fund. <http://www.theglobalfund.org/en/tuberculosis/>
4. Uplekar M. Public-private mix for tuberculosis care and prevention. What progress? What prospects? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 11. – P. 1424-1429.
5. UNAIDS Fact sheet, 2016 <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
6. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO/HTM/TB/2012.1. Geneva: World Health Organization; 2012.
7. Tanimura T., Jaramillo E., Weil D. et al. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1763-1775.
8. The End TB strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. The official text approved by the Sixty seventh World Health Assembly, May 2014.
9. Implementing The End TB strategy: The Essentials. WHO/HTM/TB/2015.31. Geneva: World Health Organization, 2015.
10. Grzybowski S., Styblo K., Dorken E. Tuberculosis in Eskimos // *Tubercle.* – 1976. – Suppl. 57. – P. 1-58.
11. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16 Geneva, World Health Organization, 2013.
12. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. WHO/HTM/TB/2015.11. Geneva: World Health Organization, 2015.
13. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Policy guidance. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.12. Geneva: World Health Organization, 2016.
14. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-TB drugs. Policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.07. Geneva: World Health Organization, 2016.
15. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04 Geneva: World Health Organization, 2016.
16. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I. et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 1563-1576.
17. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01. Geneva: World Health Organization, 2015.
18. Lönnroth K., Jaramillo E., Williams B. G. et al. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants // *Social Science & Medicine.* – 2009. – Vol. 68. – P. 2240-2246.
19. Lönnroth K., Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the sustainable Development Goals // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2016. – Vol. 110. – P. 148-150.
20. Siroka A., Ponce N. A., Lönnroth K. Association between spending on social protection and tuberculosis burden: a global analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 473-479.
21. Boccia D., Pedrazzoli D., Wingfield T. et al. Towards cash transfer interventions for tuberculosis prevention, care and control: key operational challenges and research priorities // *BMC Infectious Diseases.* – 2016. – Vol. 16. – P. 307.

## REFERENCES

1. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, World Health Organization, 2016.
2. M. Raviglione. Ending TB – Global situation and a new strategy in the SDG era. Presentation at the 7th Conference of the Union European Region.
3. The Global Fund. <http://www.theglobalfund.org/en/tuberculosis/>
4. Uplekar M. Public-private mix for tuberculosis care and prevention. What progress? What prospects? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20(11), pp. 1424-1429.
5. UNAIDS Fact sheet, 2016. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
6. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO/HTM/TB/2012.1. Geneva, World Health Organization, 2012.
7. Tanimura T., Jaramillo E., Weil D., Raviglione M., Lönnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 43, pp. 1763-1775.
8. The End TB strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. The official text approved by the Sixty seventh World Health Assembly, May 2014.
9. Implementing The End TB strategy: The Essentials. WHO/HTM/TB/2015.31. Geneva, World Health Organization, 2015.
10. Grzybowski S., Styblo K., Dorken E. Tuberculosis in Eskimos. *Tubercle*, 1976, suppl. 57, pp 1-58.
11. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16. Geneva, World Health Organization, 2013.
12. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. WHO/HTM/TB/2015.11. Geneva, World Health Organization, 2015.
13. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Policy guidance. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.12. Geneva, World Health Organization, 2016.
14. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-TB drugs. Policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.07. Geneva, World Health Organization, 2016.
15. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04 Geneva, World Health Organization, 2016.
16. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Aziz M.A., Baddeley A., Barreira D. et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur. Respir. J.*, 2015, Dec., vol. 46(6), pp. 1563-76.
17. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01. Geneva, World Health Organization, 2015.
18. Lönnroth K., Jaramillo E., Williams B.G., Dye C., Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*, vol. 68, 2009, pp. 2240-2246.
19. Lönnroth K., Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the sustainable Development Goals. *Trans. R. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 2016, vol. 110, pp.148–150.
20. Siroka A., Ponce N.A., Lönnroth K. Association between spending on social protection and tuberculosis burden: a global analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, pp. 473-79.
21. Boccia D., Pedrazzoli D., Wingfield T., Jaramillo E., Lönnroth K., Lewis J. et al. Towards cash transfer interventions for tuberculosis prevention, care and control: key operational challenges and research priorities. *BMC Infectious Diseases*, 2016, vol.16, pp. 307.

22. A WHO/The Union Monograph on TB and Tobacco Control. Joining efforts to control two related epidemics. WHO/HTM/TB/2007.390. Geneva: World Health Organization, 2007.
23. Creswell J., Raviglione M., Ottmani S. et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 1269-1282.
24. Lönnroth K., Williams B. G., Jaramillo E. et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 289.
25. Lönnroth K., Roglic G., Harries A. D. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2014. – Vol. 2. – P. 730-739.
26. Precision Medicine Initiative, NIH-USA, <https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program>
27. Digital health for the End TB Strategy – an agenda for action. WHO/HTM/TB/2015.21. Geneva: World Health Organization, 2015.
28. Falzon D., Timimi H., Kurosinski P. et al. Digital Health for the End TB Strategy: developing priority products and making them work // Eur. Respir. J. – 2016. – P. 29-45.
29. Falzon D., Raviglione M. The Internet of Things to come: digital technologies and the End TB Strategy. BMJ, 2016 DOI: 10.1136/bmjgh-2016-000038.
30. GLI guide to the connectivity solutions, Geneva, 2016.
22. A WHO/The Union Monograph on TB and Tobacco Control. Joining efforts to control two related epidemics. WHO/HTM/TB/2007.390. Geneva, World Health Organization, 2007.
23. Creswell J., Raviglione M., Ottmani S., Migliori G.B., Uplekar M., Blanc L., Sotgiu G., Lönnroth K. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. Eur. Respir. J., 2011, vol. 37, pp. 1269-1282.
24. Lönnroth K., Williams B.G., Jaramillo E., Stadlin S., Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. BMC Public Health, 2008, vol. 8, pp. 289.
25. Lönnroth K., Roglic G., Harries A.D. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. Lancet Diabetes Endocrinol., 2014, vol. 2, pp. 730-39.
26. Precision Medicine Initiative. NIH-USA. <https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program>
27. Digital health for the End TB Strategy - an agenda for action. WHO/HTM/TB/2015.21. Geneva, World Health Organization, 2015.
28. Falzon D., Timimi H., Kurosinski P., Migliori G.B., Van Gemert W., Denking C. et al. Digital Health for the End TB Strategy: developing priority products and making them work. Eur. Respir. J., 2016, pp. 29-45.
29. Falzon D., Raviglione M. The Internet of Things to come: digital technologies and the End TB Strategy. BMJ, 2016, DOI: 10.1136/bmjgh-2016-000038.
30. GLI guide to the connectivity solutions, Geneva, 2016.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

**Марио К. Равильоне**

*Руководитель, Программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом  
20, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland  
E-mail: [raviglionem@who.int](mailto:raviglionem@who.int)  
Тел.: +41 22 791 2663*

**Алексей А. Коробицын**

*Технический сотрудник, Программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом  
20, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland  
E-mail: [korobitsyna@who.int](mailto:korobitsyna@who.int)  
Тел.: +41 22 791 2292*

**FOR CORRESPONDENCE:**

**Mario C. Raviglione**

*Director, WHO Global TB Programme  
20, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland  
[raviglionem@who.int](mailto:raviglionem@who.int)  
+41 22 791 2663*

**Alexei A. Korobitsyn**

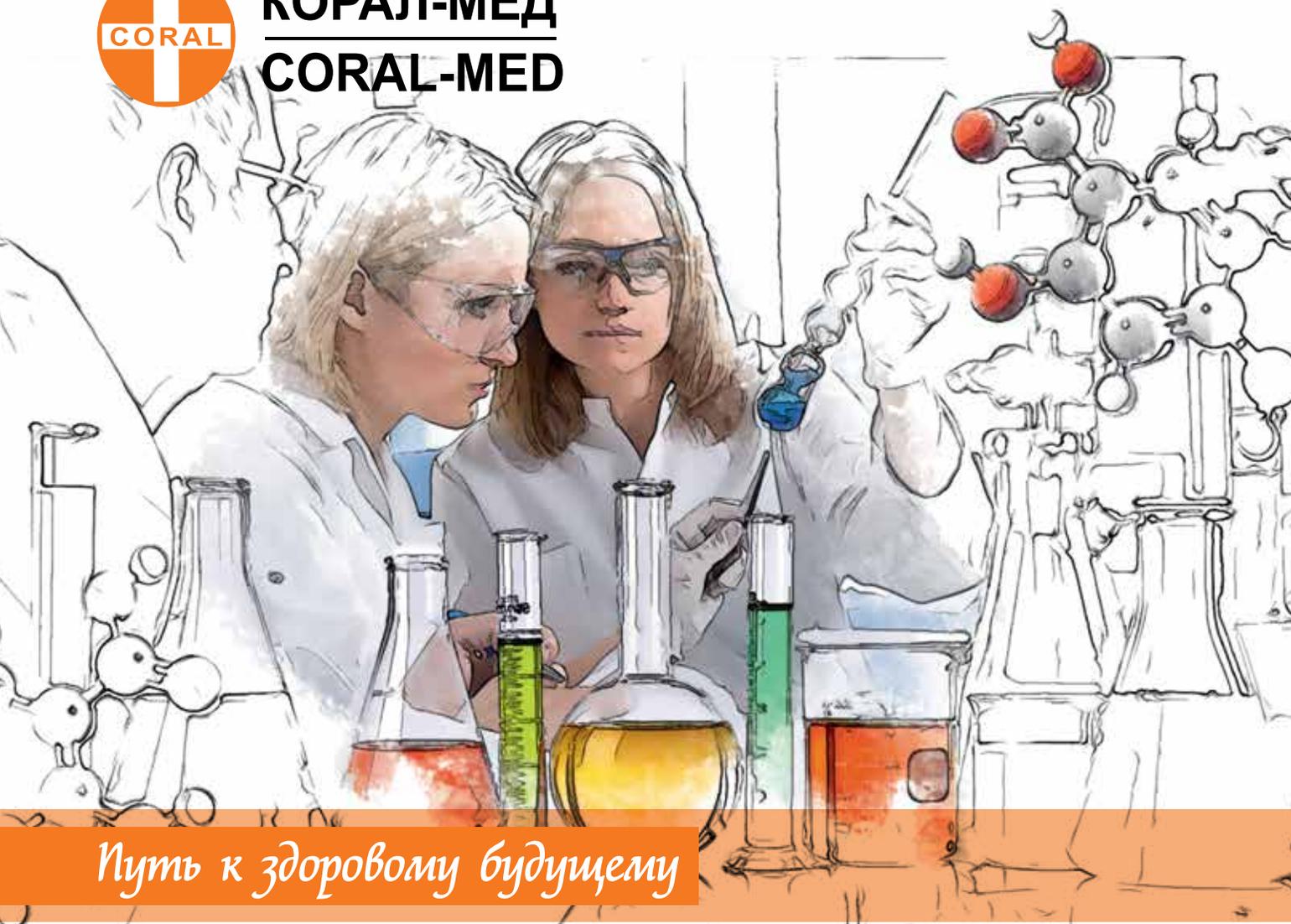
*Technical Officer, WHO Global TB Programme  
20, Avenue Appia, 1211 Geneva 27,  
Switzerland  
[korobitsyna@who.int](mailto:korobitsyna@who.int)  
+41 22 791 2292*

Поступила 04.11.2016

Submitted as of 04.11.2016



**КОРАЛ-МЕД**  
**CORAL-MED**



## *Путь к здоровому будущему*

Закрытое акционерное общество «Корал-Мед» – фармацевтическая компания, основанная в России в 1997 году.

**Корал-Мед** занимается исследованиями, разработкой, производством и дистрибьюцией дженериковых и брендовых препаратов, а также биоэквивалентных продуктов и медицинского противотуберкулезного оборудования. На сегодняшний день компания Корал-Мед активно развивается, осуществляя свою главную миссию — реализацию современных доступных высококачественных лекарственных средств и продукции для медицинской диагностики, удовлетворяющих требованиям здравоохранения и ожиданиям пациентов.

**Корал-Мед** располагает широким спектром противотуберкулезных, иммуносупрессивных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, препаратов для улучшения фосфорно-кальциевого обмена и препаратов, применяемых в ревматологии.

**Корал-Мед** осуществляет на Российском фармацевтическом рынке регистрацию, маркетинг, проведение клинических испытаний в ведущих научных центрах и лечебных учреждениях, сотрудничество с ведущими специалистами на всей территории России, импорт и складирование, внедрение, продвижение и организацию дистрибьюции. Имея развитую сеть региональных представительств, продвигает свою продукцию по всей территории Российской Федерации.

**ЗАО «КОРАЛ-МЕД»**  
[www.coralmed.ru](http://www.coralmed.ru)  
[info@coralmed.ru](mailto:info@coralmed.ru)

## ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ЗА 2011-2015 гг.

Э. Н. МАМЕДБЕКОВ<sup>1</sup>, З. Ш. КАДЫМОВА<sup>1,2</sup>, И. М. АХУНДОВА<sup>1</sup>, Х. С. БАДАЛОВА<sup>1</sup>, И. К. МАМЕДОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт легочных заболеваний Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г. Баку, Азербайджан

<sup>2</sup>Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

**Цель исследования:** изучение эпидемической ситуации по туберкулезу в Азербайджане за 2011-2015 гг.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ показателей эпидемического процесса при туберкулезе: заболеваемости, распространенности и смертности за 5 лет (2011-2015 гг.) по данным официальной статистической отчетности (форма № 8 и форма № 20) за 2011-2015 гг.

**Результаты.** За 5 лет (2011-2015 гг.) уровень заболеваемости туберкулезом снизился на 22,2%, уровень распространенности – на 20,3%, смертности – на 7,3%, заболеваемости детей туберкулезом – на 28,5%, распространенности – на 35,6%. Эти благоприятные изменения явились результатом начатой ранее интенсификации и оптимизации противотуберкулезной работы в республике.

**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиологические показатели, оптимизация противотуберкулезных мероприятий.

### TUBERCULOSIS EPIDEMIC SITUATION IN AZERBAIJAN REPUBLIC IN 2011-2015

E. N. MAMEDBEKOV<sup>1</sup>, Z. SH. KADYMOVA<sup>1,2</sup>, I. M. AKHUNDOVA<sup>1</sup>, KH. S. BADALOVA<sup>1</sup>, I. K. MAMEDOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azerbaijan Research Institute of Respiratory Diseases, Ministry of Health of Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan

<sup>2</sup>Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**Goal of the study:** to evaluate tuberculosis epidemic situation in Azerbaijan in 2011-2015.

**Materials and methods.** The following tuberculosis rates were analyzed and compared: incidence, prevalence and mortality for 5 years (2011-2015) basing on the data of official statistic reporting (Form no.8 and Form no. 20) for 2011-2015.

**Results.** During 5 years (2011-2015) tuberculosis incidence decreased by 22.2%, prevalence by 20.3%, mortality by 7.3%, tuberculosis incidence in children by 28.5% and prevalence by 35.6%. These positive changes resulted from strengthening and optimization of tuberculosis care in the Republic.

**Key words:** tuberculosis, epidemiological rates, optimization of tuberculosis control activities.

Во многих странах, независимо от уровня экономического развития, увеличивается заболеваемость туберкулезом [13], а также наблюдается рост частоты туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя как среди контингентов противотуберкулезных диспансеров, так и среди впервые выявленных больных. Важной составляющей качественного противодействия туберкулезу является оценка эпидемиологических параметров заболевания [2, 4].

Цель исследования: изучение эпидемической ситуации по туберкулезу в Азербайджане за 2011-2015 гг.

#### Материалы и методы

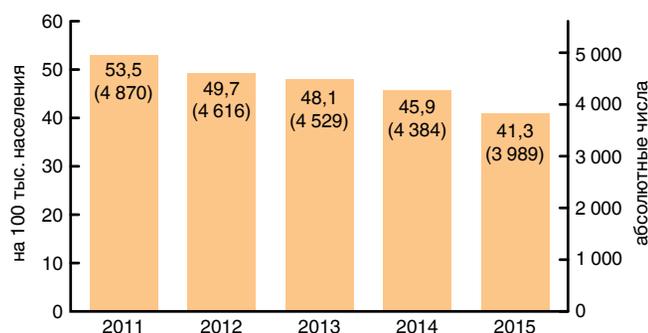
Проведен сравнительный анализ за 5 лет (2011-2015 гг.) эпидемиологических показателей при туберкулезе: заболеваемость, распространенность и смертность [9-12, 14], для чего использовали документы официальной статистической отчетности, принятые в Азербайджане: форма № 8 и форма № 20 за 2011-2015 гг.

#### Результаты исследования

Показатель заболеваемости как комплексный индикатор отражает не только эпидемический

процесс, но и организацию выявления больных туберкулезом [1]. Пик заболеваемости туберкулезом был в 2011 г. – 53,5 случая на 100 тыс. взрослого населения. Ухудшению ситуации способствовали миграционные процессы, наличие беженцев и вынужденных переселенцев, наркомания, алкоголизм и социально-экономический кризис. Показатель заболеваемости снизился в 2012 г. до 49,7 в 2013 г. – до 48,1 на 100 тыс. населения. То есть за 3 года, с 2011 по 2013 г., темп снижения составил 10,1%. В последующие годы тенденция сохранялась, а темп нарастал: заболеваемость в 2014 и в 2015 г. составила 45,9 и 41,3 на 100 тыс. населения соответственно, темп снижения за 2 года по сравнению с 2013 г. составил 14,1%. Таким образом, за 5 лет показатель заболеваемости туберкулезом населения республики снизился на 22,8% (рис. 1).

Неблагоприятным фактором, характеризующим эпидемическую ситуацию по туберкулезу, является заболеваемость туберкулезом детей [5, 7]. С 2011 по 2013 г. заболеваемость туберкулезом детей стабилизировалась на уровне 20,2 на 100 тыс. детского населения. В 2014 г. заболеваемость детей резко снизилась до 15,7, а в 2015 г. – до 14,3 на 100 тыс. детского населения. Темп снижения за 5 лет составил 28,5%. Число заболевших подрост-



**Рис. 1.** Заболеваемость туберкулезом в Азербайджанской Республике

**Fig. 1.** Tuberculosis incidence in Azerbaijan Republic

ков 15-17 лет за годы наблюдения всегда превышало число заболевших детей в возрасте 0-14 лет (табл.). Из таблицы видно, что за 5 лет заболеваемость у детей изменялась меньшими темпами, чем у подростков. Снижение заболеваемости туберкулезом среди детей и взрослых происходило на фоне ранее начатой активизации противотуберкулезной работы по раннему выявлению и профилактике туберкулеза, в том числе в эпидемических очагах [5, 14].

**Таблица.** Число заболевших детей и подростков в 2011–2015 гг.

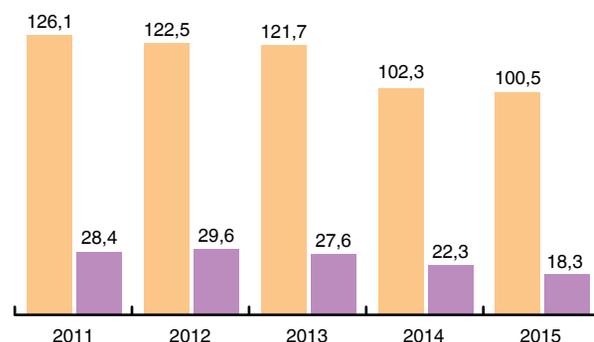
**Table.** Number of children and adolescents falling ill with tuberculosis in 2011-2015

Возраст	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
0-14	249	212 (-37)	215 (+3)	178 (-37)	179 (+1)
15-17	272	245 (-27)	287 (+42)	222 (-65)	190 (-32)
Всего	521	457	502	400	369

Наиболее достоверное подтверждение диагноза – выделение и идентификация *M. tuberculosis* в клиническом материале. К сожалению, микробиологическое подтверждение диагноза у детей возможно не более чем в 30-40% случаев в связи с особенностями первичного туберкулеза, доминирующим проявлением которого является поражение внутригрудных лимфоузлов. Возможна как гипердиагностика, так и случаи пропуска активного туберкулеза [6], поэтому необходимы новые решения в диагностическом процессе.

Вторым важным эпидемиологическим показателем является распространенность туберкулеза, который против 126,1 в 2011 г. снижался все эти годы. Темп снижения 20,3%. Распространенность туберкулеза среди детей с 2011 по 2015 г. также снизилась в 1,6 раза с 28,4 до 18,3 на 100 тыс. детского населения (темп снижения 35,6%) (рис. 2).

Одним из важнейших и наиболее достоверных показателей, характеризующих тяжесть эпидемической ситуации по туберкулезу, является смертность от этого заболевания. Изучение ее динамики позволяет судить об организации выявления и лечения больных туберкулезом. С 2011 по 2015 г.



**Рис. 2.** Распространенность туберкулеза в Азербайджанской Республике в 2011-2015 гг. (на 100 тыс. населения)

**Fig. 2.** Tuberculosis prevalence in Azerbaijan Republic in 2011-2015 (per 100,000 pop.)

показатель смертности от туберкулеза в республике снизился на 0,3% (2011 г. 4,1 против 3,8 в 2015 г. на 100 тыс. населения) (рис. 3).

Смертность от туберкулеза на 100 тыс. населения в Азербайджане



**Рис. 3.** Смертность от туберкулеза на 100 тыс. населения в Азербайджанской Республике

**Fig. 3.** Tuberculosis mortality per 100,000 pop. in Azerbaijan Republic

Таким образом, динамическое наблюдение за уровнем основных эпидемиологических показателей по туберкулезу за последние 5 лет выявило их положительную динамику, что, вероятно, связано с оптимизацией лечебно-профилактических мероприятий, проводимых в стране. В Азербайджанской Республике уже 10 лет действует приказ Министерства здравоохранения о запрете продажи в аптечной сети противотуберкулезных препаратов первого ряда, что привело к улучшению регистрации больных. Потребность страны в противотуберкулезных препаратах покрывается: I ряда – за счет закупок на средства Минздрава, II ряда – за счет гранта Глобального фонда. В столице и районах республики действуют 68 специализированных учреждений, в том числе 1 научно-исследовательский институт, 7 диспансеров, 18 больниц, 11 противотуберкулезных отделений, 31 противотуберкулезный кабинет. В последние годы проведена работа по укреплению материально-технической базы данных учреждений.

Так, при Научно-исследовательском институте легочных заболеваний действует Центр национальной программы по туберкулезу, который сотрудничает со Всемирной организацией здравоохранения. Созданы и используются в практической деятельности клинические протоколы по профилактике, выявлению, диагностике, лечению туберкулеза [9-12]. Для диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Азербайджане налажена трехуровневая лабораторная сеть, включая Национальную референс-лабораторию, сертифицированную Супранациональной лабораторией (Гаутинг, Германия) по тестированию противотуберкулезных препаратов I и II рядов. В республике работают 5 региональных посевных лабораторий и 64 микроскопические лаборатории, в некоторых установлены системы Gene Xpert. Тесты на лекарственную чувствительность возбудителя проводятся с помощью HAIN-test, MGIT и методом Левенштейна – Йенсена в референс-лаборатории страны.

Одним из важнейших факторов успешного лечения туберкулеза являются знания о лекарственной устойчивости возбудителя [3]. В 2012-2013 гг. впервые в Азербайджане проведено поперечное исследо-

вание для выявления лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам (DRS-drug resistance survey), в результате чего установлено, что среди впервые выявленных больных множественная лекарственная устойчивость возбудителя встречалась в 13%, а среди ранее леченных больных – в 28% случаев. Среди всех больных множественная лекарственная устойчивость возбудителя составила 18% [8].

## Заключение

За последние 5 лет эпидемическая ситуация в Азербайджанской Республике улучшается, чему способствовали ранее начатые интенсивные противотуберкулезные мероприятия. Для поддержания этой тенденции необходимо внедрять современные методы выявления туберкулеза, повысить эффективность лечения больных, особенно с лекарственной устойчивостью возбудителя, представляющих серьезную эпидемическую опасность для окружающих. В результате исследования 2012-2013 гг. установлено, что частота лекарственной устойчивости возбудителя достигает среди впервые выявленных больных 13%, а среди ранее леченных – 28% случаев.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Гордина А. В. и др. Государственная система мониторинга туберкулеза в России. Сборник трудов конференции «Новые информационные технологии и мониторинг туберкулеза». – М., 2000. – С. 10-30.
2. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1994. – 259 с.
3. Васильева И. А., Самойлова Г. А., Зимина В. Н., Комиссарова О. Г., Багдасарян Т. Р., Ловачева О. В. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 31-38.
4. Ильницкий Г. И. Избирательная оценка заболеваемости туберкулезом с использованием цифровых компьютерно-информационных технологий в системе MSEXCEL // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 61-65.
5. Курбанова М. Б. Факторы риска и заболеваемость туберкулезом среди детей и подростков, проживающих в г. Баку // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 30-36.
6. Озере И., Озолина А., Бобрикова О. Первичный туберкулез органов дыхания у детей // Туб. и болезни легких. – 2005. – № 9. – С. 23-27.
7. Павленюк И. В., Ревакина О. В., Алексеева Т. В. Оценка организации противотуберкулезной помощи детям и подросткам в Сибирском федеральном округе в 2010-2012 гг. // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 36-40.
8. Alikhanova N., Akhundova I., Seyfaddinova M. et al. First national survey of antituberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis // Public Health Action. – 2014. – Vol. 4 (Suppl. 2). – P. S17-S23 (7).
9. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Ağciyər vərəminin kimyəvi terapiyası üzrə klinik protokol, Bakı, 2011, 32 səh.
10. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Uşaqlarda tənəffüs orqanları vərəminin diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol, Bakı, 2014, 36 səh.
11. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Vərəm xəstələrinin aşkarlanması üzrə klinik protokol, Bakı, 2013, 29 səh.
12. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Vərəmin profilaktikası üzrə klinik protokol, Bakı, 2012, 31 səh.
13. Berlin L. Tuberculosis: resurgent disease, renewed liability // AJR Am. J. Roentgenol. – 2008. – Vol. 190, № 6. – P. 1438-1444.

## REFERENCES

1. Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Gordina A.V. et al. Gosudarstvennaya sistema monitoringa tuberkuleza v Rossii. Sbornik trudov konferentsii Noveye informatsonnye tekhnologii i monitoring tuberkuleza. [Current system of monitoring over tuberculosis in Russia. Coll. of articles of the Conference on New Information Technologies and Tuberculosis Monitoring]. Moscow, 2000, pp. 10-30.
2. Beaglehole R., Bonita R., Kjellstrom T. Osnovy epidemiologii. (Russ. Ed.: Beaglehole R., Bonita R., Kjellstrom T. Basic Epidemiology). World Health Organisation, Geneva, 1994, 259 p.
3. Vasilieva I.A., Samoylova G.A., Zimina V.N., Komissarova O.G., Bagdasaryan T.R., Lovacheva O.V. Treatment of tuberculosis: past experience, current state and prospectives. Tub. i Bolezni Legkikh, 2013, no. 5, pp. 31-38. (In Russ.)
4. Ilnitkiy G.I. Selective evaluation of tuberculosis incidence with the use of digital information technologies in MSEXCEL system. Tub. i Bolezni Legkikh, 2014, no. 12, pp. 61-65. (In Russ.)
5. Kurbanova M.B. Risk factors and tuberculosis incidence in children and adolescents living in the city of Baku. Tub. i Bolezni Legkikh, 2013, no. 6, pp. 30-36. (In Russ.)
6. Ozere I., Ozolina A., Bobrikova O. New respiratory tuberculosis in children. Tub. i Bolezni Legkikh, 2005, no. 9, pp. 23-27. (In Russ.)
7. Pavlenyuk I.V., Revyakina O.V., Alekseeva T.V. Evaluation of tuberculosis care provision to children and adolescents in Siberian Federal District in 2010-2012. Tub. i Bolezni Legkikh, 2014, no. 5, pp. 36-40. (In Russ.)
8. Alikhanova N., Akhundova I., Seyfaddinova M. et al. First national survey of antituberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis. Public Health Action. 2014, vol. 4, suppl. 2, pp. S17-S23 (7).
9. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Ağciyər vərəminin kimyəvi terapiyası üzrə klinik protokol, Bakı, 2011, 32 səh.
10. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Uşaqlarda tənəffüs orqanları vərəminin diaqnostika və müalicəsi üzrə klinik protokol, Bakı, 2014, 36 səh.
11. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Vərəm xəstələrinin aşkarlanması üzrə klinik protokol, Bakı, 2013, 29 səh.
12. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, Vərəmin profilaktikası üzrə klinik protokol, Bakı, 2012, 31 səh.
13. Berlin L. Tuberculosis: resurgent disease, renewed liability. AJR Am. J. Roentgenol., 2008, vol. 190, no. 6, pp. 1438-1444.

14. Şixəliyev Y. Ş. Vərəm xəstəliyinin epidemiologiyası gərgin olan rayonlarda vərəm ələyhinə tədbirlərin intensiv şəkildə aparılma metodları. Bakı, «Elm»-2003. – 148 səh.
15. Şixəliyev Y. Ş. Vərəmli xəstələrin erkən aşkarı, müalicəsi və müşahidəsi. Bakı, «Elm» – 2015. – 528 səh.
14. Şixəliyev Y.Ş. Vərəm xəstəliyinin epidemiologiyası gərgin olan rayonlarda vərəm ələyhinə tədbirlərin intensiv şəkildə aparılma metodları. Bakı, «Elm», 2003, 148 səh.
15. Şixəliyev Y.Ş. Vərəmli xəstələrin erkən aşkarı, müalicəsi və müşahidəsi. Bakı, «Elm», 2015, 528 səh.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*Научно-исследовательский институт легочных заболеваний Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Республика Азербайджан, г. Баку, ул. Э. Сулейманова, квартал 2514, AZ1118.*

**Мамедбеков Эльджан Назим оглы**

*директор.*

*E-mail: elcan.m@gmail.com*

*Тел.: (99412) 421-22-62, 421-21-71.*

**Кадымова Зюльфи Шаик кызы**

*ассистент кафедры легочных болезней.*

*E-mail: z.kadimova12@gmail.com*

*Тел.: (99412) 421-25-75.*

**Ахундова Ирада Мирсааб кызы**

*заместитель директора по науке.*

*E-mail: akhundova.irada@gmail.com*

*Тел.: (99412) 421-25-75, (99450) 312-40-74.*

**Бадалова Халида Солтан кызы**

*ведущий научный сотрудник.*

*Тел.: (99412) 422-56-08.*

**Мамедова Инна Кирилловна**

*врач-статистик.*

*Тел.: (99412) 422-56-08.*

## FOR CORRESPONDENCE

*Azerbaijan Research Institute of Respiratory Diseases, Ministry of Health of Azerbaijan Republic, AZ1118, Qt. 2514, Suleymanova St., Baku, Azerbaijan Republic*

**Eldzhan Nazim Olgy Mamedbekov**

*Director.*

*E-mail: elcan.m@gmail.com*

*Phone: +99412 421-22-62, 421-21-71.*

**Zyulfi Shaik Kyzy Kadymova**

*Assistant of Pulmonary Diseases Department.*

*E-mail: z.kadimova12@gmail.com*

*Phone: +99412 421-25-75*

**Irada Mirsaab Kyzy Akhundova**

*Deputy Director for Research.*

*E-mail: akhundova.irada@gmail.com*

*Phone: +99412 421-25-75, 99450 312-40-74.*

**Khalid Soltan Kyzy Badalova**

*Senior Researcher.*

*Phone: + 99412 422-56-08*

**Inna K. Mamedova**

*Doctor - Statistician.*

*Phone: +99412 422-56-08*

Поступила 16.07.2016

Submitted as of 16.07.2016

## КРАТКИЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

### ПЕРХЛОЗОН

(таблетки 200 мг, 400 мг)



#### МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

#### ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 200 мг, 400 мг

#### ФАРМАКОДИНАМИКА

Противотуберкулезное средство. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*. Обладает выраженным ингибирующим действием на жизнеспособность микобактерий туберкулеза, в том числе устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам.

Перхлозон — малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, а также раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез легких, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (в составе комбинированной терапии).

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любым компонентам препарата, нарушение функции печени и/или почек (возможность применения препарата у данной категории пациентов не изучена), беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет)

#### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутри, после приема пищи один раз в сутки.  
Препарат назначают взрослым из расчета 9,5 - 12,5 мг/кг/сутки:  
при массе тела менее 50 кг - 400-600 мг/сутки;  
с массой тела 50-80 кг по 800-1000 мг/сутки,  
с массой тела более 80 кг не более 1200 мг/сутки.  
Продолжительность терапии - до 3 месяцев.

## ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ, ВЫЯВЛЕННЫЙ ВО ВРЕМЯ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ И ПРИ ОБРАЩЕНИИ В МЕДИЦИНСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Н. А. ЗУБОВА<sup>1</sup>, Э. Б. ЦЫБИКОВА<sup>2</sup>, В. В. ПУНГА<sup>3</sup>, Т. П. САБГАЙДА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГКУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Республика Мордовия, г. Саранск

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

В России выявление больных туберкулезом происходит во время массовых периодических осмотров и при самостоятельном обращении лиц в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни.

**Цель исследования:** сравнительная характеристика больных туберкулезом легких, выявленных во время периодических осмотров и при обращении в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни.

**Материалы и методы:** сведения о 446 больных туберкулезом легких, лечившихся в ГКУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» г. Саранска в 2012-2014 гг., получены из отчетных форм Росстата № 8 и 33 и отчетных форм Минздрава России (приказ № 50). Для обработки данных применены стандартные пакеты статистических программ Statistica.

**Результаты.** Среди 446 больных туберкулезом легких, выявленных в 2012-2014 гг., доля выявленных при периодических осмотрах составляла ¾ от их общего числа, а при обращении в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни – ¼, однако именно эти пациенты были значительно опаснее в эпидемическом плане, поскольку среди них была достоверно выше доля лиц с длительными периодами заболевания до начала лечения и достоверно чаще обнаруживались бактериовыделение, полости распада в легких и первичная МЛУ МБТ по сравнению с пациентами, выявленными при периодических осмотрах.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости фокусирования массовых периодических осмотров на целевых группах населения, сконцентрированных вокруг очагов инфекции.

**Ключевые слова:** туберкулез, флюорография, активное выявление, бактериовыделение, полости распада в легких.

## PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS DETECTED DURING MASS SCREENING AND BY REFERRAL TO MEDICAL UNITS

N. A. ZUBOVA<sup>1</sup>, E. B. TSYBIKOVA<sup>2</sup>, V. V. PUNGA<sup>3</sup>, T. P. SABGAYDA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican TB Dispensary, Mordovia Republic, Saransk, Russia

<sup>2</sup>Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

In Russia tuberculosis patients are detected during preventive mass screening and by self-referral to medical units with clinical signs of the disease.

**Goal of the study:** to compare pulmonary tuberculosis patients detected during mass screening and by self-referral to medical units with clinical signs of the disease.

**Materials and methods:** Data about 446 pulmonary tuberculosis patients treated in Republican TB Dispensary of Saransk in 2012-2014 were retrieved from Rosstsat Forms no. 8 and 33 and Russian Ministry of Health Reporting Forms (Edict 50). Statistica software was used for data processing.

**Results.** Among 446 pulmonary tuberculosis patients detected in 2012-2014, the part of those detected during mass screening made ¾ out of total number, and those detected by self-referral made ¼, however the latter group of patients was significantly more dangerous from epidemiological point of view, since among them the part of those with long period of the disease before treatment start was higher, the positive sputum tests were more often observed as well as pulmonary cavities and primary MDR compared to the patients detected during mass screening.

The obtained results point out at the need to focus on mass screening in the targeted groups of population concentrated around sources of infection.

**Key words:** tuberculosis, fluorography, active detection, bacillary excretion, pulmonary cavities.

В России выявление больных туберкулезом происходит двумя путями – во время массовых периодических осмотров и при самостоятельном обращении лиц в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни [1, 2, 5]. За последние 15 лет в России заболеваемость туберкулезом снизилась в 1,6 раза и составила в 2015 г. 57,8 на 100 тыс. населения. Подобная ситуация свидетельствует о значительном сокращении среди населения источников туберкулезной инфекции, которыми являются паци-

енты, в мокроте которых микобактерии туберкулеза (*M. tuberculosis*) определяются методом простой микроскопии мокроты [6]. По данным авторов [4, 6, 8], более 90% всех случаев заражения обусловлены контактом с больными туберкулезом, имеющими положительные результаты микроскопии мокроты. Изучение изменений, произошедших в современных эпидемических условиях в структуре пациентов, выявляемых при периодических осмотрах и по обращаемости, представляется актуальным.

Цель исследования: сравнительная характеристика больных туберкулезом легких, выявленных во время периодических (профилактических) осмотров и выявленных при обращении в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни.

### Материалы и методы

Для проведения сравнительного анализа изучены сведения о 446 больных туберкулезом легких, лечившихся в ГКУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» (РПТД) г. Саранска в 2012-2014 гг. Для сбора полученных сведений был разработан опросный лист, включающий 31 параметр, характеризующий пациента или проявление болезни. Сведения получены из отчетных форм Росстата № 8 и 33 и отчетных форм Минздрава России (приказ № 50).

Все пациенты были разделены на 2 группы: выявленные во время периодических осмотров – 1-я группа (329 пациентов), что составляло 74% от их общего числа, среди которых было 248 мужчин и 81 женщина, и выявленные при обращении в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни (117 пациентов), что составило 26% от их общего числа, среди которых – 91 мужчина и 26 женщин.

Для обработки полученных данных применены стандартные пакеты статистических программ Statistica. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (%). Для сравнения полученных данных выбирали критерий исходя из закона распределения элементов исследуемых выборок. Достоверность различия между исследуемыми группами определяли путем расчета t-критерия Стьюдента.

### Результаты

Среди больных туберкулезом легких обоего пола, выявленных при периодических осмотрах, частота

обнаружения бактериовыделения (МБТ+) и полостей распада в легких (КВ+) была достоверно ниже, чем среди пациентов, выявленных по обращаемости ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Среди мужчин, выявленных по обращаемости, достоверно чаще обнаруживались как КВ+, так и МБТ+ по сравнению с таковыми, выявленными во время периодических осмотров ( $p = 0,02$ ). При этом среди мужчин в обеих группах пациентов частота обнаружения КВ+ преобладала над частотой выявления МБТ, что, по-видимому, было обусловлено нарушением дренажной функции бронхов из-за выраженного воспалительного процесса.

Результаты сравнительного анализа показали, что доля женщин, больных туберкулезом легких с КВ+, была достоверно выше среди тех из них, кто был выявлен по обращаемости, по сравнению с пациентками, выявленными при периодических осмотрах. Вместе с тем доля женщин с МБТ+ среди больных туберкулезом легких, выявленных по обращаемости, незначительно превышала таковую среди тех пациентов, кто был выявлен во время периодических осмотров (табл. 1).

Среди 329 больных туберкулезом легких 1-й группы лишь у 5 пациентов было выявлено исходно тяжелое состояние, обусловленное тяжелым течением туберкулезного процесса в легких, что составляло 1,5% от их общего числа, причем все пациенты были мужского пола. Среди 117 пациентов 2-й группы исходно тяжелое состояние было диагностировано у 32 пациентов, или у каждого 4-го, что составляло 27,4% от их общего числа. Выявленное различие по числу пациентов с исходно тяжелым состоянием в 2 рассматриваемых группах больных туберкулезом легких было статистически достоверным ( $p = 0,04$ ).

У всех 5 пациентов 1-й группы, имевших исходно тяжелое состояние, была диагностирована дыхательная недостаточность. Проведенное лечение было эффективным у одного пациента, неэффек-

**Таблица 1. Частота выявления МБТ+ и КВ+ среди 446 впервые выявленных больных туберкулезом легких**

**Table 1. Frequency of detection of *M. tuberculosis* and cavities among 446 new pulmonary tuberculosis cases**

Наименование	Пациенты, всего (чел.)	Доля пациентов, имевших МБТ+ и КВ+, %			
		МБТ-	МБТ+	КВ-	КВ+
Всего					
Мужчины	339	62,8	37,2	59,3	40,7
Женщины	107	71,0	29,0	72,0	28,0
В среднем	446	64,8	35,2	62,3	37,7
Выявлено при периодических осмотрах					
Мужчины	248	70,6	29,4	66,9	33,1
Женщины	81	77,8	22,2	81,5	18,5
В среднем	329	72,3	27,7	70,5	29,5
Выявлено при обращении в медицинские организации					
Мужчины	91	41,8	58,2	38,5	61,5
Женщины	26	50,0	50,0	42,3	57,7
В среднем	117	43,6	56,4	39,3	60,7

тивным – у 2 пациентов, у 2 – имел место летальный исход болезни.

Среди 32 больных туберкулезом легких 2-й группы, имевших исходно тяжелое состояние, было 28 мужчин и 4 женщины. У 18 мужчин была диагностирована дыхательная недостаточность (табл. 2). Среди них проведенное лечение было эффективным у 9 пациентов, неэффективным у 7 пациентов из-за диагностированной первичной МЛУ МБТ, 2 пациента досрочно прекратили лечение (табл. 2).

У 5 мужчин туберкулез легких сопровождался кровохарканьем, при этом только один из них был излечен эффективно, а у остальных 4 пациентов лечение было неэффективным, в том числе у 2 из них из-за диагностированной первичной МЛУ МБТ (табл. 2). У остальных 5 мужчин туберкулез легких сопровождался массивным бактериовыделением, определяемым простой микроскопией мокроты. Среди них только 2 пациента были излечены эффективно, а у остальных 3 были зарегистрированы смертельные исходы, причиной которых явился туберкулез.

Среди 4 женщин 2-й группы, имевших исходно тяжелое состояние, у 2 была диагностирована дыхательная недостаточность. Несмотря на тяжелое течение туберкулезного процесса в легких, обе пациентки были эффективно излечены. Туберкулез легких у 2 других пациенток сопровождался массивным бактериовыделением, определяемым простой микроскопией мокроты. В итоге лечение обеих пациенток было признано неэффективным из-за продолжающегося выделения МБТ.

Таким образом, доля больных туберкулезом легких с эффективным исходом лечения среди 32 пациентов 2-й группы, имевших исходно тяжелое состояние, была низкая и составляла среди мужчин 42,9%, а среди женщин – 50%.

Распределение пациентов в зависимости от вида их деятельности (работающий, учащийся, пенсионер, безработный и другие) не выявило достоверно значимых различий между двумя рассматриваемыми группами пациентов. Однако среди пациентов, выявленных по обращаемости, была выше доля безработных, которая составляла 51,3% от их общего числа, однако это различие было достоверно только при 90%-ном уровне значимости.

Общеизвестно, что наличие контакта с больным туберкулезом значительно повышает риск заболевания туберкулезом [8]. Степень риска зависит, во-первых, от контагиозности больного туберкулезом, то есть наличия МБТ+ в мокроте и массивности бактериовыделения; во-вторых, от длительности и частоты контакта с больным туберкулезом; в-третьих, от восприимчивости лица, находившегося в контакте с больным туберкулезом, среди которых наиболее уязвимыми являются дети (0-14 лет), пациенты с ВИЧ-инфекцией, лица, принимающие иммунодепрессанты, больные с онкологической патологией, диабетом, а также лица из старших возрастных групп населения (старше 70 лет) [3, 4, 6, 8, 9]. С учетом перечисленных факторов контакты были разделены на тесные и случайные. Тесные контакты, в свою очередь, разделяли на выявленные в семье, на работе, в том числе в отношении лиц, работающих в медицинской организации (табл. 3).

Распределение пациентов в зависимости от вида контакта показало, что подавляющее большинство из них (более 90%) имели случайные контакты с источником инфекции независимо от того, были они выявлены во время периодических осмотров или по обращаемости. В структуре тесных контактов более 90% занимали семейные контакты, а те контакты, которые были выявлены на работе, наблюдались только среди пациентов 1-й группы. Внутрисемейные контакты значительно опаснее внедомашних, особенно при скученности проживания в многоквартирных домах [6, 8]. Не выявлено ни одного случая заболевания туберкулезом среди медицинских работников, имевших на работе контакты с больными туберкулезом (табл. 3).

Между двумя рассматриваемыми группами пациентов не обнаружено достоверно значимых различий в зависимости от вида контакта, кроме тех из них, которые имели место на работе, поскольку все они были выявлены только среди пациентов 1-й группы.

Тяжесть течения туберкулезного процесса в легких во многом зависит от длительности периода заболевания до начала лечения, начиная от появления первых жалоб до начала лечения. Сравнение 2 групп больных туберкулезом легких показало, что дли-

**Таблица 2. Исходы лечения 28 больных туберкулезом легких мужского пола, имевших исходно тяжелое состояние, 2-я группа, 2012-2014 гг., РПТД, Республика Мордовия, %**

**Table 2. Treatment outcomes for 28 male pulmonary tuberculosis patients suffering from severe disease initially, 2nd group, 2012-2014, Republican TB Dispensary, Mordovia Republic, %**

Наименование	Исходы лечения, %					
	Эффективный	Неэффективный	Первичная МЛУ-ТБ	Отрыв от лечения	Смерть	Всего
Дыхательная недостаточность	9	-	7	2	-	18
Кровохарканье	1	2	2	-	-	5
Массивное бактериовыделение*	2	-	-	-	3	5
Итого:	12 (42,9%)	2 (7,1%)	9 (32,2%)	2 (7,1)	3 (10,7%)	28 (100%)

Примечание: \* бактериовыделение, определяемое простой микроскопией мокроты.

**Таблица 3. Наличие контакта с больным туберкулезом на момент выявления среди больных туберкулезом легких, выявленных при периодических осмотрах и при обращении в медицинские организации, 2012-2014 гг., РПТД, Республика Мордовия, %**

**Table 3. Exposure to tuberculosis at the moment of detection of pulmonary tuberculosis patients detected by mass screening and self referral to medical units, 2012-2014, Republican TB Dispensary, Mordovia Republic, %**

Виды контакта	Выявлено			
	во время периодических осмотров		при обращении в медицинские организации	
	абс.	%	абс.	%
Случайный	305	92,7	109	93,2
Тесный	24	7,3	8	6,8
в том числе: - семейный	22	6,7	8	6,8
- на работе	2	0,6	0	-
- медицинский работник	-	-	-	-
Итого:	329	100,0	117	100,0

*Примечание:* \*другие виды деятельности, кроме перечисленных.

тельность периода заболевания до начала лечения была достоверно выше среди пациентов, выявленных при обращении в медицинские учреждения с клиническими проявлениями заболевания (табл. 4).

Среди них была достоверно ниже доля лиц с наиболее коротким периодом заболевания до начала лечения, не превышающим одного месяца ( $p = 0,0004$ ), и достоверно выше доля лиц с более длительным периодом заболевания – от 2 до 3 мес. ( $p = 0,02$ ). Кроме того, среди больных туберкулезом легких, выявленных по обращаемости, была достоверно выше доля пациентов с еще более продолжительным периодом заболевания до начала лечения – от 6 мес. до одного года ( $p = 0,02$ ).

Сравнение двух рассматриваемых групп больных туберкулезом легких по доле пациентов с первичной МЛУ МБТ показало, что превышение доли больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ среди пациентов, выявленных по обращаемости, было статистически достоверным ( $p = 0,049$ ). При этом доля больных туберкулезом легких с первичной МЛУ МБТ среди пациентов 1-й группы составляла 8,2% от их общего числа, в то время как среди пациентов 2-й группы она была выше в 1,8 раза и составляла 14,5%.

Среди 117 пациентов 2-й группы полости распада в легких были обнаружены у 71 пациента, что со-

ставляло 61,7% от их общего числа, и это было в 2,1 раза выше по сравнению с 1-й группой, где доля пациентов с КВ+ составляла 29,5% от их общего числа (табл. 5).

Сравнение двух рассматриваемых групп больных туберкулезом легких по доле пациентов, имевших полости распада в легких на момент выявления, показало, что среди пациентов 2-й группы полости распада в легких обнаруживались в 2 раза чаще по сравнению с пациентами из 1-й группы, и это различие было статистически достоверным ( $p < 0,0001$ ) (табл. 5).

Сравнение двух рассматриваемых групп пациентов в зависимости от размера полостей распада в легких показало, что небольшие полости распада (менее 2 см) среди пациентов 2-й группы встречались реже, а средние (2-3 см) и большие (более 3 см) – чаще, при этом обнаруженные различия были статистически достоверными ( $p < 0,00001$  и  $p < 0,0001$  соответственно).

У 23 пациентов с КВ+, выявленных по обращаемости, расположение полостей распада в легких было двусторонним, что составляло 32,4% от их общего числа в группе, и это было в 2,4 раза больше по сравнению с 1-й группой, где их число составляло 13 пациентов, а доля 13,3%.

**Таблица 4. Длительность периода заболевания до начала лечения среди больных туберкулезом легких, выявленных при периодических осмотрах и при обращении в медицинские организации, 2012-2014 гг., РПТД, Республика Мордовия, %**

**Table 4. Duration of the disease before treatment start in pulmonary tuberculosis patients detected by mass screening and self referral to medical units, 2012-2014, Republican TB Dispensary, Mordovia Republic, %**

Длительность периода заболевания	Выявлено			
	во время периодических осмотров		при обращении в медицинские организации	
	абс.	%	абс.	%
менее 1 месяца	260	79,0	73	62,4
2-3 месяца	53	16,2	30	25,7
от 6 месяцев до 1 года	11	3,3	10	8,5
более 1 года	5	1,5	4	3,4
Итого:	329	100,0	117	100,0

**Таблица 5. Доля пациентов, имевших полости распада в легких, среди больных туберкулезом легких, выявленных при периодических осмотрах и при обращении в медицинские организации, 2012-2014 г., РПТД, Республика Мордовия, %****Table 5. Patients with cavities among pulmonary tuberculosis patients detected by mass screening and self referral to medical units, 2012-2014, Republican TB Dispensary, Mordovia Republic, %**

Полости распада в легких	Выявлено			
	во время периодических осмотров		при обращении в медицинские организации	
	абс.	%	абс.	%
Размеры полости распада в легких: - менее 2 см	74	76,3	39	54,9
- 2-3 см	21	21,6	24	33,8
- более 3 см	2	2,1	8	11,3
Итого:	97	100,0	71	100,0

Таким образом, среди пациентов, выявленных по обращаемости, двустороннее расположение полостей распада в легких встречалось в 2,4 раза чаще по сравнению с пациентами, выявленными при периодических осмотрах, при этом обнаруженные различия были статистически достоверными ( $p < 0,0001$ ).

Сравнительный анализ исходов лечения в 2 рассматриваемых группах больных туберкулезом легких показал, что эффективность лечения больных туберкулезом легких из 1-й группы была достоверно выше по сравнению с пациентами из 2-й группы ( $p = 0,06$ ) (табл. 6).

Доля больных с неэффективными исходами лечения среди больных туберкулезом легких из 1-й группы была достоверно ниже по сравнению с пациентами из 2-й группы ( $p = 0,09$ ). При этом выявленные закономерности на статистически значимом уровне были в большей степени характерны для мужчин ( $p = 0,02$ ) и почти не проявлялись среди женщин. Частота случаев досрочного прекращения лечения была достоверно выше среди пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами из 1-й группы ( $p = 0,03$ ). При этом выявленное различие было ярко выражено и статистически достоверно только среди мужчин ( $p = 0,0005$ ). Не выявлено статистически значимых различий в частоте наступления смертельных исходов от туберкулеза и от других

заболеваний среди обеих групп пациентов, как среди мужчин, так и среди женщин (табл. 6).

Закрытие полостей распада в легких является одним из основных критериев оценки эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких. Доля больных туберкулезом легких, имевших полости распада в легких, в 1-й группе, у которых после проведенного лечения произошло их закрытие, составляла 75,3% от их общего числа, в то время как среди пациентов 2-й группы она составляла 62%. Сравнение эффективности лечения по критерию закрытия полостей распада в легких показало, что доля пациентов, у которых полости распада остались незакрытыми, была в 1,2 раза выше среди больных туберкулезом легких, выявленных по обращаемости. При этом обнаруженные различия были статистически достоверными ( $p = 0,03$ ).

### Заключение

Результаты сравнительного анализа больных туберкулезом легких, выявленных во время периодических осмотров и при обращении в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни, показали наличие значительных различий между группами по ряду важнейших эпидемиоло-

**Таблица 6. Исходы лечения больных туберкулезом легких, выявленных во время периодических осмотров и при обращении в медицинские организации, 446 пациентов, РПТД, Республика Мордовия, 2012-2014 г., %****Table 6. Treatment outcomes for pulmonary tuberculosis patients detected by mass screening and self referral to medical units, 446 patients, Republican TB Dispensary, Mordovia Republic, 2012-2014, %**

Наименование	Пациенты, всего (чел.)	Исходы лечения, %			
		эффективный	неэффективный	досрочное прекращение лечения	смерть
Выявлено при периодических осмотрах					
Мужчины	248	69,0	25,8	0,8	10,1
Женщины	81	71,6	17,3	7,4	6,2
В среднем	329	69,6	23,7	2,4	9,1
Выявлено при обращении в медицинские организации					
Мужчины	91	54,9	35,2	7,7	6,6
Женщины	26	76,9	19,2	3,8	3,8
В среднем	117	59,8	31,6	6,8	6,0

гических и клинических характеристик. Несмотря на то что число пациентов, выявленных при периодических осмотрах, составляло  $\frac{3}{4}$  от их общего числа, а по обращаемости –  $\frac{1}{4}$ , эти пациенты были значительно опаснее в эпидемическом плане, поскольку среди них была достоверно выше доля лиц с продолжительными периодами заболевания до начала лечения и достоверно чаще обнаруживались МБТ+, КВ+ и первичная МЛУ МБТ по сравнению с таковыми, выявленными при периодических осмотрах. Тяжелое течение туберкулезного процесса в легких было диагностировано у каждого 4-го пациента, выявленного по обращаемости. Кроме того, результаты анализа показали, что формирование очагов инфекции наблюдалось преимущественно в местах проживания лиц с МБТ+, выявленных по обращаемости, среди которых доля безработных лиц достигала 51,3%.

Общеизвестно, что значительную эпидемическую опасность для окружающих представляют больные туберкулезом легких, у которых имеются полости распада в легких. По данным автора [6], каверна диаметром 2 см с дренирующим бронхом содержит до 100 млн ( $10^8$ ) *M. tuberculosis*, в то время как легочные поражения такого же диаметра, но без признаков деструкции, содержат всего 100-1 000 бак-

терий ( $10^2$ - $10^3$ ). Частота обнаружения КВ+ среди пациентов 2-й группы в 2 раза превышала таковую по сравнению с пациентами, выявленными при периодических осмотрах, при этом двустороннее расположение КВ+ среди них наблюдалось в 2,4 раза чаще. Доля пациентов, у которых после проведенного лечения полости распада в легких остались незакрытыми, также была в 1,2 раза выше среди больных туберкулезом легких, выявленных по обращаемости, что создавало дополнительный риск дальнейшего распространения инфекции среди населения.

Выявленная дифференциация между двумя рассматриваемыми группами больных туберкулезом легких является отражением двух сторон одного и того же процесса, между которыми существует глубокая взаимосвязь. Больные туберкулезом легких с МБТ+, выявленные по обращаемости, по сути являются донорами туберкулезной инфекции, а выявленные при периодических осмотрах – ее реципиентами, а их соотношение указывает на масштаб распространения туберкулезной инфекции среди населения. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости фокусирования периодических осмотров на целевых группах населения, сконцентрированных вокруг очагов туберкулезной инфекции [1, 6-8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дятлова Н. С. Заболеваемость туберкулезом на спаде эндемии: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1974. – 268 с.
2. Корецкая Н. М., Гринь Е. Н., Наркевич А. Н. Характеристика впервые выявленного туберкулеза в разные периоды времени на территории с низким уровнем заболевания // Здравоохранение Российской Федерации. – 2016. – Т. 60, № 2. – С. 94-100.
3. Краткое руководство по туберкулезу для работников первичной медико-санитарной помощи. Для стран европейского региона ВОЗ с высоким и средним бременем туберкулеза. Европейское региональное бюро ВОЗ, 2004:60. <http://www.euro.who.int>
4. Ридер Г. Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом / Пер. с англ., М.: Весь мир, 2001. – 192 с.
5. Сон И. М., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Организация раннего выявления больных туберкулезом в Москве // Пробл. туб. – 2000. – № 6. – С. 10-13.
6. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы / Пер. с англ., М.: Весь мир, 2004. – С. 3-104.
7. Broekmans J. F. et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence // European Respiratory Journal. – 2002. – Vol. 19. – P. 765-775.
8. Grzybowski S., Barnett G. D., Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis // Bulletin of the International Union Against tuberculosis. – 1975. – № 50. – P. 90-106.
9. Uplecar M. W. et al. Attention to gender issues in tuberculosis control // Int. J. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2001. – Vol. 5, № 3. – P. 220-224.

## REFERENCES

1. Dyatlova N.S. Zabolevaemost tuberkulezom na spade endemii. Diss. dokt. med. nauk. [Tuberculosis incidence at reduction of endemia. Doct. Diss.]. Moscow, 1974, 268 p.
2. Koretskaya N.M., Grin E.N., Narkevich A.N. Characteristics of new tuberculosis cases during different periods of time on the territory with low incidence of the disease. Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii, 2016, vol. 60, no. 2, pp. 94-100. (In Russ.)
3. Kratkoe rukovodstvo po tuberkulezu dlya rabotnikov pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoschi. Dlya stran evropeyskogo regiona VOZ s vysokim i srednim bremenem tuberkuleza. [Brief guidelines on tuberculosis control for health workers of primary medical services. For countries of WHO European Region with high and medium burden of tuberculosis]. Regional Office for Europe, 2004, 60p. <http://www.euro.who.int>
4. H. Rieder. Epidemiologicheskie osnovy borby s tuberkulezom. (Russ. Ed.: H. Rieder. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control). Ves Mir Publ., 2001, 192 p.
5. Son I.M., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Organization of early tuberculosis patients detection in Moscow. Probl. Tub., 2000, no. 6, pp. 10-13. (In Russ.)
6. Tuberkulez: vyyavleniye, lecheniye i monitoring po K. Tomenu. (Russ. Ed.: Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring: questions and answers.) Moscow, Ves Mir Publ., 2004, pp. 3-104.
7. Broekmans J.F. et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. European Respiratory Journal, 2002, vol. 19, pp. 765-775.
8. Grzybowski S., Barnett G.D., Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bulletin of the International Union Against Tuberculosis, 1975, no. 50, pp. 90-106.
9. Uplecar M.W. et al. Attention to gender issues in tuberculosis control. Int. J. Tuberculosis and Lung Diseases, 2001, vol. 5, no. 3, pp. 220-224.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Зубова Наталья Анатольевна**

ГКУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», заместитель главного врача по организационно-методической работе, главный внештатный специалист по фтизиатрии. 430032, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 34. Тел./факс: 8 (342) 32-01-16. E-mail: zubovanarptd@yandex.ru

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. Тел./факс: 8 (495) 619-38-40.

**Цыбикова Эржени Батожаргаловна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заместитель заведующего отделения нормирования труда медицинских работников. E-mail: erzheny@bk.ru

**Сабгайда Тамара Павловна**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник. E-mail: tsabgaida@mail.ru

**Пунга Виктор Васильевич**

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий. 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: cniitramn@yandex.ru

## FOR CORRESPONDENCE

**Natalya A. Zubova**

Republican TB Dispensary, Deputy Chief Doctor for Reporting and Recording, Supernumerary Chief TB Doctor. 34, Ulyanova St., Saransk, Mordovia Republic, 430032 Phone/Fax: +7 (342) 32-01-16. E-mail: zubovanarptd@yandex.ru

Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Russian Ministry of Health, 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254 Phone/Fax: +7 (495) 619-38-40.

**Erzheni B. Tsybikova**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Deputy Head of Department for Medical Workers Labor Norms. E-mail: erzheny@bk.ru

**Tamara P. Sabgayda**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher. E-mail: tsabgaida@mail.ru

**Viktor V. Punga**

Central Tuberculosis Research Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department for Tuberculosis Statistics, Epidemiology and Information Technology. 2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564 E-mail: cniitramn@yandex.ru

Поступила 08.06.2016

Submitted as of 08.06.2016

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

 **Sirturo**



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

 **bhs** Фармстандарт

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

# ОПЫТ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫМ БОЛЬНЫМ С ЛОКАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

О. Н. НОВИЦКАЯ<sup>1,2</sup>, С. И. ПЕТРОВ<sup>3</sup>, О. В. КАНЯ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница», г. Иркутск

<sup>3</sup>ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», г. Иркутск

<sup>4</sup>ГУЗ «Областное патологоанатомическое бюро», г. Иркутск

**Цель исследования:** определение порядка взаимодействия фтизиатров и нейрохирургов при лечении локального туберкулеза ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных.

**Материалы и методы.** Изучены гистологическая, микобактериологическая и рентгенологическая характеристики туберкулеза ЦНС у 73 умерших и 5 прооперированных ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Результаты.** Поэтапное лечение пациентов с локальным ВИЧ-ассоциированным туберкулезным поражением головного мозга включает консервативное лечение с поиском возбудителя в доступных биологических средах, при отсутствии эффекта от проводимой терапии – решение вопроса о биопсии с целью верификации диагноза и уточнения чувствительности возбудителя с последующим решением вопроса о радикальном удалении образования. Условием для проведения радикального оперативного вмешательства является антибактериальная подготовка в соответствии с данными о лекарственной чувствительности возбудителя до исчезновения зоны перифокального отека при нейровизуализации головного мозга.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, центральная нервная система, лекарственная чувствительность, биопсия, туберкулезный абсцесс головного мозга.

## NEUROSURGICAL CARE FOR HIV-INFECTED PATIENTS WITH LOCAL FORMS OF TUBERCULOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

O. N. NOVITSKAYA<sup>1,2</sup>, S. I. PETROV<sup>3</sup>, O. V. KANYA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

<sup>3</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

<sup>4</sup>Regional Morbid Anatomy Bureau, Irkutsk, Russia

**Goal of the study:** to define the interaction procedure between phthisiologists and neurosurgeons when managing local tuberculosis of central nervous system in HIV-infected patients.

**Materials and methods.** Histological, mycobacteriologic and X-ray features of CNS tuberculosis were studied in 73 died and 5 operated HIV-infected patients.

**Results.** Stepwise treatment of the patients with local HIV-associated tuberculous lesions of brain includes conservative treatment with the search for the causative agent in all available biological liquids, and should the therapy fail then the decision is made about biopsy for diagnosis confirmation and sensitivity testing and the consequent decision about surgery aimed to remove the lesion. The surgery can be performed only after the relevant anti-bacterial treatment in compliance with drug sensitivity data till perifocal edema is not visible on the brain images.

**Key words:** HIV infection, central nervous system, drug sensitivity, biopsy, cerebral tuberculous abscess.

Нейрохирургическая помощь больным туберкулезом центральной нервной системы (ЦНС) применяется не так широко, как торакальная хирургия во фтизиатрии. При наличии показаний при туберкулезе ЦНС возможны постановка вентрикуло-перитонеальных шунтов, биопсия образований как для верификации диагноза, так и определения лекарственной устойчивости возбудителя и, наконец, радикальное удаление туберкулем и туберкулезных абсцессов головного мозга при отсутствии эффекта консервативного лечения [3-5, 6-8, 10]. Для регионов с высоким распространением туберкулеза и ВИЧ-инфекции, к которым относится Иркутская

область, применение такого вида помощи особенно актуально. В Иркутской области туберкулез ЦНС занимает лидирующее место среди клинических форм внелегочного туберкулеза. При этом 95% больных с туберкулезным поражением ЦНС являются ВИЧ-позитивными, а туберкулез ЦНС, в свою очередь, является одной из основных причин смерти больных ВИЧ-инфекцией [1]. Проявления туберкулеза ЦНС на поздних стадиях ВИЧ-инфекции не всегда типичны, похожую клиническую и лучевую картину имеют и другие оппортунистические заболевания ЦНС, поэтому биопсия головного мозга считается оправданным методом диагности-

ки при недостаточности других диагностических средств [2, 9, 11].

Общезвестен тот факт, что успешное радикальное оперативное вмешательство при туберкулезе любой локализации требует тщательной и длительной антибактериальной подготовки с учетом лекарственной чувствительности возбудителя для достижения стабилизации процесса и ограничения его от окружающей здоровой ткани. В доступной литературе нам не встретилось описание условий и показаний для проведения операций по удалению туберкулем и абсцессов головного мозга.

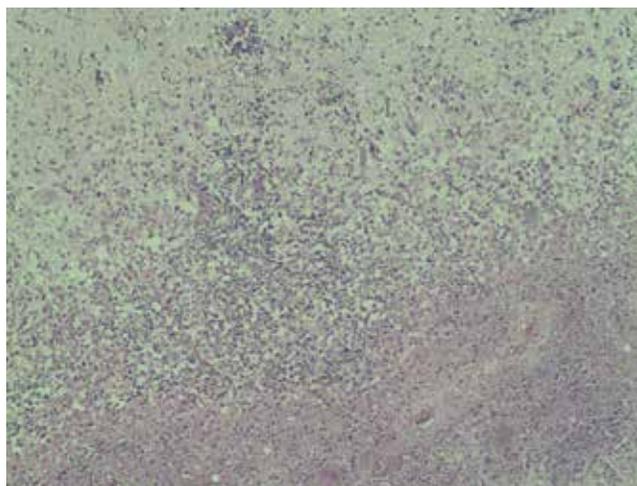
Цель исследования: определение показаний для оперативной диагностики и лечения локального туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

### Материалы и методы

Изучены гистологическая, микобактериологическая и рентгенологическая характеристики туберкулеза ЦНС у 73 больных ВИЧ-инфекцией, умерших в ОГБУЗ «ИОКТБ» в 2015 г. Успешно прооперированы 6 пациентов с ВИЧ-инфекцией: по поводу локальных форм туберкулеза ЦНС 5 пациентов и 1 пациент с нетуберкулезным поражением ЦНС.

### Результаты исследования

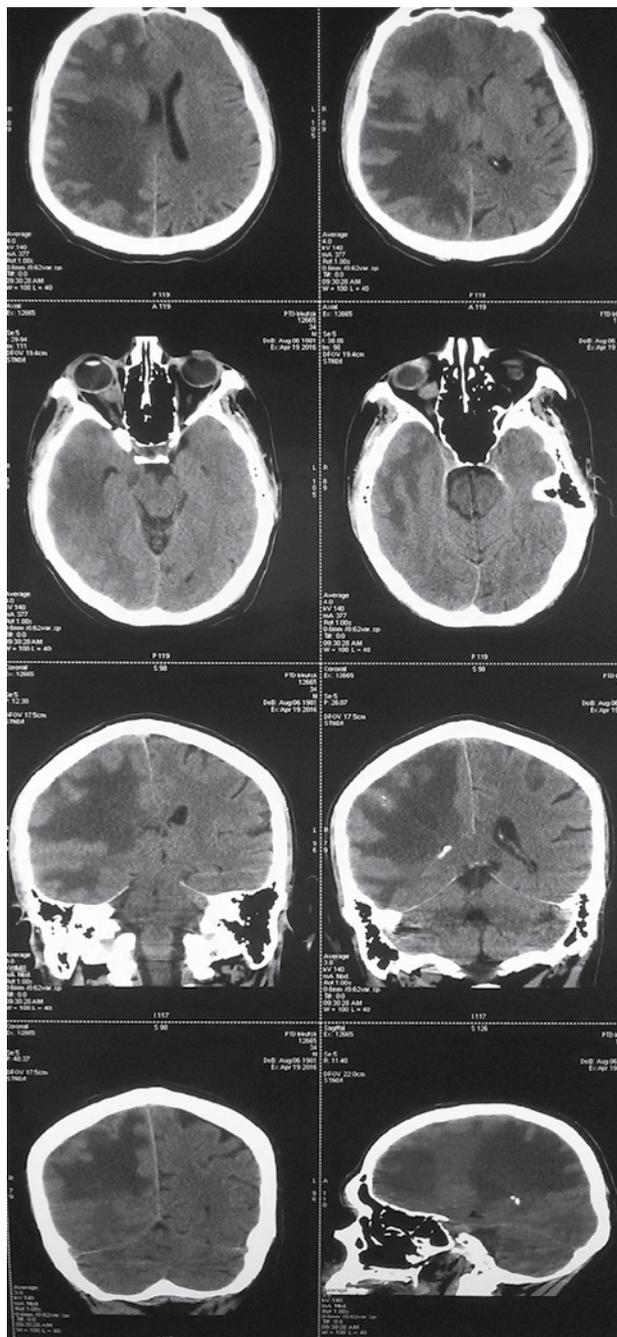
Очаговое поражение головного мозга в виде энцефалитов с различным количеством очагов гистологически подтверждено только у 13 из 73 умерших больных. Несмотря на многообразие гистологической картины, у всех 13 пациентов в ткани мозга определялись очаги казеозного некроза, иногда – с лейкоцитарной инфильтрацией, сопровождающиеся перифокальной инфильтрацией макрофагами или эпителиоидными клетками и лимфоцитами, изредка встречались эпителиоидно-клеточные гранулемы (рис. 1). МСКТ-картина головного мозга у



**Рис. 1.** Гистологическая картина туберкулезного некротического энцефалита

**Fig. 1.** Histological image of tuberculous necrotic encephalitis

этих больных была представлена двумя вариантами: гиподенсивными зонами без накопления контраста (рис. 2) или округлыми гиподенсивными образованиями, кольцевидно накапливающими контраст, с разной степенью выраженности перифокального отека (рис. 3, 4). Отсутствие изменений в общем анализе ликвора, как показало гистологическое исследование, не было связано с формированием соединительнотканной капсулы абсцессов.



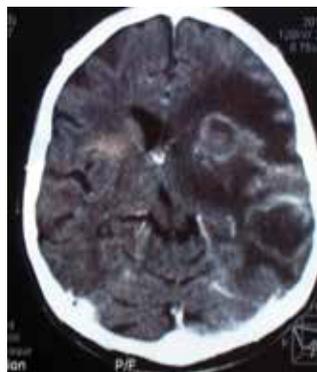
**Рис. 2.** МСКТ головного мозга с внутривенным усилением омнипаком 300 мг/мл – 40,0 пациента X. Множественные гиподенсивные зоны без накопления контраста

**Fig. 2.** MSCT of brain with intravenous omnipaque enhancement 300 mg/ml - 40.0 of patient X. Multiple areas of hypodensity without accumulation the contrast agent



**Рис. 3.** МСКТ головного мозга с контрастированием омнипаком 300 мг/мл – 40,0 пациента У. Многофокусное туберкулезное поражение головного мозга с умеренно выраженным перифокальным отеком

**Fig. 3.** MSCT of brain with omnipaque contrast enhancement 300 mg/ml - 40.0 of patient Y. Multi-focal tuberculous lesion of brain with moderate perifocal edema



**Рис. 4.** МСКТ головного мозга с контрастированием омнипаком 300 мг/мл – 40,0 пациента V. Многофокусное поражение головного мозга с выраженным перифокальным отеком

**Fig. 4.** MSCT of brain with omnipaque contrast enhancement 300 mg/ml - 40.0 of patient V. Multi-focal tuberculous lesion of brain with severe perifocal edema

Среди 5 прооперированных по поводу туберкулеза ЦНС пациентов преобладали мужчины (4 из 5 больных), средний возраст составил  $35,4 \pm 1,6$  года. Всех объединял общий анамнез: завершённый незадолго до появления неврологической симптоматики эффективный курс лечения по поводу туберкулеза легких. Бактериовыделения на момент лечения легочного туберкулеза пациенты либо не имели, либо микобактерии туберкулеза (МБТ) были чувствительны к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда. Обратились к врачу с жалобами на эпилептические припадки 4 больных, один – на головную боль. При исследовании ликвора не выявлено изменений, характерных для какого-либо воспалительного процесса, ДНК возбудителей нейроинфекции, в том числе туберкулеза. При МСКТ головного мозга в 4 случаях определялось единично гиподенсивное образование различных размеров, кольцевидно накапливающее контраст по периферии, с перифокальным отеком, у одного пациента таких образований было два. С учетом анамнеза (перенесенный туберкулез легких) все пациенты были госпитализированы в противотуберкулезный стационар, где им было начато противотуберкулезное лечение по стандартным схемам с учетом сохраненной во время лечения туберкулеза легких чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам, иногда в сочетании с антиретровирусной терапией. Через месяц противотуберкулезного лечения во всех случаях отмечалось уменьшение

перифокального отека, но размеры образования и клиническое состояние не изменялись. Это вызвало сомнение в этиологии заболевания и спектре лекарственной чувствительности возбудителя. У 3 больных патологические образования мозга были более 5 см в диаметре, у 2 больных – менее 3 см. Размеры образований определили тактику оперативного вмешательства, произведенного с диагностической и лечебной целью. У 2 пациентов с небольшими образованиями они были сразу удалены. Гистологическая картина представляла соединительную ткань с густой лимфоидной инфильтрацией, пролиферацией фибробластов, эпителиоидно-клеточными гранулемами без некрозов с редкими гигантскими многоядерными клетками, без МБТ в зоне воспаления. В дальнейшем период долечивания в противотуберкулезном учреждении осуществлялся по прежним схемам химиотерапии, с выраженным положительным клиническим эффектом (отдаленные результаты через год наблюдения не выявили признаков обострения процесса).

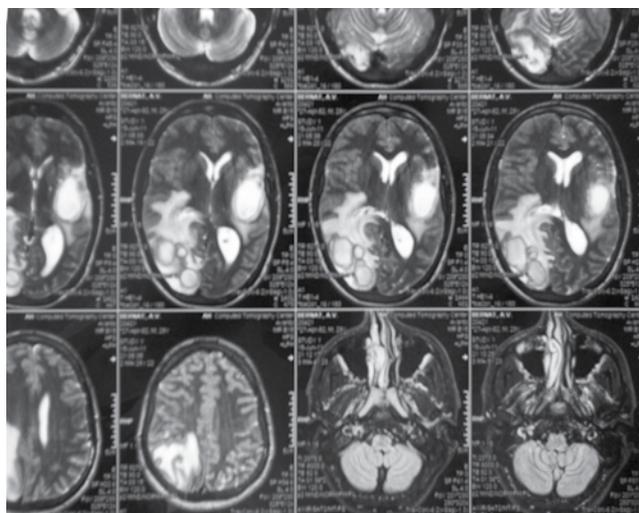
У 3 пациентов с крупными абсцессами первым этапом оперативного вмешательства была выбрана стереотаксическая пункционная биопсия образований для уточнения диагноза, тактики дальнейшего ведения и максимальной эвакуации жидкого содержимого абсцесса. При пункции эвакуировано 4-5 мл жидкого содержимого, представляющего собой бесструктурные массы с большим количеством МБТ, у которых молекулярно-генетическим методом, а затем посевом определена множественная лекарственная устойчивость МБТ. Схема противотуберкулезного лечения изменена на 4-й режим химиотерапии, после месяца лечения проведен второй этап операции – радикальное удаление абсцессов, поскольку МСКТ-контроль показал восстановление размера абсцесса после частичной эвакуации его содержимого и исчезновение зоны перифокального отека. При гистологическом исследовании удаленных образований выявлены участки некроза в сформированной соединительнотканной капсуле с выраженной лимфоидной инфильтрацией стенки, содержащие большое количество МБТ. В дальнейшем долечивание осуществлялось в противотуберкулезном стационаре с хорошим клиническим эффектом. Через год наблюдения признаков обострения процесса нет.

Приводим развернутую характеристику 3 случаев в виде клинических примеров.

#### **Клинический пример 1**

Пациент Б., 31 год, поступил в ИОКТБ 15.03.2012 г. Из анамнеза известно, что в течение 5 лет наблюдается по поводу ВИЧ-инфекции, в 2009 г. был выявлен диссеминированный туберкулез легких, МБТ(-), лечился 3 мес. в противотуберкулезном стационаре по 1-му режиму химиотерапии, затем до года – амбулаторно. В 2010 г. был переведен в 3-ю группу диспансерного учета. В мае 2010 г. появились жалобы на головную боль, голо-

вокружение. При МСКТ головного мозга выявлены очаговые изменения в полусферах большого мозга. Пациент госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом: энцефалит неуточненного генеза с мультифокальным поражением головного мозга. После месяца лечения улучшения в состоянии пациента не наблюдалось, на МРТ головного мозга (рис. 5) сохранялись выявленные ранее изменения. Отсутствие положительной динамики и перенесенный в прошлом туберкулез легких явились основанием для направления в ИОКТБ с предварительным диагнозом: туберкулез ЦНС. Там с 17.06.2010 г. по 3.08.2010 г. было проведено обследование: анализ ликвора от 22.06.2010 г.: белок – 0,405 г/л, цитоз – 4 клетки в 1 мкл, 95% лимфоцитов, 5% нейтрофилов,



**Рис. 5.** МРТ головного мозга пациента Б. Множественные образования в височной доле слева и теменно-затылочной области справа

**Fig. 5.** MRT of patient B's brain. Multiple neoplasms in the left temporal lobe and right parietooccipital lobe

сахар – 4,1 ммоль/л, хлориды – 134 мкмоль/л. При исследовании ликвора на нейроинфекции методом ПЦР были получены отрицательные результаты. МБТ и банальная флора в ликворе не найдены. На МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием от 19.07.2010 г. выявлены признаки множественных абсцессов затылочной доли правой гемисферы, височной доли левой гемисферы мозга, с массивными участками отека вещества мозга. При осмотре окулиста констатированы явления застойных дисков зрительных нервов. В иммунограмме количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов было снижено до  $0,08 \times 10^9$ /л, вирусная нагрузка составила 516 237 к/мл. При рентгенографии легких патологических изменений не выявлено. В результате проведенного обследования диагноз туберкулеза ЦНС не подтвержден, пациент выписан под наблюдение инфекциониста и невролога.

После выписки чувствовал себя удовлетворительно, начал высокоактивную антиретровирусную

терапию (ВААРТ). В течение 2011 г. несколько раз были эпилептические приступы. 10.01.2012 г. появились правосторонний преходящий гемипарез, субфебрильная температура, ночные головные боли, стало ухудшаться зрение. Снова поступил на обследование в ИОКТБ. На МСКТ головного мозга, выполненной 5.02.2012 г., определялись картина множественных кистозно-паренхиматозных образований мозга, асимметричная дислокационная внутренняя гидроцефалия, диффузный отек мозга (рис. 6). Состав спинномозговой жидкости соответствовал норме, результат анализа на нейроинфекции был отрицательным.

Для уточнения этиологии процесса 8.02.2012 г. пациенту выполнена пункционная биопсия одного из образований мозга методом безрамочной навигации, получено жидкое содержимое желтого цвета, при цитологическом исследовании которого определялись бесструктурные массы, немногочисленные измененные эритроциты. При исследовании



**Рис. 6.** МСКТ головного мозга с внутривенным усилением омнисканом 300 мг/мл – 40,0 пациента Б. Множественные кистозно-паренхиматозные образования мозга, асимметричная дислокационная внутренняя гидроцефалия, диффузный отек мозга.

**Fig. 6.** MSCT of brain with intravenous omniscan enhancement 300 mg/ml - 40.0 of patient B. Multiple cystous-parenchymatous cerebral neoplasms, asymmetric dislocative internal hydrocephaly, diffuse cerebral edema

биопсийного материала методом люминесцентной микроскопии найдены МБТ в большом количестве. При посеве получен обильный рост МБТ, устойчивых к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу.

В течение месяца пациент лечился по 4-му режиму химиотерапии, размер образований не изменился, но зона перифокального отека значительно уменьшилась. В дальнейшем пациент переведен в

нейрохирургическое отделение Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ), где проведена 2-этапная операция (4.03.2012 г. и 29.04.2012 г.) для удаления патологических образований мозга. Обе операции проведены под контролем нейронавигации с применением микрохирургической техники – резекция абсцессов с капсулой по перифокальной зоне ультразвуковым аспиратором-деструктором (рис. 7, 8).

При гистологическом исследовании первого удаленного образования были выявлены участки некроза в соединительнотканной капсуле с воспалительной инфильтрацией вокруг, содержащей большое количество МБТ. Морфологическая картина второго удаленного узла была представлена волокнистой соединительной тканью с фокусами коллагенового склероза, центральным коагуляционным некрозом, густой воспалительной инфильтрацией тканей лимфоцитами, фибробластами, небольшим количеством нейтрофилов, эпителиоидными клетками. Найдены МБТ в большом количестве.

Выписан из ИОКБ 24.06.2012 г. в удовлетворительном состоянии, продолжая лечение по 4-му режиму химиотерапии (фаза продолжения) в амбулаторных условиях. Четыре последующие года наблюдения не выявили признаков обострения туберкулезного процесса.

### Клинический пример 2

Пациент М., 42 года, поступил в ИОКБ 28.01.2016 г. с жалобами на головные боли. Из анамнеза выяснено, что страдает ВИЧ-инфекцией в течение 7 лет. В декабре 2014 г. диагностирован инфильтративный туберкулез средней доли правого легкого МБТ(+). Лекарственная чувствительность возбудителя была сохранена. Лечился по 1-му режиму химиотерапии с положительной динамикой, бактериовыделение прекратилось, инфильтрация исчезла. С июня 2016 г. начал прием ВААРТ. В октябре 2015 г. появились головные боли, принимал обезболивающие средства, без эффекта. В январе 2016 г. при МСКТ выявлено образование в теменно-затылочной области справа. В анализе ликвора от 05.02.2016 г.: белок – 0,6 г/л, цитоз – 4 клетки в 1 мкл, 95% лимфоцитов, 5% нейтрофилов, сахар – 3,5 ммоль/л, хлориды – 130 мкмоль/л. При исследовании ликвора нейроинфекции, МБТ и банальная флора не найдены. В иммунограмме количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составило  $0,084 \times 10^9$ /л, вирусная нагрузка не определялась. Пациенту было начато лечение туберкулеза по 1-му режиму химиотерапии. Через месяц лечения при МСКТ зафиксированы уменьшение отека ткани мозга, незначительное уменьшение размеров образования. Для уточнения этиологии процесса принято решение о пункционной биопсии образования. Пациент переведен в нейрохирургическое отделение ИОКБ, где при МРТ головного мозга в капсуле абсцесса определялись еще 6 мелких абсцессов (рис. 9). В связи с этим сразу выполнена радикальная опе-

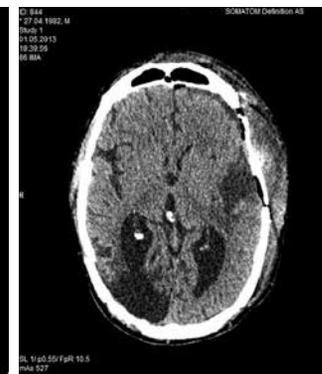
рация: костно-пластическая трепанация черепа под контролем нейронавигации, удаление абсцесса с капсулой по перифокальной зоне ультразвуковым аспиратором. Из резецированного материала получен штамм МБТ с лекарственной устойчивостью к рифампицину. Схема противотуберкулезной терапии изменена на 4-й режим химиотерапии. При МСКТ-контроле через месяц на месте оперативного вмешательства отмечено формирование нового абсцесса (рис. 10). Был переведен на внутривенное введение препаратов 4-го режима химиотерапии, что позволило достигнуть хорошей положительной динамики: уменьшение размера абсцесса, исчезновение зоны перифокального отека и появление признаков формирования капсулы. В настоящее время пациент продолжает лечение, вопрос о повторном оперативном лечении будет решаться по результатам контрольных обследований.

О ценности биопсии головного мозга для срочной диагностики сложных случаев свидетельствует следующий клинический пример.



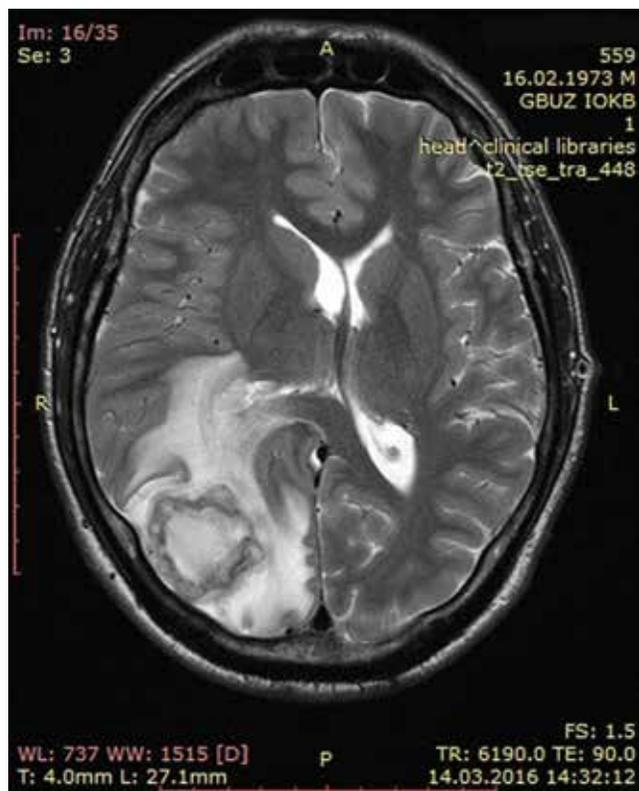
**Рис. 7.** МСКТ головного мозга с внутривенным усилением омнисканом 300 мг/мл – 40,0 пациента Б., состояние после первого этапа радикальной операции. Кистозно-паренхиматозные образования в височной области слева, кольцевидно накапливающие контраст, послеоперационная киста в теменно-затылочной области справа

**Fig. 7.** MSCT of brain with intravenous omniscan enhancement 300 mg/ml - 40.0 of patient B., after the first stage of radical surgery. Cystous-parenchymatous cerebral neoplasms in the left temporal lobe with ring-shaped contrast accumulation, post-surgery cyst in the right parietooccipital lobe



**Рис. 8.** МСКТ головного мозга с внутривенным усилением омнисканом 300 мг/мл – 40,0 пациента Б. Состояние после удаления туберкулезных абсцессов теменной доли справа и височной доли слева. На месте оперативного вмешательства сформированные кисты

**Fig. 8.** MSCT of brain with intravenous omniscan enhancement 300 mg/ml - 40.0 of patient B. State after resection of tuberculous abscesses in the right parietal lobe and the left temporal lobe. Cysts have formed in the surgery site



**Рис. 9.** МРТ головного мозга пациента М. Единичное образование головного мозга размером более 5 см в затылочно-теменной области справа. Формирующиеся «дочерные» абсцессы в стенке основного. Зона перифокального отека вокруг образования

**Fig. 9.** MRT of patient M's brain. Single cerebral neoplasm with the size exceeding 5 cm in the right parietooccipital lobe. "Daughter" abscesses growing in the wall of the main one. Perifocal edema around the neoplasm

### Клинический пример 3

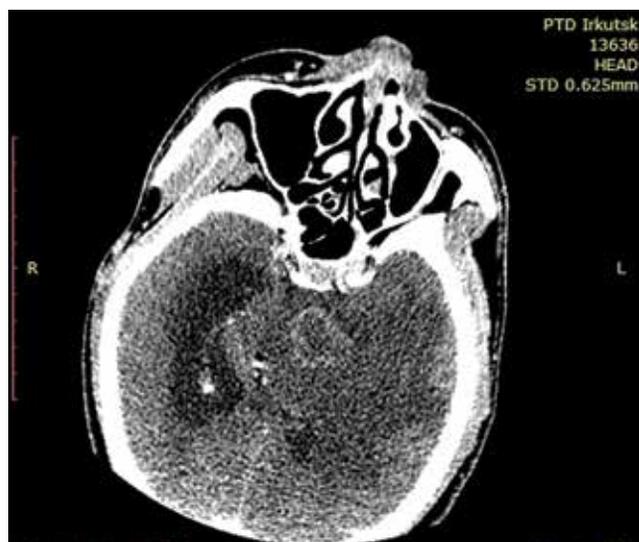
Пациент З., 27 лет, поступил в ИОКТБ 15.06.2016 г. в состоянии глубокого оглушения. Из анамнеза: в декабре 2015 г. выявлен инфильтративный туберкулез легких, МБТ(+), лекарственная чувствительность МБТ сохранена. Лечился 4 мес. в стационаре, затем в амбулаторных условиях, категорически отказался от приема АРВТ. В течение последних 2 нед. жаловался на головные боли, повышение температуры до 38°С, затем родственники отметили неадекватность поведения пациента, а в течение последних трех дней перед госпитализацией – нарастание слабости в правых конечностях, а затем утрату сознания. Пациент по «скорой помощи» был доставлен в приемный покой ЦРБ, где при МСКТ выявлен абсцесс базальных ядер, ножки мозга и варолиева моста слева (рис. 11), в общем анализе ликвора: цитоз – 6 клеток в 1 мкл, 100% лимфоциты, белок – 1,0 г/л, сахар – 5,5 ммоль/л. С подозрением на туберкулез ЦНС доставлен в ИОКТБ. Осмотрен нейрохирургом. Учитывая трудность определения причин тяжести состояния – отек и компрессия ствола или тяжесть гнездового поражения ствола –



**Рис. 10.** МСКТ головного мозга с внутривенным усилением омнипаком 300 мг/мл – 40,0 пациента М. Формирование нового туберкулезного абсцесса на месте оперативного вмешательства

**Fig. 10.** MSCT of brain with intravenous omnipaque enhancement 300 mg/ml - 40.0 of patient M. New tuberculous abscess is growing in the surgical site

принято решение о стереотаксической пункции абсцесса, декомпрессии ствола и забора гистологического материала; 17.06.2016 г. на основе мультипланарных реконструкций проведена безрамочная стереотаксическая пункция абсцесса ствола мозга. Точка входа в премоторной зоне слева, длина траектории доступа 9,5 см, игла для биопсии Radionics. Получен всего 1 мл очень вязкого гноя, который направлен на анализ. Изменений неврологического статуса в результате пункции абсцесса не произошло, поскольку тяжесть состояния и очаговая симптоматика были обусловлены не компрессией мозга, а локализацией инфекта в стволе мозга. Важнейшим результатом манипуляции было обнаружение ДНК токсоплазмы, МБТ не найдены. Полученные



**Рис. 11.** МСКТ головного мозга с усилением омнипаком 300 мг/мл – 40,0 пациента З. Абсцесс базальных ядер слева с дислокацией срединных структур головного мозга

**Fig. 11.** MSCT of brain with intravenous omnipaque enhancement 300 mg/ml - 40.0 of patient Z. Abscess of the left basal ganglions with dislocation of cerebral midline structures

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппова Т. П., Новицкая О. Н., Быков Ю. Н., Корнилова З. Х. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции. – М.: Р.Валент, 2012. – 132 с.
2. Barr L. K., Sharer L. R., Khadka Kunwar E. et al. Intraventricular granulomatous mass associated with Mycobacterium haemophilum: A rare central nervous system manifestation in a patient with human immunodeficiency virus infection // J. Clin. Neurosci. – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 1057-1060. doi: 10.1016/j.jocn.2014.11.036. Epub 2015 Mar 25. [PubMed]
3. Bishburg E., Sunderam G., Reichman L. B., Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex // Ann. Intern. Med. – 1986. – Vol. 105, № 2. – P. 210-213. [PubMed]
4. Jung E. K., Chang J. Y., Lee Y. P. et al. A case of disseminated multidrug-resistant tuberculosis involving the brain // Infect. Chemother. – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 41-46. doi: 10.3947/ic.2016.48.1.41. Epub 2016 Mar 31. [PubMed]
5. Lesprit P., Zagdanski A. M., de La Blanchardière A. et al. Cerebral tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Report of 6 cases and review // Medicine (Baltimore). – 1997. – Vol. 76, № 6. – P. 423. [PubMed]
6. Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review // Acta Neurochir (Wien). – 2015. – Vol. 157, № 10. – P. 1665-1678. doi: 10.1007/s00701-015-2501-x. Epub 2015 Jul 14. [PubMed]
7. Sharma M., Velho V., Kharosekar H. A rare case of an isolated intraventricular tuberculoma with a dismal outcome: an unusual location of a common pathology and lessons learnt // Indian. J. Tuberc. – 2014. – Vol. 61, № 2. – P. 166-170. [PubMed]
8. Takeshima H., Kawahara T., Kuratsu J. Multiple meningeal tuberculomas recurring after 18-month anti-tuberculous chemotherapy-case report // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). – 2004. – Vol. 44, № 3. – P. 133-137. [PubMed]
9. Vidal J. E., Hernández A. V., Oliveira A. C. et al. Cerebral tuberculomas in AIDS patients: a forgotten diagnosis? // Arq Neuropsiquiatr. – 2004. – Vol. 62, № 3B. – P. 793-796. Epub 2004 Oct 5. [PubMed]
10. Yadegarynia D., Merza M. A., Sali S., Seghatoleslami Z. S. Multiple intracranial tuberculomas in a post-kidney transplant patient // Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 135-138. doi: 10.4103/1319-2442.174163. [PubMed]
11. Zibly Z., Levy I., Litchevski V. et al. Brain biopsy in AIDS patients: diagnostic yield and treatment applications // AIDS Res Ther. – 2014. – Vol. 11, № 4. Published online 2014 Jan 21. doi: 10.1186/1742-6405-11-4. [PMC]

результаты позволили кардинально изменить антибактериальную терапию пациента.

#### Выводы

1. У больных ВИЧ-инфекцией консервативное лечение образований головного мозга вероятной туберкулезной этиологии должно сопровождаться поиском МБТ всеми методами в доступных биологических средах и исследованием их лекарственной чувствительности.

2. Решение вопроса о биопсии локального образования головного мозга для верификации диагноза и уточнения лекарственной чувствительности возбудителя проводится у больных ВИЧ-инфекцией при неэффективной противотуберкулезной терапии.

3. При отсутствии эффекта от противотуберкулезной терапии при известной лекарственной чувствительности возбудителя должно рассматриваться радикальное удаление образования после антибактериальной подготовки до момента исчезновения зоны перифокального отека, свидетельствующего о достаточном отграничении абсцесса от здоровой ткани мозга.

#### REFERENCES

1. Filippova T.P., Novitskaya O.N., Bykov Yu.N., Kornilova Z.Kh. VICH-associrovanny tuberkulez tsentralnoy nervnoy sistemy v regione s vysokim urovнем rasprostraneniya tuberkuleza i VICH-infektsii. [HIV-associated tuberculosis of central nervous system in the region with high prevalence of tuberculosis and HIV-infection]. Moscow, R. Valent Publ., 2012, 132 p.
2. Barr L.K., Sharer L.R., Khadka Kunwar E. et al. Intraventricular granulomatous mass associated with Mycobacterium haemophilum: A rare central nervous system manifestation in a patient with human immunodeficiency virus infection. J. Clin. Neurosci., 2015, vol. 22, no. 6, pp. 1057-1060. doi: 10.1016/j.jocn.2014.11.036. Epub 2015 Mar 25. [PubMed]
3. Bishburg E., Sunderam G., Reichman L.B., Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. Ann. Intern. Med., 1986, vol. 105, no. 2, pp. 210-213. [PubMed]
4. Jung E.K., Chang J.Y., Lee Y.P. et al. A case of disseminated multidrug-resistant tuberculosis involving the brain. Infect. Chemother., 2016, vol. 48, no. 1, pp. 41-46. doi: 10.3947/ic.2016.48.1.41. Epub 2016 Mar 31. [PubMed]
5. Lesprit P., Zagdanski A.M., de La Blanchardière A. et al. Cerebral tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Report of 6 cases and review. Medicine (Baltimore), 1997, vol. 76, no. 6, pp. 423. [PubMed]
6. Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review. Acta Neurochir (Wien), 2015, vol. 157, no. 10, pp. 1665-1678. doi: 10.1007/s00701-015-2501-x. Epub 2015 Jul 14. [PubMed]
7. Sharma M., Velho V., Kharosekar H. A rare case of an isolated intraventricular tuberculoma with a dismal outcome: an unusual location of a common pathology and lessons learnt. Indian. J. Tuberc., 2014, vol. 61, no. 2, pp. 166-170. [PubMed]
8. Takeshima H., Kawahara T., Kuratsu J. Multiple meningeal tuberculomas recurring after 18-month anti-tuberculous chemotherapy-case report. Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 2004, vol. 44, no. 3, pp. 133-137. [PubMed]
9. Vidal J.E., Hernández A.V., Oliveira A.C. et al. Cerebral tuberculomas in AIDS patients: a forgotten diagnosis? Arq Neuropsiquiatr., 2004, vol. 62, no. 2, pp. 793-796. Epub 2004 Oct 5. [PubMed]
10. Yadegarynia D., Merza M.A., Sali S., Seghatoleslami Z.S. Multiple intracranial tuberculomas in a post-kidney transplant patient. Saudi. J. Kidney Dis. Transpl., 2016, vol. 27, no. 1, pp. 135-138. doi: 10.4103/1319-2442.174163. [PubMed]
11. Zibly Z., Levy I., Litchevski V. et al. Brain biopsy in AIDS patients: diagnostic yield and treatment applications. AIDS Res Ther., 2014, vol. 11, no. 4, Published online 2014 Jan 21. doi: 10.1186/1742-6405-11-4. [PMC]

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Новицкая Ольга Николаевна**

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный  
медицинский университет»,  
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.  
664003 г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.  
E-mail: olga19701604@gmail.com

**Петров Сергей Иннокентьевич**

ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»,  
заведующий нейрохирургическим отделением.  
664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100.  
E-mail: neuropet.sp@yandex.ru

**Каня Олег Вячеславович**

ГУЗ «Областное патологоанатомическое бюро»,  
заведующий.  
664059, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100.  
Тел.: 8 (395) 2-46-53-96.  
E-mail: ole1587@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE

**Olga N. Novitskaya**

Irkutsk State Medical University,  
Head of Phthiopulmonology Department,  
1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003.  
E-mail: olga19701604@gmail.com

**Sergey I. Petrov**

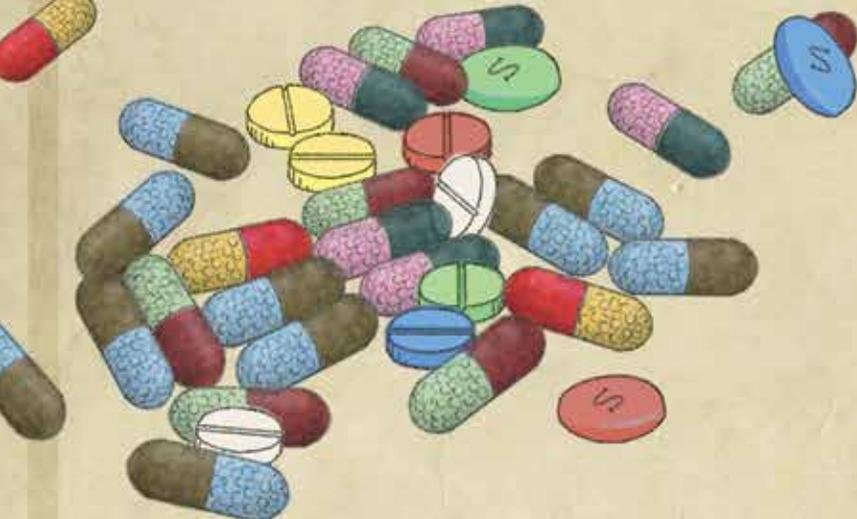
Irkutsk Regional Clinical Hospital,  
Head of Neurosurgery Department.  
100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664079  
E-mail: neuropet.sp@yandex.ru

**Oleg V. Kanya**

Regional Morbid Anatomy Bureau,  
Head.  
100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664059  
Phone: +7 (395) 2-46-53-96.  
E-mail: ole1587@yandex.ru

Поступила 30.05.2016

Submitted as of 30.05.2016



Общество с ограниченной ответственностью  
**"Медикал лизинг-консалтинг"**



**(495) 232 01 40**

МНОГОКАНАЛЬНЫЙ



компания предлагает широкий спектр  
**противотуберкулезных препаратов**  
 высокой степени очистки

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

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



**medcon.ru**



## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНКЕТЫ ГОСПИТАЛЯ СВЯТОГО ГЕОРГА (SGRQ) ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

О. Н. ОТС<sup>1</sup>, М. И. ЧУШКИН<sup>1,2</sup>, Л. А. ПОПОВА<sup>3</sup>, П. В. СТРУЧКОВ<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup>Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва

<sup>3</sup>ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва

<sup>5</sup>ФГБУЗ «КБ № 85» ФМБА России, Москва

**Цель:** изучение качества жизни пациентов, излеченных от туберкулеза легких. Всем пациентам была выполнена спирометрия. Качество жизни изучено с помощью анкеты госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (SGRQ). Средние величины по всем показателям анкеты госпиталя Святого Георга были снижены по сравнению со здоровыми лицами, даже у пациентов с нормальной функцией внешнего дыхания. Показатели анкеты госпиталя Святого Георга имели статистически достоверную корреляцию с показателями спирометрии, высокий коэффициент тест-ретест корреляции и согласованности. Поэтому анкета госпиталя Святого Георга является достоверным и надежным инструментом для оценки качества жизни пациентов, излеченных от туберкулеза легких. Главными факторами, которые оказывали влияние на качество жизни, были нарушения функции внешнего дыхания и выраженность одышки.

**Ключевые слова:** качество жизни, туберкулез легких, анкета госпиталя Святого Георга.

## ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ) IN THE LIFE QUALITY EVALUATION OF PATIENTS CURED OF PULMONARY TUBERCULOSIS

O. N. OTS<sup>1</sup>, M. I. CHUSHKIN<sup>1,2</sup>, L. A. POPOVA<sup>3</sup>, P. V. STRUCHKOV<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Phthisiopulmonology of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Multifield Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Clinical Hospital no. 85 by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

**Goal:** to evaluate the life quality of patients cured of pulmonary tuberculosis. All patients had spirometry done. The life quality was assessed with the help of St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) for respiratory function evaluation. Average values for all questions of St. George's Respiratory Questionnaire was lower compared to those healthy even in the patients with normal respiratory function. Data of St. George's Respiratory Questionnaire had statistically confident correlation with spirometry rates, high co-efficient of test-retest correlation and agreement. Therefore St. George's Respiratory Questionnaire is a true and reliable tool for life quality evaluation of patients cured of pulmonary tuberculosis. The main factors providing impact on life quality were respiratory function disorders and severity of dyspnea.

**Key words:** life quality, pulmonary tuberculosis, questionnaire of St. George Hospital.

Нарушение бронхиальной проходимости выявляют у 33,3-94,0% больных активным туберкулезом органов дыхания, а также у лиц с посттуберкулезными изменениями [2]. Важным достижением в понимании лечения нарушений респираторной функции является оценка течения заболевания с учетом выраженности клинических проявлений. Данные исследований (ECLIPSE) показали, что у пациентов с тяжелыми нарушениями функции внешнего дыхания могут быть незначительные симптомы. При небольших нарушениях респираторной функции может быть выраженная симптоматика [5].

Современный подход к лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при которой нарушения бронхиальной проходимости также выявляются в большом проценте случаев, учитывает не только степень тяжести нарушений респираторной функции легких, но и выражен-

ность соответствующих клинических симптомов. Постоянное назначение у больных с обструктивными нарушениями ингаляционных бронходилататоров рекомендовано при наличии выраженных симптомов (одышка, кашель, мокрота). Золотым стандартом оценки влияния симптомов на качество жизни больных ХОБЛ служат результаты анкеты Госпиталя Святого Георга (SGRQ) [3].

По отношению к анкетам качества жизни чрезвычайно важной представляется проблема правильно проводимых измерений, поскольку на основании результатов делают вывод об эффективности того или иного метода восстановительного лечения или реабилитации. Достоверность исследований обеспечивается соблюдением стандартных требований к инструментам измерения и условиям их использования. Поскольку шкалы и анкеты предназначены для измерения субъективных данных (данных, по-

лученных при опросе больных медработником или в результате самостоятельного заполнения анкеты), то к подобным инструментам измерений предъявляются требования (стандарты), применяемые для психологических тестов. Наиболее важными требованиями являются достоверность, надежность и чувствительность тестов [1]. Анкета Госпиталя Святого Георга (SGRQ) была создана для оценки качества жизни больных ХОБЛ [7], и возможность использования данной анкеты у больных, излеченных от туберкулеза легких, изучена недостаточно.

Цель: оценка качества жизни, определение достоверности и надежности анкеты Госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (SGRQ) у пациентов, излеченных от туберкулеза легких.

### Материалы и методы

Для изучения качества жизни обследовано 330 пациентов (204 мужчины и 126 женщин) в возрасте от 20 до 82 лет, излеченных от туберкулеза легких и состоящих на учете по III группе.

Для оценки качества жизни использовали анкету госпиталя Святого Георга в целях определения дыхательной функции (SGRQ), прошедшую полный цикл языковой адаптации. Анкета госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (SGRQ) состоит из 3 компонентов, которые дают оценку частоты и выраженности имеющихся симптомов, оценивают физическую активность и влияние болезни на эмоциональное состояние пациента. Сумма, подсчитанная при ответе на все вопросы, дает общую оценку состояния здоровья пациента. Изменение любого показателя на 4 единицы считается клинически значимым. У здоровых лиц компонент «симптомы» составляет в среднем 7% (от 5 до 9), компонент «активность» – 10% (от 6 до 15) и компонент «влияние» – 3% (от 2 до 4), а общий показатель составляет 6% (от 4 до 8) [4, 6, 7].

Выраженность одышки оценивали по модифицированной шкале одышки Британского совета по медицинским исследованиям (mMRC). Степень одышки 2 и более стадии считали выраженной [3].

Спирометрия обследованным лицам выполнена на аппарате Master Screen Lab фирмы Erich Jaeger (Германия). В качестве функциональных показателей оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, максимальную среднюю скорость форсированного выдоха на участке 25-75% ФЖЕЛ (МССВ25-75), пиковую скорость форсированного выдоха (ПСВ). Использовали должные величины Европейского общества угля и стали [10].

В соответствии с международными стандартами сниженными считались показатели ниже допустимого диапазона норм. Изменения функции внешнего дыхания определяли как обструктивные при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7, рестриктивные при ФЖЕЛ или ОФВ<sub>1</sub> < 80% и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ≥ 0,7 [8, 9].

Для анализа и оценки полученных данных использовали методы описательной статистики. Достоверность различий между группами определяли с помощью t-теста, корреляцию – с помощью коэффициента Пирсона. Для оценки надежности применяли коэффициент альфа Кронбаха. Для определения диагностической ценности показателей использовали кривую операционных характеристик (зависимость чувствительности от ложноположительных результатов) или так называемый ROC-анализ. Для выявления точки разделения использовали максимальную сумму чувствительности и специфичности. Для определения влияния факторов использовали линейную регрессию.

Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В соответствии с целью исследования изучено качество жизни пациентов, излеченных от туберкулеза легких. В табл. 1 приведены значения показателей качества жизни по анкете Госпиталя Святого Георга (SGRQ), а в табл. 2 – значения показателей спирометрии у 330 пациентов, излеченных от туберкулеза.

Все показатели анкеты Госпиталя Святого Георга (SGRQ) в группе обследованных были изменены по сравнению со здоровыми людьми. В группе обследованных лиц средняя величина по компонентам «симптомы» и «активность» составили 26,7 и 28,0%, влияние болезни – 16,3%, а общая оценка составила 21,4%. Разница с нормальными значениями превышала 10 единиц.

**Таблица 1.** Показатели анкеты Госпиталя Святого Георга (SGRQ) у пациентов, излеченных от туберкулеза легких ( $n = 330$ )

**Table 1.** Rates of St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients cured of pulmonary tuberculosis ( $n = 330$ )

SGRQ, %	Среднее значение, $M \pm \sigma$ (%)	Минимальное значение, %	Максимальное значение, %
Симптомы	26,7 ± 24,6	0	100
Активность	28,0 ± 23,0	0	100
Влияние	16,3 ± 19,2	0	80
Общая оценка	21,4 ± 19,8	0	76,6

**Таблица 2.** Показатели спирометрии у пациентов, излеченных от туберкулеза легких ( $n = 330$ ;  $M \pm \sigma$ )

**Table 2.** Spirometry rates in patients cured of pulmonary tuberculosis ( $n = 330$ ;  $M \pm \sigma$ )

Показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение
ФЖЕЛ†	97,7 ± 21,4	31	143
ОФВ <sub>1</sub> †	84,8 ± 24,6	23	139
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	69,9 ± 13,7	28,7	97
МССВ25-75†	59,6 ± 32,1	5,4	161
ПСВ†	79,1 ± 27,1	20	151

Несмотря на излечение от туберкулеза, 25,8% пациентов отметили, что проблемы в легких и бронхах влияют на их трудоспособность, и только у 74 (22,4%) пациентов отсутствовали какие-либо клинические и функциональные последствия туберкулеза (функция внешнего дыхания в норме и общая оценка SGRQ не более 7%).

Из 330 пациентов у 34,1% общая оценка SGRQ составила от 0 до 7%, у 18,5% – от 8 до 16%. У остальных 47,4% больных общая оценка SGRQ составила более 16%.

Результаты исследования функции внешнего дыхания были в норме у 149 из 330 (45,2%) пациентов с посттуберкулезными изменениями. Нарушение функции легких выявлено у 181 из 330 (54,8%) пациентов, в том числе в 43,0% случаев обструктивного характера, в 11,8% случаев – рестриктивного характера.

**Таблица 3. Коэффициенты корреляции между показателями качества жизни и функции внешнего дыхания (n = 330)**

**Table 3. Correlation co-efficient for life quality and respiratory function (n = 330)**

SGRQ, %	ФЖЕЛ†	ОФВ <sub>1</sub> †	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	МССВ25–75†	ПСВ†
Симптомы	-0,40**	-0,53**	-0,41**	-0,46**	-0,45**
Активность	-0,47**	-0,52**	-0,30**	-0,42**	-0,48**
Влияние	-0,45**	-0,52**	-0,32**	-0,41**	-0,45**
Общая оценка	-0,48**	-0,56**	-0,36**	-0,46**	-0,50**

Примечание: † – % должной величины; \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,05$ .

Другой важной характеристикой анкеты является надежность (reliability), которая имеет два параметра – тест-ретест корреляция и согласованность разных компонентов теста между собой (коэффициент альфа Кронбаха).

Корреляция Пирсона для SGRQ при повторных осмотрах составила от 0,94 до 0,98 (для всех  $p < 0,01$ ). Разница между результатами осмотров была статистически недостоверной. Коэффициент альфа Кронбаха для SGRQ составил 0,89.

ROC-анализ показал, что у 142 больных с обструктивными нарушениями увеличение общей оценки SGRQ более 20% является для большого клинически значимым, т. е. пациенты указывают наличие значимой для них симптоматики по принципу «да» или «нет» (площадь под кривой – 0,86; чувствительность – 72,3%; специфичность – 91,3%;  $p < 0,001$ ). Кроме того, все больные с выраженной одышкой (mMRC  $\geq 2$ ) имели результат общей оценки SGRQ более 25%. Таким образом, наличие выраженной симптоматики можно считать при увеличении общей оценки анкеты госпиталя Святого Георга (SGRQ) более 20-25%.

В данном исследовании у больных с обструктивными изменениями величина общей оценки SGRQ более 25% была в 44,4% случаев; у больных с ОФВ<sub>1</sub> менее 60% – в 76% случаев; при ОФВ<sub>1</sub> 60-80% – в 37,2% случаев; при ОФВ<sub>1</sub> более 80% – в 16,3% случаев.

При применении анкет качества жизни необходимо представить доказательства, что анкеты качества жизни можно использовать у больных с посттуберкулезными изменениями, т. е. для корректного измерения качества жизни они должны быть достоверны и надежны. Для оценки достоверности (validity) показателей SGRQ рассчитан коэффициент корреляции Пирсона.

В табл. 3 представлена корреляция показателей SGRQ с показателями спирометрии. Из табл. 3 видно, что все показатели анкеты имеют умеренную и статистически достоверную корреляцию с показателями спирометрии (наибольшую корреляцию имел показатель ОФВ<sub>1</sub>). Это свидетельствует о том, что у пациентов, излеченных от туберкулеза легких, анкета Госпиталя Святого Георга (SGRQ) имеет достаточно большую достоверность в оценке качества жизни.

Для изучения влияния функции внешнего дыхания на качество жизни все 330 пациентов были разделены на две группы. Группу А составили 208 пациентов с ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80\%$  должных величин. Группу Б составили 122 пациента с ОФВ<sub>1</sub>  $< 80\%$  должных величин (табл. 4).

**Таблица 4. Показатели SGRQ в зависимости от функции внешнего дыхания (M  $\pm$   $\sigma$ )**

**Table 4. SGRQ rates depending on respiratory function (M  $\pm$   $\sigma$ )**

SGRQ, %	Группа А, ОФВ <sub>1</sub> $\geq 80\%$ n = 208	Группа Б, ОФВ <sub>1</sub> $< 80\%$ n = 122	p
Симптомы	18,5 $\pm$ 18,0	40,8 $\pm$ 27,8	$< 0,001$
Активность	20,0 $\pm$ 18,9	41,7 $\pm$ 22,9	$< 0,001$
Влияние	9,5 $\pm$ 13,8	27,9 $\pm$ 21,4	$< 0,001$
Общая сумма	13,9 $\pm$ 14,6	34,1 $\pm$ 21,0	$< 0,001$

Все показатели SGRQ были значительно хуже у пациентов группы Б, причем во всех случаях разница была статистически достоверной. Это свидетельствует, что нарушение функции внешнего дыхания оказывает значительное влияние на качество жизни больных, излеченных от туберкулеза легких. Следует также отметить, что у пациентов группы А (ОФВ<sub>1</sub> в норме) средняя величина SGRQ по компонентам «симптомы» и «активность» составила 18-20%, по компоненту «влияние» – 9-10% и для общей оцен-

ки – 14%. Все эти показатели значительно хуже, чем у здоровых людей, причем по всем компонентам разница клинически значима. Таким образом, несмотря на излечение от туберкулеза легких, качество жизни остается существенно сниженным даже у пациентов с нормальными показателями спирометрии.

Из показателей функции внешнего дыхания  $ОФВ_1$  в наибольшей степени определяет качество жизни. Линейный регрессионный анализ показал, что  $ОФВ_1$  описывает 31% изменчивости качества жизни и на каждый процентный пункт уменьшения  $ОФВ_1$  общая оценка по анкете госпиталя Святого Георга (SGRQ) ухудшается на 0,45 единицы.

Статистический анализ показал, что в большей степени на качество жизни влияет выраженность одышки, которая может описывать 49% изменчивости качества жизни.

Качество жизни пациентов при наличии в анамнезе выделения микобактерий туберкулеза значи-

тельно хуже, чем у пациентов при отрицательном бактериологическом исследовании (общая оценка SGRQ  $24,0 \pm 20,5$  и  $15,0 \pm 16,0\%$  соответственно;  $p < 0,001$ ). Другим фактором, который может влиять на качество жизни, является наличие рецидива туберкулеза (общая оценка SGRQ  $28,9 \pm 22,8\%$  у пациентов с рецидивом и  $20,1 \pm 19,0\%$  у пациентов без рецидива;  $p < 0,01$ ).

### Заключение

У больных с клинически излеченным туберкулезом легких все показатели SGRQ изменены по сравнению с нормой. Разница со здоровыми пациентами составляет не менее 10 единиц. Анкета госпиталя Святого Георга имеет хорошую достоверность, надежность. Она является информативным инструментом для оценки качества жизни у больных с посттуберкулезными изменениями.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А. Н., Щепетова О. Н., ред. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. – М.: Антидор, 2002 г. – 440 с.
2. Степанян И. Э. Нарушение бронхиальной проводимости у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 4. – С. 6-11.
3. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15-36.
4. Шмелев Е. И., Беда М. В., Jones P.W. и др. Качество жизни больных ХОБЛ // Пульмонология. – 1998. – № 2. – С. 79-81.
5. Agusti A., Edwards L. D., Celli B. et al. ECLIPSE Investigators. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 636-646.
6. Ferrer M., Villasante C., Alonso J. et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 405-413.
7. Jones P. W., Quirk F. H., Baveystock C. M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 145. – P. 1321-1327.
8. Mannino D. M., Ford E. S., Redd S. C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination // J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 254. – P. 540-547.
9. Pasipanodya J. G., Miller T. L., Vecino M. et al. Pulmonary impairment after tuberculosis // Chest. – 2007. – Vol. 131. – P. 1817-1824.
10. Quanjer P. H., Tammeling G. J., Cotes J. E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. – 1993. – Vol. 6. – P. 5-40.

### REFERENCES

1. Belova A.N., Schepetova O.N., ред. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitologii. [Scores, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Moscow, Antidor Publ., 2002, 440 p.
2. Stepanyan I.E. Disorders of bronchial patency in patients suffering from pulmonary tuberculosis. Tub. i Bolezni Legkikh, 2013, no. 4, pp. 6-11. (In Russ.)
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonoloiya, 2014, no. 3, pp. 15-36. (In Russ.)
4. Shmelev E.I., Beda M.V., Jones P.W. et al. Life quality of COPD patients. Pulmonoloiya, 1998, no. 2, pp. 79-81. (In Russ.)
5. Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. ECLIPSE Investigators. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. Eur. Respir. J., 2013, vol. 42, no. 3, pp. 636-646.
6. Ferrer M., Villasante C., Alonso J. et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. Eur. Respir. J., 2002, vol. 19, no. 3, pp. 405-413.
7. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am. Rev. Respir. Dis., 1992, vol. 145, pp. 1321-1327.
8. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. J. Intern. Med., 2003, vol. 254, pp. 540-547.
9. Pasipanodya J.G., Miller T.L., Vecino M. et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. Chest, 2007, vol. 131, pp. 1817-1824.
10. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J., 1993, vol. 6, pp. 5-40.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*НИИ фтизиопульмонологии  
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,  
127994, Москва, ул. Достоевского, д. 4.*

**Чушкин Михаил Иванович**  
*доктор медицинских наук.  
Тел.: 8 (495) 681-15-11.  
E-mail: mchushkin@yandex.ru*

**Отс Олег Николаевич**  
*доктор медицинских наук, профессор.  
Тел.: 8 (495) 681-75-66.  
E-mail: ole-otson@rambler.ru*

**Попова Лидия Анатольевна**  
*ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник клинко-диагностического  
отдела.  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: 8 (499) 785-90-48.  
E-mail: fdcniit@yandex.ru*

**Стручков Петр Владимирович**  
*ФГБУЗ КБ N85 ФМБА России,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделением функциональной диагностики.  
115409, Москва, ул. Москворечье, д. 16.  
Тел.: 8 (499) 324-45-83.  
E-mail: struchkov57@mail.ru*

FOR CORRESPONDENCE

*Research Institute of Phthisiopulmonology  
of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
4, Dostoevsky St., Moscow, 127994*

**Mikhail I. Chushkin**  
*Doctor of Medical Sciences.  
Phone: +7 (495) 681-15-11.  
E-mail: mchushkin@yandex.ru*

**Oleg N. Ots**  
*Doctor of Medical Sciences, Professor.  
Phone: +7 (495) 681-75-66.  
E-mail: ole-otson@rambler.ru*

**Lidiya A. Popova**  
*Central Tuberculosis Research Institute  
Candidate of Medical Sciences,  
Senior Researcher of Clinical Diagnostic Department.  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564  
Phone: +7 (499) 785-90-48.  
E-mail: fdcniit@yandex.ru*

**Petr V. Struchkov**  
*Clinical Hospital no. 85 by the Russian Federal Medical  
Biological Agency,  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Head of Functional Diagnostics Department.  
16, Moskvorechye St., Moscow, 115409  
Phone: +7 (499) 324-45-83.  
E-mail: struchkov57@mail.ru*

Поступила 27.04.2016

Submitted as of 27.04.2016

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ, ЭРДОСТЕЙНА И ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А. В. БУДНЕВСКИЙ, Е. С. ОВСЯННИКОВ, А. В. ПЕРЦЕВ, С. А. КОЖЕВНИКОВА

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность вакцинации против гриппа, применения эрдостеина и курса легочной реабилитации (ЛР) для профилактики обострений у больных ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 108 пациентов с диагнозом ХОБЛ средней степени тяжести (средний возраст –  $50,48 \pm 0,88$  года), получавших стандартное медикаментозное лечение основного заболевания. Результаты оценивали через 12 мес. с использованием компьютерной программы «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)».

**Результаты.** Продемонстрирована достоверно более высокая клиническая эффективность комплекса: вакцинации против гриппа, прием эрдостеина и курс ЛР по сравнению со стандартной терапией, а также в сравнении с вакцинацией, ЛР на фоне стандартной терапии. Клиническая эффективность заключалась в достоверном снижении числа обострений и госпитализаций, положительной динамике степени выраженности клинических симптомов ХОБЛ, достоверно более выраженном снижении уровня системных биомаркеров, повышении толерантности к физической нагрузке, повышении качества жизни больных.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинация, эрдостеин, легочная реабилитация, компьютерный регистр.

## CLINICAL EFFICIENCY OF VACCINATION, ERDOSTEINE AND PULMONARY REHABILITATION IN THE PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS

A. V. BUDNEVSKIY, E. S. OVSYANNIKOV, A. V. PERTSEV, S. A. KOZHEVNIKOVA

Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

**Goal of the study:** to evaluate the clinical efficiency of anti-influenza vaccination, erdosteine and pulmonary rehabilitation for prevention of exacerbations in COPD patients.

**Materials and methods.** 108 patients suffering from COPD of medium severity (average age  $50.48 \pm 0.88$  years old) and receiving standard therapy for their main condition were enrolled into the study. The results were evaluated in 12 months by the software titled Management System for Treatment and Diagnostics of Those Suffering from Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Pulmosys).

**Results.** This set of measures demonstrated confidently high clinical efficiency: anti-influenza vaccination, erdosteine and pulmonary rehabilitation compared to standard therapy, and compared to vaccination and pulmonary rehabilitation with standard therapy. Clinical efficiency manifested through confident reduction in the number of exacerbations and admissions to hospital, positive changes in the clinical signs of COPD, confident reduction of the system biomarkers' level, increased tolerance to physical load, and enhancement in the life quality of the patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, vaccination, erdosteine, pulmonary rehabilitation, electronic register.

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD) определяет ХОБЛ как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, при этом главная цель лечения ХОБЛ – снижение частоты и тяжести обострений заболевания [1].

Согласно GOLD, снижение частоты и тяжести обострений ХОБЛ может быть достигнуто различными путями – это отказ от курения, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, осведомленность пациентов о проводимой медикаментозной терапии, правильная техника выполнения ингаляций, лечение длительно действующими ингаляционными бронхолитиками в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами или без них, а также применение муколитических и антиоксидантных средств. Пересмотр GOLD 2014 г. акцентирует также внимание на нефармакологи-

ческих методах лечения и профилактики ХОБЛ, а именно: на легочной реабилитации (ЛР), которая должна включать обучение пациентов, отказ от курения, физическую тренировку и консультации по питанию [1].

Большинство клинических исследований, касающихся вопросов профилактики частоты и тяжести обострений ХОБЛ, акцентируют внимание на борьбе с одним из основных факторов обострения заболевания – острой респираторной вирусной инфекцией, в первую очередь гриппом. На фоне прогрессирования ХОБЛ и ослабления естественных защитных систем органов дыхания создаются наиболее благоприятные условия для инфицирования вирусом гриппа. Исходя из этого, вакцинопрофилактика гриппа должна быть ориентирована прежде всего на иммунизацию лиц высокого риска заражения, к которым относятся больные ХОБЛ [6].

В качестве профилактики обострений пациентам с ХОБЛ показаны также препараты, улучшающие отделение бронхиального секрета. Эрдостеин улучшает реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и биохимический состав), а также показатели мукоцилиарного клиренса, снижает гиперсекрецию и объем отделяемой мокроты. Эрдостеин обладает доказанным прямым нейтрализующим действием на свободные радикалы, а также увеличивает концентрации эндогенных антиоксидантов, способствует снижению уровня маркеров бронхиального воспаления, увеличению концентрации антибактериальных препаратов в мокроте. Эти эффекты обуславливают применение эрдостеина у пациентов с респираторными заболеваниями, сопровождающимися гиперсекрецией слизи, в том числе при ХОБЛ [3, 5, 7].

ЛР, включающая обучение пациентов с ХОБЛ, отказ от курения, физическую тренировку и консультацию по питанию, способствует уменьшению симптомов заболевания, улучшению качества жизни (КЖ), повышению физического и эмоционального участия в повседневной жизни, позволяет увеличить максимальную физическую нагрузку, максимальное потребление кислорода и время выносливости по сравнению с исходными уровнями. Таким образом, ЛР может быть показана всем пациентам с ХОБЛ в комплексном лечении заболевания [2].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность вакцинации против гриппа, применения эрдостеина и курса ЛР для профилактики обострений у больных ХОБЛ.

### Материалы и методы

В исследование включено 108 человек с диагнозом ХОБЛ средней степени тяжести (57 мужчин, 51 женщина; средний возраст –  $50,48 \pm 0,88$  года: от 40 до 60 лет). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании жалоб, клинической картины, данных анамнеза, объективного статуса, результатов лабораторного и инструментального обследования в соответствии с GOLD, пересмотр 2014 г.

Все пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по ряду социально-демографических показателей. Группу 1 составили 37 больных, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии ХОБЛ была проведена вакцинация против гриппа, назначены прием эрдостеина и курс ЛР. В группу 2 вошли 36 пациентов, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии ХОБЛ были проведены вакцинация против гриппа и курс ЛР. Оставшиеся 35 пациентов, которые получали только стандартную медикаментозную терапию ХОБЛ, составили группу 3.

Вакцинацию против гриппа проводили гриппозной тривалентной полимер-субъединичной вакциной Гриппол (ФГУП «НПО "Микроген"», Россия) однократно в осенне-зимний период в дозе 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча. Анализ клинического течения ХОБЛ показал, что введение вакцины было безопасно и не приводило к обострению заболевания. При введении вакцины выявлены слабовыраженные местные и умеренные общие поствакцинальные реакции длительностью не более 3 сут.

Эрдостеин (Эрдомед, MEDICOM INTERNATIONAL S.R.O., Чешская Республика) назначали по схеме: 300 мг независимо от приема пищи 2 раза в день в течение 2 мес. 2 раза в год в осенне-весенний период.

ЛР включала обучение больных ХОБЛ с рекомендациями по питанию, отказ от курения, физические тренировки с акцентом на дыхательные упражнения. В течение одной недели проводили обучение пациентов в группах по 5-6 человек – семинарские занятия продолжительностью 1 ч 30 мин с перерывом на 10 мин. На семинарских занятиях обсуждали темы: ХОБЛ – определение, факторы развития и прогрессирования заболевания, патоморфология, патогенез и патофизиология, диагностика заболевания: симптомы, физикальное обследование, спирометрия, мониторинг течения заболевания; лекарственное лечение ХОБЛ вне обострения – цели и задачи, группы лекарственных средств, способы применения и дозы, побочные действия, индивидуальные схемы фармакотерапии; обострение ХОБЛ – определение, диагностика, оценка тяжести; профилактика обострений ХОБЛ – вакцинация, муколитические средства; нефармакологическое лечение ХОБЛ – ЛР: обучение, физические тренировки, отказ от курения, консультации по питанию; отказ от курения – определение понятия «табачная зависимость», влияние курения на динамику развития ХОБЛ, современные эффективные способы лечения табачной зависимости, никотинзамещающая терапия в любой форме – никотиновые жевательная резинка, ингалятор, назальный спрей.

После обучения под контролем исследователя в течение 8 нед. проводился курс физических тренировок с акцентом на дыхательные упражнения с методическими рекомендациями по их выполнению, затем пациентам рекомендовалось продолжить занятия дома.

Лабораторно-инструментальные обследования и оценочные тесты в группах больных ХОБЛ проводили при включении в исследование и через 12 мес.:

1. Тяжесть течения ХОБЛ оценивали по показателям «число обострений в течение последних 12 мес.» и «число госпитализаций в течение последних 12 мес.».

2. Степень выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы.

3. Степень тяжести одышки и ее влияние на состояние здоровья пациентов оценивали с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета – modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea questionnaire.

4. Степень влияния ХОБЛ на КЖ пациентов оценивали с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT).

5. Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали по результатам спирометрии: форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ, жизненная емкость легких – ЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ<sub>1</sub>, индекс Тиффно – ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, пиковая объемная скорость – ПОС, максимальная объемная скорость, измеренная после выдоха первых 75, 50, 25% ФЖЕЛ – МОС<sub>75,50,25</sub>, прирост ОФВ<sub>1</sub> после проведения бронхолитической пробы.

6. Степень выраженности системного воспаления оценивали по уровню системных биомаркеров сыворотки крови – С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α).

7. КЖ больных ХОБЛ оценивали с помощью респираторного опросника больницы Святого Георга – Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Для анализа эффективности вакцинации против гриппа, приема эрдостеина и курса ЛР использовали компьютерную программу «Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Pulmosys)» (свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2015614261 от 13.04.2015 г.) [4]. Осуществляли сбор, анализ и оценку в динамике показателей, характеризующих тяжесть течения ХОБЛ – «число обострений в течение последних 12 мес.», «число госпитализаций в течение последних 12 мес.», особенности лечения – стандартная медикаментозная

терапия ХОБЛ, противовирусная терапия и лекарственное обеспечение больных ХОБЛ.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов и пакета программ STATGRAPHICS Plus 5.1.

## Результаты исследования

Через 12 мес. у больных 1-й и 2-й групп выявлена достоверная положительная динамика исследуемых показателей по сравнению с больными 3-й группы. При этом у больных ХОБЛ на фоне вакцинации против гриппа, приема эрдостеина и курса ЛР получена статистически более значимая динамика исследуемых показателей по сравнению с больными ХОБЛ на фоне вакцинации против гриппа и курса ЛР.

В 1-й и во 2-й группах больных ХОБЛ через 12 мес. достоверно снизилось число обострений и госпитализаций в 2,3; 2,6 раза в год ( $F = 59,57$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 57,99$ ;  $p = 0,0000$ ) и 1,6; 1,7 раза в год ( $F = 39,52$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 18,62$ ;  $p = 0,0001$ ) соответственно. В 3-й группе динамика не была статистически значима ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

В табл. 2 представлена динамика степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ у больных в исследуемых группах. У пациентов 1-й и 2-й групп отмечена достоверная положительная динамика самооценки степени выраженности симптомов одышки, кашля, мокроты в 2,6; 2,4; 2,1 раза ( $F = 241,73$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 131,34$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 63,94$ ;  $p = 0,0000$ ) и в 1,5; 1,7; 1,6 раза ( $F = 40,41$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 68,33$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 27,14$ ;  $p = 0,0000$ ) соответственно. В 3-й группе динамика оцениваемых показателей не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ).

У больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп отмечалась значимая положительная динамика степени тяжести одышки по шкале mMRC в 2,1 и 1,6 раза ( $F =$

**Таблица 1.** Динамика числа обострений и госпитализаций у больных в исследуемых группах

**Table 1.** Changes in the number of exacerbations and hospital admissions in the patients' groups within

Показатели, раз в год	1-я группа, n = 37		2-я группа, n = 36		3-я группа, n = 35	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Обострения	2,16 ± 0,11	0,92 ± 0,09***	2,19 ± 0,11	1,33 ± 0,08*	2,17 ± 0,25	2,20 ± 0,89
госпитализации	1,43 ± 0,09	0,54 ± 0,08***	1,47 ± 0,08	0,86 ± 0,11*	1,45 ± 0,26	1,48 ± 0,55

*Примечание:* здесь и далее: n – число пациентов; количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней; \* –  $p < 0,05$  – различия внутри группы являются достоверными; \*\* –  $p < 0,05$  – различия между группой на фоне вакцинации против гриппа, приема эрдостеина и курса ЛР и группой на фоне вакцинации против гриппа и курса ЛР являются достоверными.

**Таблица 2.** Динамика степени выраженности симптомов ХОБЛ у больных в исследуемых группах

**Table 2.** Changes in severity of COPD signs manifestation in the patients' groups within the study

Симптомы, баллы	1-я группа, n = 37		2-я группа, n = 36		3-я группа, n = 35	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Одышка	4,81 ± 0,13	1,84 ± 0,14***	4,97 ± 0,16	3,31 ± 0,21*	4,80 ± 0,48	4,85 ± 0,26
Кашель	3,89 ± 0,12	1,62 ± 0,15***	3,94 ± 0,15	2,30 ± 0,13*	3,91 ± 0,96	3,97 ± 0,48
Мокрота	2,92 ± 0,14	1,35 ± 0,14***	2,97 ± 0,11	1,91 ± 0,17*	3,00 ± 0,41	2,94 ± 0,24

40,87;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 18,70$ ;  $p = 0,0000$ ) соответственно. При этом у больных ХОБЛ 1-й группы получено достоверно более низкое значение выраженности одышки по шкале mMRC по сравнению с больными ХОБЛ 2-й группы:  $0,89 \pm 0,08$  и  $1,19 \pm 0,10$  балла ( $F = 5,11$ ;  $p = 0,0269$ ) (табл. 3). В 3-й группе больных динамика исследуемого показателя не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ).

У больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп отмечена достоверная положительная динамика результата САТ на 11,97 и 6,67 балла ( $F = 15,82$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 15,82$ ;  $p = 0,0000$ ) соответственно. В 3-й группе больных ХОБЛ статистически значимой динамики указанного показателя не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

Анализ полученных через 12 мес. показателей спирометрии у больных ХОБЛ 1, 2 и 3-й групп достоверных различий ФВД не выявил (табл. 5).

По результатам биохимического анализа сыворотки крови у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп достоверно снизился уровень ФНО- $\alpha$  на 2,42 и 1,08 пг/мл ( $F = 222,13$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 39,79$ ;  $p = 0,0000$ ) соответственно. Уровень СРБ в обеих группах больных статистически значимо не изменился:  $F = 0,33$ ;  $p = 0,5695$ ;  $F = 0,02$ ;  $p = 0,8815$  соответственно. В 3-й группе больных ХОБЛ через 12 мес. статистически значимой динамики этих показателей не было

( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что у больных ХОБЛ 1-й группы получено достоверно более значимое снижение уровня системного биомаркера ФНО- $\alpha$  по сравнению с больными ХОБЛ 2-й группы (табл. 6).

Анализ параметров КЖ, полученных по результатам опросника SGRQ, показал статистически значимые различия через 12 мес. между больными ХОБЛ. Так, в 1-й группе статистически значимо улучшились показатели шкал «симптомы», «активность», «влияние заболевания», «общее КЖ» на 18,14; 19,43; 20,70; 18,06 балла ( $F = 355,69$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 362,71$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 285,56$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 80,68$ ;  $p = 0,0000$ ) и на 10,97; 9,97; 10,98; 9,69 балла ( $F = 27,51$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 35,23$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 40,70$ ;  $p = 0,0000$ ), ( $F = 25,61$ ;  $p = 0,0000$ ) соответственно. В 3-й группе достоверных изменений показателей КЖ не получено ( $p > 0,05$ ) (табл. 7).

Результаты данного исследования свидетельствуют о положительном влиянии комплекса лечебно-профилактических мероприятий, включающего вакцинацию против гриппа, курсовой прием эрдостеина в указанных дозах и ЛР, на различные показатели, определяющие как КЖ пациентов, так и течение заболевания, в частности выраженность симптомов, динамику частоты обострений и госпитализаций, толерант-

**Таблица 3.** Динамика выраженности одышки по шкале mMRC у больных в исследуемых группах

**Table 3.** Changes in severity of dyspnea manifestation as per mMRC scale in the patients' groups within the study

Показатель, баллы	1-я группа, n = 37		2-я группа, n = 36		3-я группа, n = 35	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Одышка mMRC	1,76 ± 0,10	0,89 ± 0,08***	1,86 ± 0,11	1,19 ± 0,10*	1,83 ± 0,25	1,88 ± 0,36

**Таблица 4.** Динамика результата теста оценки ХОБЛ у больных в исследуемых группах

**Table 4.** Changes on COPD evaluation results in the patients' groups within the study

Показатель	1-я группа, n = 37		2-я группа, n = 36		3-я группа, n = 35	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
САТ, баллы	24,70 ± 0,39	12,73 ± 0,24***	24,5 ± 0,44	17,83 ± 0,28*	24,68 ± 0,47	24,86 ± 0,96

**Таблица 5.** Показатели спирометрии у больных в исследуемых группах

**Table 5.** Spirometry rates in the patients' groups within the study

Показатели	1-я группа, n = 37		2-я группа, n = 36		3-я группа, n = 35	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
ФЖЕЛ, %	71,97 ± 0,26	70,78 ± 0,27	72,13 ± 0,21	71,67 ± 0,34	72,19 ± 0,29	71,26 ± 0,23
ЖЕЛ, %	69,76 ± 0,29	68,04 ± 0,29	69,39 ± 0,45	68,23 ± 0,53	69,27 ± 0,48	68,21 ± 0,43
ОФВ <sub>1</sub> , %	63,35 ± 0,33	62,66 ± 0,32	62,82 ± 0,39	62,57 ± 0,83	63,33 ± 0,64	62,27 ± 0,69
ИТ, %	65,99 ± 0,37	65,25 ± 0,34	65,26 ± 0,77	64,29 ± 0,75	65,29 ± 0,38	64,20 ± 0,42
ПОС, %	56,61 ± 0,42	55,88 ± 0,43	55,23 ± 0,58	54,11 ± 0,60	56,06 ± 0,79	55,71 ± 0,73
МОС <sub>25</sub> , %	37,87 ± 0,49	37,22 ± 0,56	38,26 ± 0,71	37,33 ± 0,73	38,23 ± 0,32	37,63 ± 0,28
МОС <sub>50</sub> , %	43,93 ± 0,32	42,82 ± 0,31	42,66 ± 0,51	41,54 ± 0,53	43,66 ± 0,44	43,31 ± 0,57
МОС <sub>75</sub> , %	46,66 ± 0,37	45,08 ± 0,44	47,03 ± 0,21	46,22 ± 0,26	46,79 ± 0,38	45,19 ± 0,69
Прирост ОФВ <sub>1</sub> , мл	61,77 ± 0,60	60,47 ± 0,81	60,49 ± 0,39	59,27 ± 0,40	61,74 ± 0,89	60,45 ± 0,57

**Таблица 6.** Динамика уровня системных биомаркеров у больных в исследуемых группах

**Table 6.** Changes in system biomarkers' level in the patients' groups within the study

Показатели	1-я группа, n = 37		2-я группа, n = 36		3-я группа, n = 35	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
СРБ, мг/л	4,26 ± 0,58	4,31 ± 0,97	4,25 ± 0,36	4,27 ± 0,54	4,24 ± 0,69	4,23 ± 0,45
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	5,30 ± 0,49	2,88 ± 0,21***	5,32 ± 0,25	4,24 ± 0,36*	5,31 ± 0,89	5,33 ± 0,78

**Таблица 7. Динамика КЖ по опроснику SGRQ у больных в исследуемых группах**

Table 7. Life quality changes as per SGRQ in the patients' groups within the study

Показатели, баллы	1-я группа, n = 37		2-я группа, n = 36		3-я группа, n = 35	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Симптомы	77,86 ± 0,56	59,72 ± 0,78***	78,14 ± 0,53	67,17 ± 2,02*	78,22 ± 1,25	79,08 ± 1,12
Активность	70,89 ± 0,59	51,46 ± 0,83***	70,91 ± 0,58	60,94 ± 1,58*	71,02 ± 0,86	71,42 ± 1,21
Влияние заболевания	73,81 ± 0,87	53,11 ± 0,86***	74,06 ± 0,98	63,08 ± 1,46*	74,20 ± 0,88	73,63 ± 0,45
Общее КЖ	81,22 ± 0,67	63,16 ± 1,89***	80,41 ± 0,62	70,72 ± 1,81*	80,80 ± 1,45	81,65 ± 0,55

ность к физической нагрузке, выраженность системного воспаления. Не выявлено достоверной положительной динамики со стороны спирометрических показателей, однако с учетом специфики ХОБЛ и отсутствие ухудшения параметров ФВД в течение довольно длительного периода наблюдения также можно считать положительным результатом.

### Выводы

1. Включение в стандартную схему лечения больных ХОБЛ вакцинации против гриппа, при-

ма эрдостеина и курса ЛР приводит к достоверному снижению числа обострений и госпитализаций, достоверной положительной динамике выраженности клинических симптомов ХОБЛ, снижает степень выраженности системного воспаления, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает физический и психосоциальный статус общего КЖ пациентов данной категории.

2. Вакцинацию против гриппа, прием эрдостеина и курс ЛР целесообразно включать в схемы ведения пациентов с ХОБЛ для профилактики обострений заболевания, оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2014) [Электронный ресурс]. – (<http://www.goldcopd.org>).
2. Данышбаева А. Б. Роль образовательных и антисмокинг-программ в профилактике хронических обструктивных болезней легких // Вестн. Казах. нац. мед. университета. – 2013. – № 2. – С. 24-26.
3. Перцев А. В., Будаева Е. А., Филина Н. В. Эффективность профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких с включением эрдостеина // Молодой ученый. – 2014. – № 17. – С. 168-173.
4. Пронин С. С., Будневский А. В., Бурлачук В. Т. и др. Система мониторинга пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2015614261. Дата регистрации 13.04.2015. – С. 1.
5. Смирнов В. Ю. Муколитики в патогенетической терапии хронических бронхолегочных заболеваний // ФАРМиндекс: Практик. – 2014. – № 6. – С. 24-29.
6. Чебыкина А. В., Костин М. П. Роль вакцинации против гриппа в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 4. – С. 3-5.
7. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease // Expert. Rev. Resp. Med. – 2007. – № 1. – P. 307-316.

### REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, Revision of 2014), (Epub). – (<http://www.goldcopd.org>).
2. Danyshbaeva A.B. Role of educational and anti-smoking programs in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease, Vestn. Kazakh. Nats. Med. Universiteta, 2013, no. 2, pp. 24-26. (In Russ.)
3. Pertsev A.V., Budaeva E.A., Filina N.V. Efficiency of prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with the use of erdosteine. Molodoy Ucheny, 2014, no. 17, pp. 168-173. (In Russ.)
4. Pronin S.S., Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T. et al. Sistema monitoringa patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh. [Monitoring system of chronic obstructive pulmonary disease patients]. Software registration certificate no. 2015614261. Registered as of 13.04.2015. p. 1.
5. Smirnov V.Yu. Mucolytics in pathogenic therapy of chronic bronchial pulmonary diseases. FARMindex: Praktik, 2014, no. 6, pp. 24-29. (In Russ.)
6. Chebykina A.V., Kostinov M.P. Role of anti-influenza vaccination in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Atmosfera. Pul'monologiya i Otorinolaringologiya, 2012, no. 4, pp. 3-5. (In Russ.)
7. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. Expert. Rev. Resp. Med., 2007, no. 1, pp. 307-316.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России,  
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.  
Тел.: 8 (473) 263-81-30.

**Будневский Андрей Валериевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
проректор по научно-инновационной деятельности,  
заведующий кафедрой факультетской терапии.  
E-mail: budnev@list.ru

**Овсянников Евгений Сергеевич**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры факультетской терапии.  
E-mail: osvses@yandex.ru

**Перцев Александр Владимирович**

очный аспирант кафедры факультетской терапии.  
E-mail: pertsev.vrn@yandex.ru

**Кожевникова Светлана Алексеевна**

кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры терапии ИДПО.  
Тел.: 8 (473) 236-68-31.  
E-mail: kozhevnikova\_s\_a@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko,  
Russian Ministry of Health,  
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036  
Phone: +7 (473) 263-81-30.

**Andrey V. Budnevskiy**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Prorector for Innovative  
Research Activities, Head of Faculty Therapy Department.  
E-mail: budnev@list.ru

**Evgeny S. Ovsyannikov**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Faculty  
Therapy Department.  
E-mail: osvses@yandex.ru

**Alexander V. Pertsev**

Post Graduate Student of Faculty Therapy Department.  
E-mail: pertsev.vrn@yandex.ru

**Svetlana A. Kozhevnikova**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Therapy  
Department by Professional Development Institute  
Phone: +7 (473) 236-68-31.  
E-mail: kozhevnikova\_s\_a@mail.ru

Поступила 08.04.2016

Submitted as of 08.04.2016

# КОМОРБИДНОСТЬ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ СПОНДИЛИТОМ

С. В. БУРЛАКОВ, А. А. ВИШНЕВСКИЙ

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Цель исследования:** изучение коморбидности и риска возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных туберкулезным спондилитом (ТС) и неспецифическим остеомиелитом позвоночника (НОП) по шкалам ASA, PITSS и индексу коморбидности Чарлсона (ИКЧ).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 41 пациента с инфекционными спондилитами (ИС). Пациенты были разбиты на 2 группы. Больные ТС вошли в 1-ю группу – 24 (58,5%), 2-ю группу (17,0-41,5%) составили пациенты с НОП. Более половины больных ТС (13/54,3%) имели ВИЧ-инфекцию, у 16/24 (66,7%) пациентов имелся генерализованный туберкулез. Прогноз выживаемости больных после проведенного оперативного лечения рассчитан по ИКЧ, дана оценка степени риска операции и наркоза по шкале ASA, проведено прогнозирование риска послеоперационных осложнений по шкале PITSS (Postoperative infection treatment score for the spine) (2012).

**Результаты.** Ранние и поздние инфекционные осложнения выявлены у 4 (9,7%) больных с риском по ASA 3-4 ст., ИКЧ более 5 баллов и PITSS высокой степени риска (более 21 балла). У больных ТС ИКЧ более 5 баллов и высокая степень риска по ASA (4 ст.) встречались чаще, чем среди больных НОП ( $p \leq 0,05$ ). Большинство пациентов с ИС (28/57,5%) имели средний и высокий риск развития ПОО по шкале PITSS. У ВИЧ-позитивных пациентов с ТС риск их возникновения был в 2 раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов ( $\chi^2 = 4,53$ , OR = 2,76,  $p = 0,0012$ ).

**Ключевые слова:** коморбидность, туберкулез, спондилит, неспецифический остеомиелит позвоночника, инфекционные осложнения операций.

## CO-MORBIDITY AND FORECASTING THE RISK OF POST-OPERATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS IN TUBERCULOUS SPONDYLITIS PATIENTS

S. V. BURLAKOV, A. A. VISHNEVSKIY

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

**Goal of the study:** to study co-morbidity and risk of post-operative infectious complications in tuberculous spondylitis patients with concurrent non-specific spinal osteomyelitis as per ASA, PITSS scales and Charlson score.

**Materials and methods.** Surgical treatment of 41 patients with infectious spondylitis was retrospectively analyzed. Patients were divided into 2 groups. Tuberculous spondylitis patients were included into group 1 – 24 (58.5%), and those suffering from non-specific spinal osteomyelitis were included into group 2 (17.0-41.5%) More than half of tuberculous spondylitis patients were HIV positive (13/54.3%) and 16 out of 24 patients (66.7%) had generalized form of tuberculosis. The survival forecast for the patients after surgery was estimated by Charlson score, ASA score was used for evaluation of surgical and anesthetic risks, and risk of postoperative complications was assessed by PITSS (Postoperative infection treatment score for the spine) (2012).

**Results.** Early and late infectious complications were detected in 4 (9.7%) of patients with ASA at 3-4 scores, Charlson score exceeding 5 and high risk as per PITSS (more than 21 scores). Tuberculous spondylitis patients had Charlson score exceeding 5 and high risk as per ASA (4 scores) more often compared to those suffering from non-specific spinal osteomyelitis. The majority of infectious spondylitis patients (28/57.5%) had medium and high risk of postoperative complications development as per PITSS. HIV positive tuberculous spondylitis patients had two fold risk of postoperative complications development compared to those HIV negative ( $\chi^2 = 4.53$ , OR = 2.76,  $p = 0.0012$ ).

**Key words:** comorbidity, tuberculosis, spondylitis, non-specific spinal osteomyelitis, infectious postoperative complications.

Хирургическое лечение туберкулезного спондилита (ТС) и его последствий связано с операциями, которые могут осложняться неспецифическими и специфическими инфекционными процессами, ортопедическими и неврологическими нарушениями [3, 8]. Причинами осложненного послеоперационного течения ТС могут послужить многие факторы, однако гнойные и септические осложнения являются наиболее трудоемкими и затратными в лечении [20]. Риск развития раневой инфекции пациентов с ТС обусловлен иммунодефицитным состоянием, особенностями микробиоты, осложнениями самого заболевания, сопутствующими интеркуррентными заболеваниями и проводимой в предоперационный

период специфической противотуберкулезной терапии.

В последние годы отмечается увеличение доли госпитальных случаев септических и инфекционных осложнений после плановых операций на позвоночнике [4, 5, 14, 15]. Некоторые авторы отмечают увеличение количества инфекционных осложнений у больных ТС с распространенными и многоуровневыми поражениями позвоночника, которым сопутствуют выраженные деформации позвоночника, абсцессы, свищи и неврологические нарушения [2, 6]. Применение различных имплантов, фиксирующих конструкций и приспособлений, включая динамические и транспедикулярные фиксаторы,

сации позвоночника, увеличивают число случаев послеоперационной инфекции на 4-15% [4, 5, 15]. В этой связи определение рисков хирургического лечения ТС является важным критерием в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов.

В хирургической практике для оценки рисков возникновения послеоперационных осложнений и смертельных исходов применяются различные шкалы: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM), шкала оценки физического статуса пациента Американской ассоциации анестезиологов (American Association of Anaesthetists – ASA) и др. [16]. На основе широко применяемого в хирургии индекса коморбидности Чарлсона (ИКЧ) можно прогнозировать смертность и исходы оперативного лечения пациентов с заболеваниями и травмами позвоночника [7, 8, 21]. В ряде исследований показано, что при увеличении ИКЧ возрастает вероятность осложнений после операций на позвоночнике [11, 14, 16, 19]. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, служит препятствием в проведении реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует инвалидизации больных [13]. В последние годы для оценки периоперационных инфекционных осложнений у больных неспецифическим остеомиелитом позвоночника (НОП) применяется шкала рисков послеоперационных инфекционных осложнений (Postoperative Infection Treatment Score – PITSS, 2012)[10]. В этой шкале, наряду с коморбидностью, в качестве предиктов послеоперационных осложнений (ПОО) выделяют наличие в ране микроорганизмов, проявления дистантных инфекций, бактериемии и системного воспалительного ответа [10]. При ТС подобные исследования не проводили.

Цель исследования: изучение коморбидности и риска возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных ТС и НОП по шкалам ASA, PITSS и ИКЧ.

### Материалы и методы

В ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (СПб НИИФ) проведено когортное, ретроспек-

тивное исследование с 01.01.2015 г. по 01.06.2015 г. Оперирован 41 пациент в возрасте 18-74 лет (мужчин было 24 – 58,5%, женщин 17 – 41,5%). Им выполнено 70 операций. У 36/41 (87,8%) пациентов применялись различные импланты, у 20/41 (48,8%) пациентов вторым этапом выполнена задняя инструментальная фиксация.

Пациентам до и после операции проводили клинико-лабораторное обследование с использованием стандартных шкал оценки болевого синдрома (VAS), неврологического статуса (ASIA), качества жизни (Освестри (ODI), шкала Лассале). Пациенты были разделены на две группы. Больные ТС составили 1-ю группу – 24 (58,5%). У 16 из 24 (66,7%) пациентов имелся генерализованный туберкулез. Более чем в половине случаев (13/24 – 54,1%) были больные ВИЧ-инфекцией 4В стадии, получающие антиретровирусную терапию. Во 2-ю группу вошли пациенты с НОП – 17(41,5%), среди них ВИЧ-позитивных лиц не было (табл. 1.)

Сопутствующая патология выявлена у 39/41 (95,1%) больных инфекционным спондилитом (ИС). Из них 15 (36,6%) имели поражение одной системы, 26 (63,4%) – двух и более (табл. 2). У 9 (21,9%) больных выявлены признаки выраженного системного воспалительного ответа, а в 2 (4,8%) случаях диагностирован тяжелый сепсис, подтвержденный прокальцитонинным тестом.

Прогноз выживаемости больных после проведенного оперативного лечения был рассчитан по ИКЧ. Так, при сумме 2 балла предполагалась 10-летняя выживаемость у 90%, а при 5 баллах – лишь у 21% оперированных пациентов [7]. Предоперационное планирование включало не только ИКЧ, но и оценку степени риска операции и наркоза по шкале ASA, а также прогнозирование риска ПОО у больных ИС с использованием шкалы PITSS [10].

Проведена статистическая обработка с использованием программы Statistica 6,0. Оценку производили с использованием дисперсионного многофакторного анализа Statplus 2009 и Excel 7.0, в том числе применяли анализ таблиц сопряженности, где оценивали значения  $\chi^2$ . Значимыми считали различия при доверительном интервале, равном 95% ( $p < 0,05$ ). Меры эффекта оценивали с применением метода оценки отношения факторов рисков (OR).

**Таблица 1.** Средние показатели некоторых клинических признаков у больных ТС и НОП до и после оперативного лечения (обозначения в тексте)

*Table 1.* Average rates of certain clinical signs in tuberculous spondylitis patients and those suffering from non-specific spinal osteomyelitis before and after surgical treatment (marked in the text)

Заболевание	НОП (n = 17)		ТС (n = 24)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
VAS (% от 100)	65	15	56	22
ASIA	чувст. двиг.	104 84	108 92	107 96
ODI (%)	52	24	48	28
Качество жизни (%) по Lassale (1987)	56	16	45	21

Проверку нормальности распределения производили с помощью метода Колмогорова – Смирнова.

### Результаты исследования

В проведенном исследовании инфекционные ПОО выявлены у 4 пациентов, что составило 9,7% от всех оперированных больных. У 3 было прогрессирование туберкулезного процесса. В 1 (2,4%) случае отмечена нозокомиальная инфекция, которая привела в дальнейшем к удалению металлоконструкции.

С точки зрения доказательной медицины наиболее существенными для развития осложнений являются факторы, связанные с предоперационным состоянием больного (коморбидность и оценка степени риска операции и наркоза по шкале ASA) или с самой операцией (вид пластики; класс чистоты операционной раны и степень микробной контаминации) [9, 15]. Как показало исследование, среди больных ТС чаще, чем среди больных НОП, встречались пациенты с высокой степенью риска (ASA 4 ст.) – 54,1 и 35,2% соответственно ( $p \leq 0,05$ ). В 6 случаях были выполнены задние фиксирующие

операции по поводу затихших воспалительных процессов в позвоночнике с верификацией диагноза посредством трепанбиопсии. Эти пациенты были отнесены ко 2-му классу ASA. Пациенты с 3-м классом по ASA встречались приблизительно одинаково среди больных ТС и НОП (табл. 3).

Большинство больных ИС (35/85,4%) относились к 3-му и 4-му классам риска по ASA. Подобную закономерность выявили и при изучении ИКЧ. Среди пациентов с ТС ИКЧ до 5 баллов имели лишь 6 (25,0% I группы) больных, а с НОП – 8 (40,8% II группы) ( $p < 0,05$ ). ИКЧ более 5 баллов в группе больных ТС имело 18 (75,0%), а среди больных с НОП – 5 (29,4%) ( $p \leq 0,001$ ). Столь большую разницу в коморбидности в группах можно объяснить преобладанием в I группе ВИЧ-положительных пациентов (13 из 18 больных), в то время как во II группе пациенты с ВИЧ-инфекцией не встречались. У ВИЧ-негативных пациентов ТС ИКЧ был сопоставим с таковым у пациентов, страдающих НОП ( $3,5 \pm 0,4$  и  $2,9 \pm 0,5$  соответственно). При анализе зависимости ИКЧ у больных ИС от возраста выявлено преобладание пациентов в возрасте до 60 лет (более  $\frac{2}{3}$  всех пациентов) (табл. 4).

**Таблица 2. Сопутствующие заболевания и показатели коморбидности по шкале Чарлсона (в баллах) у больных ТС и НОП**

**Table 2. Concurrent conditions and co-morbidity rates as per Charlson score in tuberculous spondylitis patients and those suffering from non-specific spinal osteomyelitis**

Баллы	Сопутствующие заболевания	ТС <i>n</i> = 24	НОП <i>n</i> = 17
1	Инфаркт	1	2
	Застойная сердечная недостаточность	8	4
	Периферические заболевания артерий (атеросклероз сосудов н/конечностей)	1	0
	Атеросклероз мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями	3	2
	Деменция	2	1
	Хронические заболевания легких	19	0
	Язвенная болезнь	18	6
	Умеренное поражение печени (например, гепатит; цирроз и портальная гипертензия исключаются)	15	6
	Умеренный диабет (без терминальных поражений внутренних органов; если корректируется только диетой, баллы не даются)	2	1
	2	Перенесенный инсульт, гемиплегия	1
Умеренная или тяжелая болезнь почек		8	3
Тяжелый диабет с поражением органов (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, неконтролируемый)		3	1
Злокачественные опухоли без метастазов (исключаются полная ремиссия > 5 лет)			1
Лейкемия		2	1
Лимфомы			1
3	Тяжелое поражение печени	3	1
6	Метастазирующие злокачественные опухоли	0	0
	ВИЧ-инфекция	13	0

**Таблица 3. Шкала оценки риска операции и наркоза по ASA (1989)**

**Table 3. ASA scores for surgical and anesthetic risk evaluation (1989)**

Класс по ASA	Признаки	ТС ( <i>n</i> = 24) абс./%	НОП ( <i>n</i> = 17) абс./%
Класс 1	Пациенты, не имеющие системных заболеваний	-	-
Класс 2	Пациенты с компенсированным системным заболеванием, не вносящим существенных ограничений в физическую и социальную активность	2/8,4%	4/23,5%
Класс 3	Пациенты с системным заболеванием, которое ограничивает физическую и (или) социальную активность, однако, может быть компенсировано в результате лечения	9/37,5%	7/41,1%
Класс 4	Пациенты с декомпенсированным заболеванием, требующим постоянного приема лекарственных препаратов	13/54,1%	6/35,2%
Класс 5	Пациенты, которые могут погибнуть в течение 24 ч вне зависимости от того, будет или не будет оказана им медицинская помощь	-	-

По данным литературы, ПОО в спинальной хирургии возникают в 1-15% [8, 15, 18, 21]. Наряду с общесоматическими, анестезиологическими и интраоперационными осложнениями, при хирургическом лечении ТС встречаются неспецифические и специфические инфекционные осложнения [8, 12, 17]. К группе повышенного риска отнесены пациенты с генерализованным туберкулезом и ВИЧ-позитивные пациенты ТС. У этих больных ИКЧ превышал 5 баллов, также имелся риск по ASA 3-4-й ст., что в значительной мере ухудшало прогноз для жизни [11, 22]. Ранее проведенное когортное исследование на 463 пациентах показало, что у пациентов ТС с 4-м классом по ASA послеоперационные осложнения встречались в 3 раза чаще, чем у пациентов с 3-м классом по ASA [1].

Для прогнозирования риска послеоперационных осложнений у больных со спондилитами использовалась шкала PITSS. Как показало исследование, почти у половины пациентов 1-й и 2-й групп (17/41,5%) имелся умеренный риск развития ПОО (в среднем  $8,1 \pm 1,9$  балла). Группу среднего риска по шкале PITSS составили 11 пациентов (26,8% всех больных) (среднее значение PITSS  $16,8 \pm 2,8$  балла). Группу высокого риска по шкале PITSS составили 13 человек (31,7% всех пациентов). В основном это были ВИЧ-позитивные больные ТС со средним значением по шкале PITSS ( $24,2 \pm 3,6$  балла) ( $p \leq 0,001$ ). У ВИЧ-негативных больных ТС и

НОП показатели шкалы PITSS были сопоставимы ( $11,7 \pm 2,3$  и  $12,3 \pm 2,1$ ) ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

Таким образом, пациенты ТС имели большие значения по шкале PITSS  $17,7 \pm 3,3$  балла, чем при НОП ( $12,3 \pm 2,1$  балла), однако достоверных различий в изучаемых группах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

## Выводы

1. У 95,1% больных ИС имелись тяжелые сопутствующие заболевания, что увеличивало степень риска оперативного лечения и наркоза по критериям ИКЧ, шкалам ASA и PITSS. Более половины больных ТС (13/54,3%) имели ВИЧ-инфекцию, у 16/24 (66,7%) пациентов имелся генерализованный туберкулез.

2. У больных ТС ИКЧ более 5 баллов и высокая степень риска по ASA (4-я ст.) встречались чаще, чем среди больных НОП ( $p \leq 0,05$ ).

3. Инфекционные осложнения выявлены у 4 (9,7%) больных ИС с риском по ASA 3-4-й ст., ИКЧ более 5 баллов и PITSS высокой степени риска (более 21 балла).

4. Большинство пациентов с ИС (28/57,5%) имели средний и высокий риск развития ПОО по шкале PITSS. У ВИЧ-позитивных пациентов с ТС риск их возникновения был 2 раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов ( $\chi^2 = 4,53$ , OR = 2,76,  $p = 0,0012$ ).

**Таблица 4. Распределение пациентов с инфекционными спондилитами по ИКЧ и возрасту**

*Table 4. Breakdown of infectious spondylitis patients as per Charlson score and age*

ИКЧ (баллы)	Всего абс./%	Возраст, годы			
		≤ 40	41-60	61-69	≥ 70
0-2	13/31,7%	3/7,3%	7/17,1%	3/7,3%	-
3-5	5/12,3%	2/4,9%	3/7,3%	-	-
> 5	23/56%	11/26,8%	7/17,1%	4/9,8%	1/2,4%
Итого	41/100%	16/39,0%	17/41,5%	7/17,1%	1/2,4%

**Таблица 5. Распределение больных ТС в зависимости от ВИЧ-статуса по шкале PITSS**

*Table 5. Breakdown of tuberculous spondylitis patients as per HIV status in accordance with PITSS*

Шкала PITSS (баллы)	Всего	ТС (24/100%)		НОП	Риски осложнений
		ВИЧ-негативный	ВИЧ-позитивные		
5-14 (умеренный риск ПОО)	17 (41,5%)	7/63,6%	1/7,7%	9/52,9%	$\chi^2 = 1,76$ OR = 0,89
15-20 (средний риск ПОО)	11 (26,8%)	3/27,3%	1/7,7%	7/41,2%	$\chi^2 = 3,64$ OR = 2,05 $p = 0,032$
21-30 (высокий риск ПОО)	13 (31,7%)	1/9,1%	11/84,6%***	1/5,9%	$\chi^2 = 4,53$ OR = 2,76 $p = 0,0012$
Средние значения по шкале PITSS (M ± m)	$15,5 \pm 2,4$	$11,7 \pm 2,3$	$24,2 \pm 3,6^{**}$	$12,3 \pm 2,1$	$\chi^2 = 2,93$ OR = 1,92
Итого	41/100%	11/100%	13/100%	17/100%	

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Бурлаков С. В., Олейник В. В., Вишневыкий А. А. Влияние длительности заболевания туберкулезным спондилитом на развитие осложнений // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 1. – С. 61-66.
2. Голка Г. Г., Танцур А. В., Кононыхин А. В. Оперативное лечение осложненных форм туберкулезного спондилита // Актуальные вопросы современной хирургии инфекционных поражений скелета: сб. тезисов II Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2013. – С. 214-215.
3. Гончаров М. Ю., Соколович В. П., Данилов Е. П. и др. Ближайшие результаты лечения гнойных неспецифических заболеваний позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2005. – № 2. – С. 70-72.
4. Зозуля Ю. А., Цымбалюк В. И., Ткачик И. П. Нозокомиальные инфекции в нейрохирургии: проблемы и поиски решений. Профилактика нозокомиальной инфекции с позиции доказательной медицины // Украинский нейрохирургический журнал. – 2008. – № 1. – С. 9-16.
5. Петров Н. В. Диагностика имплант-ассоциированных инфекций в ортопедии с позиции доказательной медицины // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 1. – С. 74-83.
6. Фахртдинов А. Р. Клинико-лучевая картина туберкулезного спондилита на современном этапе // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 2. – С. 16-20.
7. Arrigo R. T., Kalanithi P., Cheng I. et al. Charlson score is a robust predictor of 30-day complications following spinal metastasis surgery [Text] // Spine. – 2011. – Vol. 36. – P. E274-E280.
8. Banco S. P., Vaccaro, A. R., Blam O. et al. Spine infection [Text] // Spine. – 2002. – Vol. 27, № 9. – P. 962-965.
9. Deyo R. A., Cherkin D. C., Ciol M. A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM-administrative databases [Text] // J. Clin. Epidemiol. – 1992. – Vol. 45. – P. 613-619.
10. di Paola C. P., Saravanja D. D., Boriani L. et al. Postoperative infection treatment score for the spine (PITSS): construction and validation of a predictive model to define need for a single versus multiple irrigation and debridement for spinal surgical site infection [Text] // Spine J. – 2012. – № 3. – P. 218-230.
11. Fu K. M., Smith J. C., Sansur S. A., Shaffrey C. I. Standardized measures of health status and disability and the decision to pursue operative treatment in elderly patient with degenerative scoliosis [Text] // Neurosurgery. – 2010. – Vol. 66. – P. 42-47.
12. Govender S. The outcome of allografts and anterior instrumentation in spinal tuberculosis // Clin. Orthop. – 2002. – № 398. – P. 60-66.
13. Munoz E., Rosner F., Friedman R. et al. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups [Text] // Am. J. Med. – 1988. – Vol. 84, № 5. – P. 933-939.
14. Narotam P. K., van Dellen J. R., du Trevo M. D. et al. Operative sepsis in neurosurgery: a method of classifying surgical cases [Text] // Neurosurgery. – 1994. – Vol. 34, № 3. – P. 409-415.
15. Nasser R., Yadla S., Maltenfort M. G. et al. Complications in spine surgery [Text] // J. Neurosurgery Spine. – 2010. – Vol. 13. – P. 144-150.
16. Pateder D. B., Gonzales R. A., Kebaish K. M. et al. Short term mortality and its association with independent risk factors in adult spinal deformity surgery [Text] // Spine. – 2008. – Vol. 33. – P. 1224-1228.
17. Patel N., Bagan B., Vadera S. et al. Obesity and spine surgery: relation to operative complication [Text] // J. Neurosurg Spine. – 2007. – Vol. 6. – P. 291-297.
18. Ratliff J. K., Lebede B., Albert T. et al. Complication in spinal surgery: comparative survey of spine surgeons and patients who underwent spinal surgery [Text] // J. Neurosurg Spine. – 2009. – Vol. 10. – P. 578-584.
19. Shen Y., Silverstein J. C., Roth S. In hospital complications and mortality after effective spinal fusion surgery in United States: a study of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2005 // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 2009. – Vol. 21. – P. 21-30.
20. Taylor E. W. Surgical infection: current concerns // Eur. J. Surg. – 1997. – Suppl., 578. – P. 5-9.
21. Wang M. Y., Green B. A., Shah S. et al. Complication associated with lumbar stenosis surgery in patients older than 75 years of age [Text] // Neurosurg Focus-2003. – Vol. 14. – P. E7.
22. Whitmore R. G., Stephen J. H., Vernick C. et al. ASA grade and charlson comorbidity index of spinal surgery patients: correlation with complication and societal cost [Text] // Spine Journal. – 2014. – Vol. 14. – P. 31-38.
1. Burlakov S.V., Oleynik V.V., Vishnevskiy A.A. Impact of tuberculosis spondylitis duration on the development of complications. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2013, no. 1, pp. 61-66. (In Russ.)
2. Golka G.G., Tantsura A.V., Kononykhin A.V. Surgical treatment of complicated forms of tuberculosis spondylitis. *Aktualnye voprosy sovremennoy khirurgii infektsionnykh porazheniy skeleta: sb. tezisov II kongressa natsional'noy assotsiatsii ftiziatrov*. [Actual issues of modern surgery of infectious skeletal lesions. Coll. of articles of the II Congress of National Association of TB Doctors]. St. Petersburg, 2013, pp. 214-215.
3. Goncharov M.Yu., Sokolovich V.P., Danilov E.P. et al. The immediate results of treatment of purulent non-specific spinal diseases. *Khirurgiya Pozvonochnika*, 2005, no. 2, pp. 70-72. (In Russ.)
4. Zozulya Yu.A., Tsybalyuk V.I., Tkachik I.P. Nosocomial infections in neurosurgery: problems and search for solutions. Prevention of nosocomial infection from the position of the evidence-based medicine. *Ukrainsky Neyrokhirurgichniy Journal*, 2008, no. 1, pp. 9-16.
5. Petrov N.V. Diagnosis of implant-associated infections in orthopedics from the position of the evidence based medicine. *Khirurgiya Pozvonochnika*, 2012, no. 1, pp. 74-83. (In Russ.)
6. Fakhritdinova A.R. X-ray manifestations of tuberculous spondylitis at the current stage. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2006, no. 2, pp. 16-20. (In Russ.)
7. Arrigo R.T., Kalanithi P., Cheng I. et al. Charlson score is a robust predictor of 30-day complications following spinal metastasis surgery [Text]. *Spine*, 2011, vol. 36, pp. E274-E280.
8. Banco S.P., Vaccaro, A.R., Blam O. et al. Spine infection [Text]. *Spine*, 2002, vol. 27, no. 9, pp. 962-965.
9. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM-administrative databases [Text]. *J. Clin. Epidemiol.*, 1992, vol. 45, pp. 613-619.
10. di Paola C.P., Saravanja D.D., Boriani L. et al. Postoperative infection treatment score for the spine (PITSS): construction and validation of a predictive model to define need for a single versus multiple irrigation and debridement for spinal surgical site infection [Text]. *Spine J.*, 2012, no. 3, pp. 218-230.
11. Fu K.M., Smith J.C., Sansur S.A., Shaffrey C.I. Standardized measures of health status and disability and the decision to pursue operative treatment in elderly patient with degenerative scoliosis [Text]. *Neurosurgery*, 2010, vol. 66, pp. 42-47.
12. Govender S. The outcome of allografts and anterior instrumentation in spinal tuberculosis. *Clin. Orthop.*, 2002, no. 398, pp. 60-66.
13. Munoz E., Rosner F., Friedman R. et al. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups [Text]. *Am. J. Med.*, 1988, vol. 84, no. 5, pp. 933-939.
14. Narotam P.K., van Dellen J.R., du Trevo M.D. et al. Operative sepsis in neurosurgery: a method of classifying surgical cases [Text]. *Neurosurgery*, 1994, vol. 34, no. 3, pp. 409-415.
15. Nasser R., Yadla S., Maltenfort M.G. et al. Complications in spine surgery [Text]. *J. Neurosurgery Spine*, 2010, vol. 13, pp. 144-150.
16. Pateder D.B., Gonzales R.A., Kebaish K.M. et al. Short term mortality and its association with independent risk factors in adult spinal deformity surgery [Text]. *Spine*, 2008, vol. 33, pp. 1224-1228.
17. Patel N., Bagan B., Vadera S. et al. Obesity and spine surgery: relation to operative complication [Text]. *J. Neurosurg. Spine*, 2007, vol. 10, pp. 291-297.
18. Ratliff J.K., Lebede B., Albert T. et al. Complication in spinal surgery: comparative survey of spine surgeons and patients who underwent spinal surgery [Text]. *J. Neurosurg. Spine*, 2009, vol. 10, pp. 578-584.
19. Shen Y., Silverstein J.C., Roth S. In hospital complications and mortality after effective spinal fusion surgery in United States: a study of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2005. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2009, vol. 21, pp. 21-30.
20. Taylor E.W. Surgical infection: current concerns. *Eur. J. Surg.*, 1997, 45, suppl 578, pp. 5-9.
21. Wang M.Y., Green B.A., Shah S. et al. Complication associated with lumbar stenosis surgery in patients older than 75 years of age [Text]. *Neurosurg. Focus*, 2003, vol. 14, pp. E7.
22. Whitmore R.G., Stephen J.H., Vernick C. et al. ASA grade and charlson comorbidity index of spinal surgery patients: correlation with complication and societal cost [Text]. *Spine Journal*, 2014, vol. 14, pp. 31-38.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,  
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

**Бурлаков Сергей Владимирович**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
отделения фтизиовертебрологии.

Тел.: 8 (981) 798-80-32.

E-mail: burlakovsv@mail.ru

**Вишневский Аркадий Анатольевич**

доктор медицинских наук, руководитель отделения  
фтизиовертебрологии.

Поступила 20.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Phthisiopulmonology Research Institute,  
Russian Ministry of Health,  
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

**Sergey V. Burlakov**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of  
Phthisiovertebrology Department.

Phone: +7 (981) 798-80-32.

E-mail: burlakovsv@mail.ru

**Arkady A. Vishnevskiy**

Doctor of Medical Sciences, Head of Phthisiovertebrology  
Department.

Submitted as of 20.04.2016

## БЦЖ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ФЕНОТИП МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Я. Ш. ШВАРЦ<sup>1,2</sup>, С. Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ<sup>1,3</sup>, А. Е. ПЕТРЕНКО<sup>1</sup>, Л. О. ДЕГТЯРЕВА<sup>2</sup>, А. И. ШАХМУРАДОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск

При микобактериальной инфекции в очагах гранулематозной инфильтрации содержится большое количество мезенхимальных стволовых клеток (МСК), функциональный фенотип которых и, соответственно, функция в противотуберкулезном иммунитете неизвестны.

**Цель исследования:** охарактеризовать фенотип МСК, формирующийся при их взаимодействии с *M. bovis* БЦЖ, и оценить изменения этого фенотипа под действием ингибиторов и стимуляторов иммунорегуляторной активности.

**Материалы и методы:** МСК, полученные из костного мозга мышей, культивировали в присутствии или отсутствии *M. bovis* БЦЖ и/или агониста TLR3 полудана и методами иммуноферментного анализа оценивали влияние последних на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов. Методами проточной цитометрии и радиоактивного анализа оценивали влияние культуральной жидкости БЦЖ- и полудан-кондиционированных МСК на пролиферативную и апоптотическую активность спленоцитов. В часть культур вместе с БЦЖ или полуданом добавляли ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) или NO синтазы и оценивали вклад ИДО, ЦОГ-2 и NO в БЦЖ- и полудан-индуцированный ответ.

**Результаты.** Показана провоспалительная поляризация МСК под действием БЦЖ и полудана. Провоспалительный фенотип МСК коррелировал с их антиапоптогенной и ростостимулирующей активностью по отношению к спленоцитам. Продемонстрировано, что ИДО и NO сдерживают БЦЖ-индуцированную поляризацию, а активность ЦОГ-2, наоборот, способствует БЦЖ-индуцированной провоспалительной поляризации МСК.

**Выводы.** 1. МСК являются активными участниками формирования иммунологической антимикобактериальной резистентности. 2. Таргетное регулирование продукции ИДО и оксида азота может быть целесообразно для формирования противотуберкулезного вакцинального иммунитета и для борьбы с микобактериальной инфекцией.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки, БЦЖ, полудан, цитокины, оксид азота, циклооксигеназа-2, индоламин-2,3-диоксигеназа.

## BCG-INDUCED PRO-INFLAMMATORY PHENOTYPE OF MESENCHYMAL STEM CELLS: EFFECT OF IMMUNE MODULATORS

YA. SH. SHVARTS<sup>1,2</sup>, S. N. BELOGORODTSEV<sup>1,3</sup>, A. E. PETRENKO<sup>1</sup>, L. O. DEGTYAREVA<sup>2</sup>, A. I. SHAKHMURADOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

In case of mycobacterial infection the granulomatous infiltration foci contain the significant amount of mesenchymal stem cells (MSC), which functional phenotype and respective function in anti-tuberculosis immune defense remain unknown.

**Goal of the study:** to characterize the MSC phenotype, formed by their interaction with BCG of *M. bovis* and to evaluate the changes in this phenotype caused by the action of inhibitors and stimulants of immune regulatory action.

**Materials and methods:** MSC retrieved from bone marrow of mice were cultured with the presence and absence of BCG of *M. bovis* and/or poludanum TLR3 agonist; and the effect of two latter on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines was evaluated by enzyme multiplied immunoassay. Flow cytometry and radioactive testing were used to evaluate the impact of cultured BCG fluid and poludanum-conditioned MSC on the proliferative and apoptotic activity of splenocytes. The inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), cyclooxygenase-2 (COG-2) or NO synthase were added to certain cultures alone with BCG and poludanum, and the contributions of IDO, COG-2 and NO to BCG and poludanum-induced response were assessed. **Results.** Pro-inflammatory polarization of MSC under the action of BCG and poludanum was demonstrated. Pro-inflammatory MSC phenotype correlated to their anti-apoptogenic and growth-stimulating actions on the splenocytes. It was demonstrated that IDO and NO restrained BCG-induced polarization and conversely COG-2 promoted BCG-induced pro-inflammatory polarization of MSC.

**Conclusions.** 1. MSC actively participate in the formation of immunologic anti-mycobacterial resistance. 2. Targeted regulation of IDO and NO production can be feasibly applied for formation of anti-tuberculous vaccinal immunity and control mycobacterial infection.

**Key words:** mesenchymal stem cells, BCG, poludanum, cytokines, nitrogen oxide, cyclooxygenase-2, indoleamine 2,3-dioxygenase.

При микобактериальной инфекции иммуновоспалительный ответ в органе поражения формируется главным образом в виде фокусов гранулематозной мононуклеарной инфильтрации, в центре которых находятся внутриклеточно расположенные и/или свободно лежащие микобактерии, окружен-

ные преимущественно макрофагами, лимфоцитами и другими иммунокомпетентными клетками. Недавно показано, что в гранулематозных инфильтратах, вызванных микобактериями, находится большое количество мезенхимальных стволовых клеток (МСК), функция которых в противотуберкулезном

иммунитете неясна [10]. С одной стороны, эти клетки способны синтезировать NO, который подавляет рост и распространение микобактерий, а с другой – супрессировать Т-клеточный иммунный ответ [7]. В последние годы обнаружена способность МСК к функциональной поляризации, то есть к генерации не только анти-, но и провоспалительных медиаторов и цитокинов. В результате стало понятно, что МСК могут обладать разносторонними иммуномодулирующими свойствами [5]. По нашим данным [2], интактные МСК подавляют антимикуобактериальный иммунный ответ, снижают гранулемогенез и усиливают рост микобактерий, тогда как МСК, стимулированные агонистом TLR3 полуданом, наоборот, формируют провоспалительный фенотип и подавляют размножение бактерий. Очевидно, что роль МСК в гранулематозных инфильтратах может критически зависеть от иммунофенотипа этих клеток, индуцированного микобактериями. Однако непосредственное взаимодействие МСК и микобактерий ранее не изучали. В данной работе исследовали влияние *M. bovis* БЦЖ на формирование иммунофенотипа МСК. Кроме того, изучали, как меняется БЦЖ-индуцированный фенотип МСК под действием полудана. Поскольку антимикуобактериальный иммунный ответ, в том числе ответ на *M. bovis* БЦЖ, критически зависит от реакции Т-клеток, дополнительно выясняли, могут ли БЦЖ-инфицированные МСК изменять жизнеспособность, пролиферативную и апоптотическую активность спленоцитов (преимущественно лимфоциты).

Присутствие провоспалительных цитокинов в очаге воспаления (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и др.) вызывает в МСК продукцию таких противовоспалительных факторов, как индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО), NO и ПГЕ<sub>2</sub> и др. [4]. Интересно выяснить, каков вклад этих факторов в БЦЖ-МСК взаимодействие и в формирование БЦЖ-индуцированного фенотипа МСК. В наших экспериментах оценивали, каким образом ингибирование продукции ИДО, NO или ПГЕ<sub>2</sub> влияет на БЦЖ-индуцированный ответ МСК, обработанных или не обработанных полуданом.

Цель исследования: охарактеризовать фенотип МСК, формирующийся при их взаимодействии с *M. bovis* БЦЖ, и оценить изменения этого фенотипа под действием ингибиторов и стимуляторов иммунорегуляторной активности.

### Материалы и методы

Использовали вакцину БЦЖ производства ФГБУ «НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» (Москва), полудан производства ООО «Лэнс-Фарм» (Москва), остальные реактивы, если не указано иначе, приобретали в фирме Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO).

МСК выделяли из костного мозга бедренных и большеберцовых костей мышей-самцов BALB/c в возрасте 6-8 нед. Костномозговой материал из-

влекали, строму костного мозга разрушали аспирацией через иглы уменьшающегося диаметра, полученную клеточную суспензию отмывали в охлажденной среде RPMI-1640, ресуспендировали и методом с трипановым синим подсчитывали число жизнеспособных клеток (которая всегда превышала 95%). Далее клетки культивировали при 37°C, 100%-ной влажности в атмосфере с 5%-ным CO<sub>2</sub> в среде RPMI-1640 в присутствии 10%-ной фетальной телячьей сыворотки, 4,0 mM L-глутамин, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 0,25 мкг/мл амфотерицина. Неприлипающую фракцию клеток удаляли при сменах культуральной среды каждые 3 дня до образования субконфлуэнтного монослоя. Для экспериментов использовали 2-й пассаж клеток. Эти клетки имели типичную для МСК морфологию, не экспрессировали CD45, 100% были CD44<sup>+</sup>, 67% CD73<sup>+</sup>. МСК снимали 0,25%-ным раствором Версен-трипсина (БиолотТ, Россия), отмывали, высаживали в лунки 24-луночного планшета с плотностью 40 000 клеток на лунку и после достижения субконфлуэнтного монослоя к ним добавляли микобактерии БЦЖ и/или полудан и ингибиторы. Всего в планшетах с МСК формировалось 12 экспериментальных групп (в квадрепликатах): 1-я группа – МСК без добавок; 2-я – МСК + БЦЖ; 3-я – МСК + полудан (П); 4-я – МСК + П + БЦЖ; 5-я – МСК + ингибитор ИДО (1-метилтриптофан, 1-МТ); 6-я – МСК + 1-МТ + БЦЖ; 7-я – МСК + П + 1-МТ; 8-я – МСК + П + 1-МТ + БЦЖ; 9-я – МСК + ингибитор ЦОГ-2 (аркоксиа); 10-я – МСК + аркоксиа + БЦЖ; 11-я – МСК + ингибитор NO (Nw-nitro-L-arginine); 12-я – МСК + Nw-nitro-L-arginine + БЦЖ. БЦЖ добавляли к культуре на 1-е сут перед снятием образцов в количестве 1:5 (200 000 МЕ БЦЖ на лунку), полудан добавляли в дозе 1 мкг/мл, 1-метилтриптофан – 50 мкг/мл, аркоксию (эторикоксиб) – 2 мкмоль/л, Nw-nitro-L-arginine – 27 мкг/мл. После инкубации в течение 24 ч супернатанты снимали и хранили при -70°C не более 1,5 нед. до момента определения содержания цитокинов. Концентрации провоспалительных (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР- $\beta$ ) цитокинов в культуральной среде оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов eBioscience серии Platinum, следуя инструкции производителя. Часть супернатантов использовали для определения их влияния на апоптоз и пролиферацию спленоцитов. Для этого спленоциты мышей BALB/c инкубировали в течение 3 сут в супернатантах от МСК, культивированных с БЦЖ. Затем клетки окрашивали пропидиумом йодидом по общепринятой методике. Процентное количество клеток в состоянии апоптоза и S/M-фазе клеточного цикла определяли на точном цитофлуориметре FACS Calibur с использованием программного обеспечения BD CellQuest

## Результаты

Pro. Проллиферативную активность спленоцитов оценивали по инкорпорации 3H-тимидина по Jensen et al. (1981). Статистическую обработку проводили с применением пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки.

Влияние БЦЖ и полудана на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов показано в табл. Как видно из табл., классический иммуносупрессивный фенотип некондиционированных («наивных») МСК под действием БЦЖ кардинально

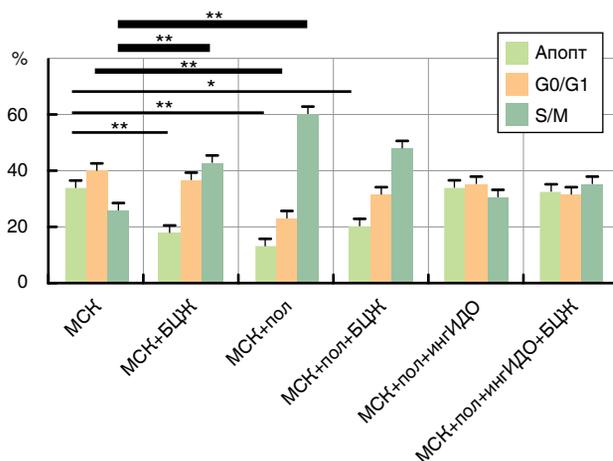
**Таблица. Изменение БЦЖ- и полудан-индуцированной продукции цитокинов мезенхимальными стволовыми клетками в присутствии ингибиторов активности ИДО, ЦОГ-2 и NO синтазы (сравнение с интактными МСК)**

**Table. Changes of BCG- and poludanum-induced production of cytokines by mesenchymal stem cells in the presence of inhibitors of IDO, COG-2 and NO synthase (comparison with intact MSC)**

Цитокины	Экспериментальные группы					
	БЦЖ	БЦЖ + П	БЦЖ + инг. ИДО	БЦЖ + инг. ИДО + П	БЦЖ + инг. ЦОГ-2	БЦЖ + инг. NO
<b>Провоспалительные</b>						
ИЛ-1 $\beta$	↑ в 24,2	↑ в 8,1	↑ в 19,3	↑ в 7,6	↓ в 1,5	↑ в 31,5
ИЛ-6	↑ в 58,1	↑ в 2,3	↑ в 65,5	↑ в 55,8	↑ в 9,8	↑ в 56
ИФН- $\gamma$	↑ в 107,2	↑ в 110,6	↑ в 37,8	↑ в 22,5	-	↑ в 3,9
ФНО- $\alpha$	↑ в 107,7	-	↑ в 61,8	↑ в 130,7	↑ в 91,7	↑ в 243,6
<b>Антивоспалительные</b>						
ТФР- $\beta$	↓ в 1,4	-	↑ в 2,8	↓ в 1,4	↓ в 13,2	↓ в 3,7
ИЛ-10	↓ в 2,1	↓ в 4,9	↑ в 1,3	↑ в 7,4	↓ в 1,4	↓ в 1,8

изменяется и трансформируется в провоспалительный фенотип.

При этом продукция провоспалительных цитокинов драматически возрастает: уровень ИЛ-1 $\beta$  повышается почти в 25 раз, ИЛ-6 – в 60 раз, ИФН- $\gamma$  – более чем в 100 раз. В то же время уровень противовоспалительных цитокинов не повышается, а даже несколько уменьшается: продукция ТФР- $\beta$  снижается в 1,4 раза, ИЛ-10 – в 2,1 раза. Это коррелирует с антиапоптогенной и ростостимулирующей активностью МСК в отношении лимфоцитов (спленоцитов): количество апоптотических спленоцитов при культивировании в супернатанте БЦЖ-обработанных МСК уменьшается почти в 2 раза по сравнению со спленоцитами, культивируемыми в супернатанте от «наивных» МСК. Одновременно количество спленоцитов в фазе S/M (делящиеся) увеличивается в 1,7 раза (рис. 1). Противотуберкулезное значение антиапоптогенной активности Т-клеток хорошо известно [1]. Полученные данные свидетельствуют о способности МСК резко менять свою функциональную поляризацию и о том, что *M. bovis* могут быть эффективными индукторами такой функциональной трансформации. БЦЖ-индуцированная отмена иммуносупрессивного фенотипа МСК и индукция провоспалительного иммуногенного фенотипа, так же как БЦЖ-индуцированная антиапоптогенная и ростостимулирующая активность МСК в отношении лимфоцитов, позволяют думать об антитуберкулезной активности БЦЖ-кондиционированных МСК. Логично предполагать, что вакцинальные и иммуностимулирующие эффекты



**Рис. 1. Действие культуральной среды контрольных или БЦЖ-инфицированных МСК, преинкубированных с полуданом или ингибитором ИДО, на апоптоз и пролиферацию спленоцитов. \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим контролем**

**Fig. 1. Action of cultured medium of control or BCG-induced MSC pre-incubated with poludanum or IDO inhibitor on apoptosis and splenocytes proliferation. \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$  compared to the relevant control**

БЦЖ у человека могут опосредоваться, по крайней мере частично, МСК.

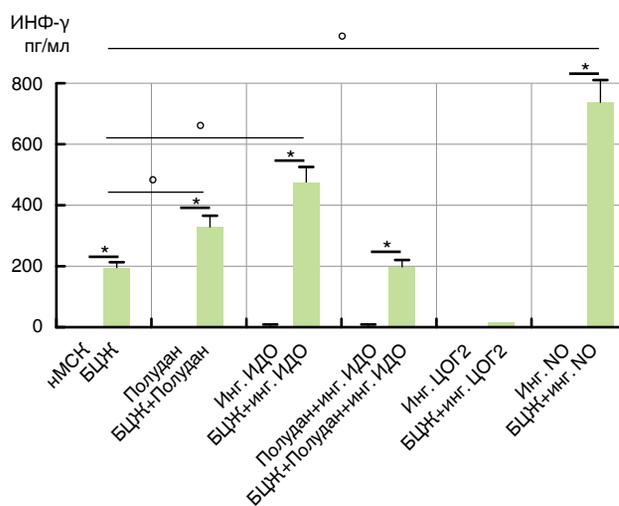
Агонист TLR3 полудан [поли(A:U)], аналог дцРНК, так же как и БЦЖ, в целом меняет функциональный фенотип МСК на провоспалительный. Это видно из небольшого увеличения продукции ИЛ-1 $\beta$ , 25-кратного усиления продукции ИЛ-6 и более чем 100-кратного – ФНО- $\alpha$  при одновременном

3-кратном снижении противовоспалительного цитокина ТФР-β1. Слабый в абсолютном выражении рост продукции ИЛ-10 несколько усложняет, но не меняет картину. Главное отличие влияния полудана от БЦЖ – неспособность стимулировать продукцию ИФН-γ. Однако при совместном действии с БЦЖ полудан отчетливо потенцирует БЦЖ-индуцированную продукцию ИФН-γ, выступая, аналогично вирусной дцРНК, как проинтерфероген. Можно допустить, что так же, как в мононуклеарных фагоцитах, в МСК дцРНК/полудан индуцирует дцРНК-активируемую серин/треонин протеинкиназу PKR, участвующую в транскрипционной регуляции интерферогенеза, продукции ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 [3, 8]. Учитывая важность локальной индукции ИФН-γ для сдерживания микобактерий в инфильтрате, а также для формирования вакцинального иммунитета, можно допустить, что использование полудана может оказаться в будущем полезным для формирования антимикобактериальной резистентности. Об этом же свидетельствует тот факт, что, как и в случае с БЦЖ, полудан-индуцированные провоспалительные эффекты ассоциируются с антиапоптогенной и ростостимулирующей активностью МСК в отношении спленоцитов: супернатанты полудан-обработанных МСК уменьшают количество апоптотических спленоцитов по сравнению со спленоцитами, культивированными в супернатанте от покоящихся МСК в 2,5 раза, а количество делящихся клеток увеличивают в 2,3 раза. Очевидно, МСК с провоспалительным фенотипом способствуют формированию резистентности против микобактериальной инфекции.

Свой вклад в цитокиновый профиль МСК, приобретаемый при взаимодействии БЦЖ-МСК (в присутствии или без дцРНК), вносят генерируемые МСК медиаторы, в том числе PGE2, NO и ИДО.

Как показано на рис. 2, БЦЖ-стимулированная продукция ИФН-γ усиливается в присутствии ингибитора генерации NO почти в 4 раза. Это означает, что собственная продукция оксида азота сдерживает БЦЖ-индуцированный интерферогенез. Сходным образом, хотя менее мощно, БЦЖ-индуцированная продукция ИФН-γ потенцируется ингибитором активности ИДО 1-метилтриптофаном (1-МТ), то есть ИДО и/или кинуренины МСК аутокринно препятствуют продукции ИФН-γ. Логично думать, что при иммунотерапевтическом вмешательстве в микобактериальный инфекционный процесс для усиления интерферогенеза можно использовать ингибиторы NO и ИДО. Полудан и 1-МТ при одновременном добавлении в культуру препятствовали стимулирующему действию друг друга и не изменяли БЦЖ-индуцированную продукцию ИФН-γ. Поэтому не исключено, что агонисты TLR3 активируют ИДО и/или продукцию кинуренинов, а ИДО, наоборот, тормозит стимуляцию TLR3.

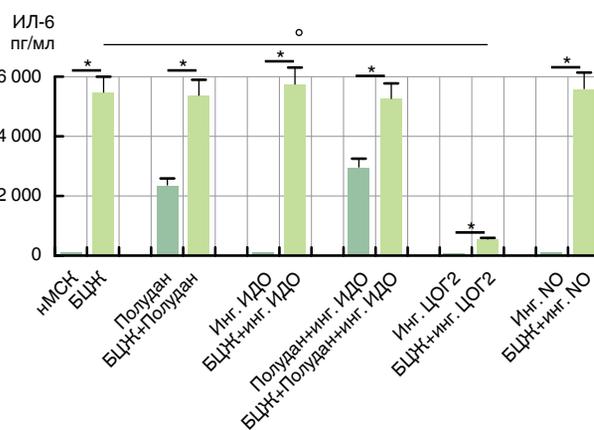
На рис. 3 представлены данные по продукции ИЛ-6, роль которого в противотуберкулезной рези-



**Рис. 2.** Действие полудана и ингибиторов ИДО, ЦОГ-2 и NO на БЦЖ-индуцированную продукцию ИФН-γ. \* –  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим контролем; ° –  $p < 0,001$  по сравнению с БЦЖ-индуцированным контролем

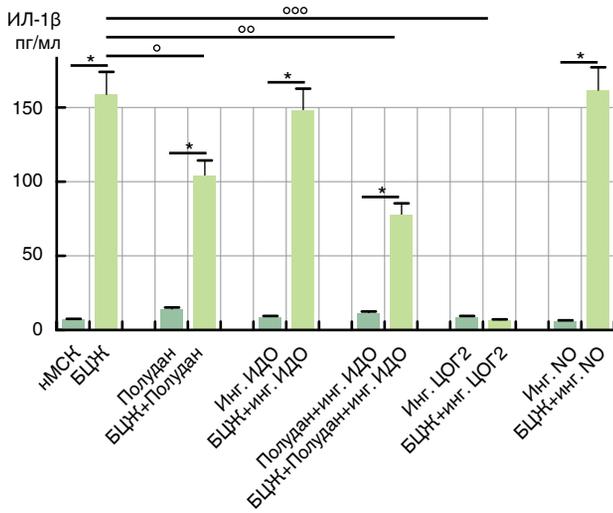
**Fig. 2.** Action of poludanum and inhibitors of IDO, COG-2 and NO on BCG-induced production of IFN-γ. \* –  $p < 0.001$  compared to the relevant control; ° –  $p < 0.001$  compared to BCG-induced control

стентности во многом не определена [11]. Из этих данных следует, что агонист TLR3 сам по себе повышает продукцию ИЛ-6, но не потенцирует БЦЖ-стимулированную продукцию этого цитокина. При этом стимулирующее действие агониста на продукцию ИЛ-6 в нМСК зависит от ИДО незначительно. Обращает на себя внимание зависимость БЦЖ-стимулированной продукции ИЛ-6 от секреции простагландинов, найденная также для ИФН-γ, ИЛ-1β и ТФР-β (рис. 2, 4, 7). По-видимому, БЦЖ-индуцированный рост продукции ИФН-γ,



**Рис. 3.** Действие полудана и ингибиторов ИДО, ЦОГ-2 и NO на БЦЖ-индуцированную продукцию ИЛ-6. \* –  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим контролем; ° –  $p < 0,001$  по сравнению с БЦЖ-индуцированным контролем

**Fig. 3.** Action of poludanum and inhibitors of IDO, COG-2 and NO on BCG-induced production of IL-6. \* –  $p < 0.001$  compared to compared to the relevant control; ° –  $p < 0.001$  compared to BCG-induced control



**Рис. 4.** Действие полудана и ингибиторов ИДО, ЦОГ-2 и NO на БЦЖ-индуцированную продукцию ИЛ-1 $\beta$ . \* –  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим контролем; ° –  $p < 0,05$  по сравнению с БЦЖ-индуцированным контролем, °° – то же при  $p < 0,01$ , °°° – то же при  $p < 0,001$

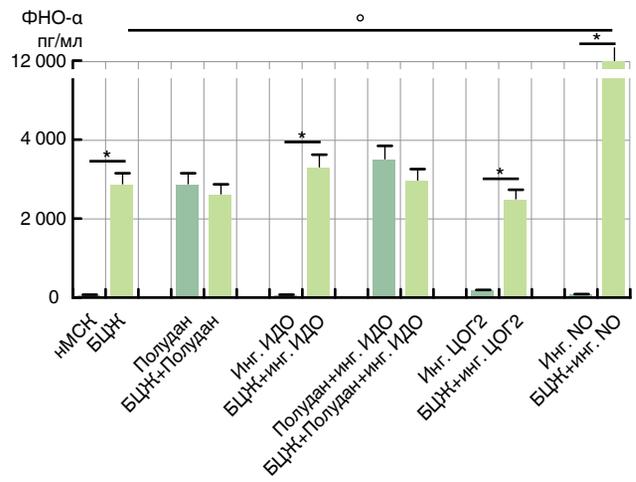
**Fig. 4.** Action of poludanum and inhibitors of IDO, COG-2 and NO on BCG-induced production of IL-1 $\beta$ . \* –  $p < 0,001$  compared to the relevant control; ° –  $p < 0,05$  compared to BCG-induced control, °° – the same by  $p < 0,01$ , °°° – the same by  $p < 0,001$

ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ТФР- $\beta$  в МСК связан с генерацией простагландинов. Агонист TLR3 снижал в 1,5 раза БЦЖ-индуцированную продукцию ИЛ-1 $\beta$ , очевидно, вмешиваясь в инфламмасом-зависимые механизмы секреции ИЛ-1 $\beta$ , а 1-МТ почти не влиял на эту продукцию, тогда как их совместное действие уменьшало ИЛ-1-стимулирующий эффект БЦЖ в 2 раза (рис. 3).

На рис. 5 показано влияние полудана и ингибиторов ИДО, ПГЕ<sub>2</sub> и NO на БЦЖ-индуцируемую продукцию ФНО- $\alpha$ . Наиболее значительный эффект оказывал ингибитор NO, очень мощно стимулировавший продукцию цитокина. Следовательно, БЦЖ способен индуцировать в МСК очень высокий уровень продукции ФНО- $\alpha$ , но, так же как в случае с ИФН- $\gamma$ , эта продукция сдерживается аутокринным влиянием оксида азота.

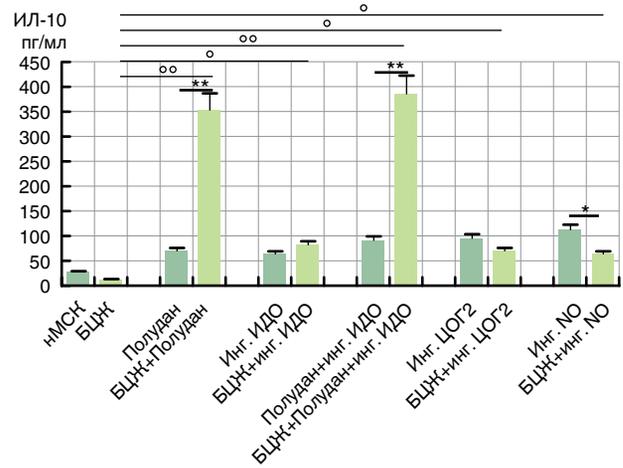
Исходно незначительная продукция ИЛ-10 в БЦЖ-инфицированных МСК, как видно из рис. 6, резко усиливается под действием полудана, добавление к данной системе еще и 1-МТ продукцию ИЛ-10 практически не меняет – она остается на том же значительно повышенном уровне. Поскольку индукция ИЛ-10 включает транскрипционные факторы STAT3, ERK1/2, p38 и NF- $\kappa$ B, можно предполагать, что для активной продукции ИЛ-10 МСК требуется совместная стимуляция TLR2/TLR3.

Базальная/конститутивная продукция ТФР- $\beta$  в МСК, как показано на рис. 7, была довольно высока. Эта продукция, достоверно сниженная в БЦЖ-инфицированных МСК и угнетаемая под действием



**Рис. 5.** Действие полудана и ингибиторов ИДО, ЦОГ-2 и NO на БЦЖ-индуцированную продукцию ФНО- $\alpha$ . \* –  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим контролем; ° –  $p < 0,001$  по сравнению с БЦЖ-индуцированным контролем

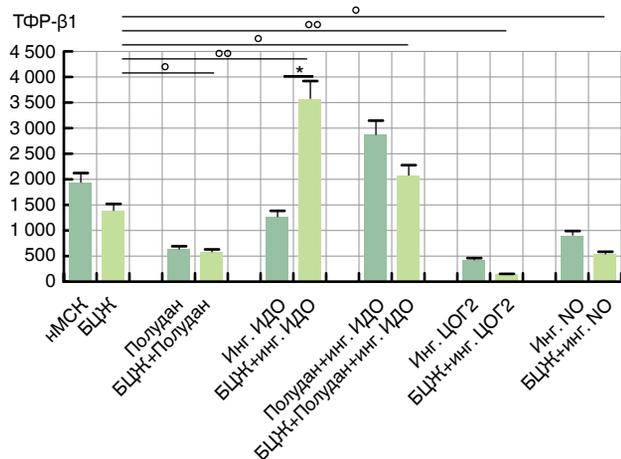
**Fig. 5.** Action of poludanum and inhibitors of IDO, COG-2 and NO on BCG-induced production of TNF- $\alpha$ . \* –  $p < 0,001$  compared to the relevant control; ° –  $p < 0,001$  compared to BCG-induced control



**Рис. 6.** Действие полудана и ингибиторов ИДО, ЦОГ-2 и NO на БЦЖ-индуцированную продукцию ИЛ-10. \* –  $p < 0,01$  по сравнению с соответствующим контролем, \*\* – то же при  $p < 0,001$ ; ° –  $p < 0,01$  по сравнению с БЦЖ-индуцированным контролем, °° – то же при  $p < 0,001$

**Fig. 6.** Action of poludanum and inhibitors of IDO, COG-2 and NO on BCG-induced production of IL-10. \* –  $p < 0,01$  compared to the relevant control; \*\* – the same by  $p < 0,001$ ; ° –  $p < 0,01$  compared to BCG-induced control, °° – the same by  $p < 0,001$

полудана, усиливается в несколько раз в присутствии ингибитора ИДО (рис. 7). Такая зависимость оказалась неожиданной, так как активность ИДО, как правило, ассоциирована с толерогенной и противовоспалительной поляризацией клеток [6]. Можно допустить, что повышение продукции ТФР- $\beta$  каким-то образом связано с присутствием внутриклеточной БЦЖ инфекции. Не исключено, что



**Рис. 7.** Действие полудана и ингибиторов ИДО, ЦОГ-2 и NO на БЦЖ-индуцированную продукцию ТФР-β1. \* –  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим контролем; ° –  $p < 0,01$  по сравнению с БЦЖ-индуцированным контролем, °° – то же при  $p < 0,001$

**Fig. 7.** Action of poludanum and inhibitors of IDO, COG-2 and NO on BCG-induced production of TNF-β1. \* –  $p < 0.001$  compared to compared to the relevant control; ° –  $p < 0.01$  compared to BCG-induced control, °° – the same by  $p < 0.001$

полудан и отчасти БЦЖ действуют на продукцию ТФР-β через индукцию ИДО. Ингибирование генерации оксида азота достоверно снижало продукцию ТФР-β, подтверждая известную ассоциацию между генерацией NO и синтезом в МСК ТФР-β [9].

### Заключение

Впервые показано, что микобактериальное инфицирование МСК вызывает их выраженную поляризацию по провоспалительному типу. Кроме того, показано, что кондиционирование клеток агонистом TLR3 (тормозящее, по нашим данным,

рост микобактерий в организме) также индуцирует преимущественно провоспалительный фенотип. Действие полудана на инфицированные клетки приводит к увеличению БЦЖ-индуцированной продукции ИФН-γ и ИЛ-10 и к торможению продукции ТФР-β, тем самым в целом усиливая провоспалительную поляризацию. Очевидно, описанное ранее антимикубактериальное действие полудан-кондиционированных МСК [2] связано с взаимопотенцированием эффектов БЦЖ и полудана. В настоящей работе впервые продемонстрировано, что характер провоспалительного ответа и степень поляризации МСК аутокринно контролируются такими факторами и метаболитами, как ИДО, ЦОГ-2 и NO. Так, активность в клетках ИДО и, по-видимому, кинуренинов, сдерживает БЦЖ-индуцированную секрецию ИФН-γ, ТФР-β и отчасти ФНО-α. Точно так же оксид азота тормозит БЦЖ-стимулированную продукцию ИФН-γ и ФНО-α. ЦОГ-2/простагландины, наоборот, способствуют БЦЖ-индуцированной провоспалительной поляризации МСК. Основываясь на наших данных о выраженной провоспалительной реакции МСК на микобактерии и учитывая способность этих клеток в больших количествах скапливаться в инфильтратах, можно заключить, что МСК – активные участники иммунного ответа на микобактерии. Об этом же свидетельствуют анти-апоптогенное и митоген-стимулирующее действие культуральной жидкости МСК, инкубированных с БЦЖ. Поскольку БЦЖ-индуцированный провоспалительный ответ обеспечивает формирование антимикубактериальной резистентности, можно думать об иммунопротективной роли МСК в этом инфекционном процессе. Не исключено, что в будущем для борьбы с микобактериальной инфекцией или для формирования противотуберкулезного вакцинального иммунитета будет полезно таргетное регулирование продукции ИДО и оксида азота.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Пичугин А. В., Апт А. С. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проб. туб. – 2005. – № 12. – С. 3-7.
2. Шварц Я. Ш., Белгородцев С. Н., Филимонов П. Н., Чередниченко А. Г. Трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной микобактериальной инфекции: влияние условий кондиционирования // Туб. и болезни легких. – 2015. – Т. 93, № 12. – С. 31-36.
3. Cheung B. K. W., Lee D. C. W., Li J. C. B. et al. Role for double-stranded RNA-activated protein kinase PKR in Mycobacterium-induced cytokine expression // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175, № 11. – P. 7218-7225.
4. Das B., Kashino S. S., Pulu I. et al. CD271(+) bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant Mycobacterium tuberculosis // Sci Transl Med. – 2013. – Vol. 5, № 170. – 170ra13.
5. Hawn T. R., Matheson A. I., Maley S. N. et al. Host-directed therapeutics for tuberculosis: can we harness the host? // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2013. – Vol. 77. – P. 608-627.
6. Mándi Y., Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation // J. Neural. Transm. – 2012. Vol. 119, № 2. – P. 197-209.
7. Modlin R. L., Bloom B. R. TB or not TB: That is no longer the question // Sci. Transl. Med. – 2013. Vol. 5. Issue 213. sr6.

### REFERENCES

1. Pichugin A.V., Apt A.S. Cellular apoptosis of the immune system in case of tuberculous infection. Probl. Tub., 2005, no. 12, pp. 3-7. (In Russ.)
2. Shvarts Ya.Sh., Belogorodtsev S.N., Filimonov P.N., Cherednichenko A.G. Transplantation of autologous mesenchymal stem cells in the experimental mycobacterial infection: impact of conditioning. Tub. i Bolezni Legkikh, 2015, vol. 93, no. 12, pp. 31-36. (In Russ.)
3. Cheung B.K.W., Lee D.C.W., Li J.C.B. et al. Role for double-stranded RNA-activated protein kinase PKR in Mycobacterium-induced cytokine expression. J. Immunol., 2005, vol. 175, no. 11, pp. 7218-7225.
4. Das B., Kashino S.S., Pulu I. et al. CD271(+) bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant Mycobacterium tuberculosis. Sci. Transl. Med., 2013, vol. 5, no. 170, – 170ra13.
5. Hawn T.R., Matheson A.I., Maley S.N. et al. Host-Directed Therapeutics for Tuberculosis: Can We Harness the Host? Microbiol. Mol. Biol. Rev., 2013, vol. 77, pp. 608-627.
6. Mándi Y., Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. J. Neural. Transm., 2012, vol. 119, no. 2, pp. 197-209.
7. Modlin R.L., Bloom B.R. TB or Not TB: That Is No Longer the Question. Sci. Transl. Med., 2013, vol. 5, Issue 213. sr6.

8. Natarajan P, Narayanan S. *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv induces monocytic release of interleukin-6 via activation of mitogen-activated protein kinases: inhibition by N-acetyl-L-cysteine // *FEMS Immunol & Med Microbiol.* – 2007. – Vol. 50, № 3. – P. 309-318.
9. Pan X., Wang X., Lei W. et al. Nitric oxide suppresses transforming growth factor-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis in mouse hepatocytes // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 1577-1587.
10. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2010. – Vol. 107, № 50. – P. 21653-21658.
11. Romero-Adrian T. B., Leal-Montie J., Fernández G., Valecillo A. Role of cytokines and other factors involved in the *Mycobacterium tuberculosis* infection // *World J. Immunol.* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 16-50.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

**Шварц Яков Шмульевич**  
доктор медицинских наук.  
E-mail: yshschwartz@mail.ru

**Белгородцев Сергей Николаевич**  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.  
Тел.: 8 (383) 228-26-73.  
E-mail: s.belogorodtsev@mail.ru

**Петренко Антонина Евгеньевна**  
лаборант-исследователь.  
E-mail: tonya.petrenko1997@gmail.com

ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»,  
630117, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

**Дегтярева Лиана Олеговна**  
E-mail: lia-d94@mail.ru

**Шахмурадова Анастасия Ильхамовна**  
лаборант-исследователь.  
Тел.: 8 (383) 334-83-73.  
E-mail: nshahmuradova@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry  
of Health, 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*

**Yakov Sh. Shvarts**  
Doctor of Medical Sciences.  
E-mail: yshschwartz@mail.ru

**Sergey N. Belogorodtsev**  
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.  
Phone: +7 (383) 228-26-73.  
E-mail: s.belogorodtsev@mail.ru

**Antonina E. Petrenko**  
Laboratory Researcher.  
E-mail: tonya.petrenko1997@gmail.com

*Research Institute of Therapy and Preventive Medicine,  
175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630117*

**Liana O. Degtyareva**  
E-mail: lia-d94@mail.ru

**Anastasia I. Shakhmuradova**  
Laboratory Researcher.  
Phone: +7 (383) 334-83-73.  
E-mail: nshahmuradova@mail.ru

Поступила 12.07.2016

Submitted as of 12.07.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДН 616.441-089.87

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-11-63-66

## СЛУЧАЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Н. М. КОРЕЦКАЯ<sup>1</sup>, Е. Н. ГРИНЬ<sup>2</sup>, Л. А. БАБЕНКО<sup>3</sup>, С. С. БЕКУЗАРОВ<sup>3</sup>*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск<sup>2</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России», г. Железнодорожный<sup>3</sup>КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро», г. Красноярск

Наблюдали случай туберкулеза щитовидной железы, диагностированный при тиреоидэктомии у женщины с узловым токсическим зобом. Врачи должны быть информированы о туберкулезе редкой локализации с целью его своевременного выявления.

*Ключевые слова:* туберкулез, щитовидная железа, диагностика.

### CLINICAL CASE OF THYROID TUBERCULOSIS

*N. M. KORETSKAYA<sup>1</sup>, E. N. GRIN<sup>2</sup>, L. A. BABENKO<sup>3</sup>, S. S. BEKUZAROV<sup>3</sup>*<sup>1</sup>V. F. Voyno-Yasenyetsky State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnoyarsk, Russia<sup>2</sup>Clinical Hospital no. 51 by the Russian Medical Biological Agency, Zheleznogorsk, Russia<sup>3</sup>Krasnoyarsk Regional Morbid Anatomy Bureau, Krasnoyarsk, Russia

The article presents the clinical case of thyroid tuberculosis, diagnosed during thyroidectomy in the female patient suffering from nodular toxic goiter. Doctors are to be made aware about the rare localization of tuberculosis for its timely detection.

*Key words:* tuberculosis, thyroid, diagnostics.

Ситуация по туберкулезу по-прежнему является серьезной проблемой здравоохранения [7]. Важное значение имеет своевременное выявление туберкулеза внелегочных локализаций в общей лечебной сети [5].

Туберкулез щитовидной железы (ЩЖ) относится к очень редким локализациям специфического процесса [7, 10]. Так, в азиатских странах со значительным распространением туберкулеза частота поражения ЩЖ – не более 1% [13]. В структуре тиреоидной патологии туберкулез, наряду с другими редкими заболеваниями ЩЖ, составляет всего 0,1% [8].

Установлено, что туберкулез ЩЖ более вероятен при генерализованном милиарном процессе и часто протекает без клинических признаков поражения железы [8]. Однако имеются наблюдения сочетания туберкулеза ЩЖ с тиреотоксикозом и гипотиреозом [5, 7], единичных случаев изолированного туберкулеза ЩЖ [15]. В связи с отсутствием патогномичных симптомов и редкостью туберкулезного поражения ЩЖ заболевание часто диагностируется поздно, на аутопсии [14]. Описаны случаи поздней диагностики заболевания при значительном разрушении ЩЖ с формированием свищей даже у больных легочным туберкулезом [13].

Особенно важно дифференцировать туберкулез и рак ЩЖ [8, 9]. Диагноз туберкулеза подтверждается цитологическим исследованием при аспирационной тонкоигольной биопсии [11, 13]. Однако окончательная постановка диагноза возможна лишь при проведении гистологических исследований [7, 8, 12].

Более 30 лет показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в закрытых административно-территориальных образованиях, к которым

относится и г. Железнодорожный, ниже таковых по стране и на сопредельных территориях [2, 3], что обусловлено ограниченной внешней миграцией, более благополучным социальным составом населения, достаточно развитой инфраструктурой здравоохранения [1, 4]. Случаи внелегочного туберкулеза единичны, с тенденциями, аналогичными общим по стране [5].

Приводим клиническое наблюдение изолированного туберкулеза ЩЖ.

Больная Е., 59 лет, наблюдалась эндокринологом ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» с ноября 2011 г. по поводу узлового тиреотоксического зоба со склонностью к рецидиву. На фоне лечения тиреостатическими препаратами состояние медикаментозного эутиреоза не было стабильным. Рецидивы сопровождалась учащенным сердцебиением, приливами жара, похуданием, типичными гормональными сдвигами. Обращает внимание, что УЗИ-картина ЩЖ специалистами описывалась по-разному, но всеми отмечена неоднородная структура ЩЖ, наличие 1-2 узлов с четким контуром, предполагали аутоиммунный тиреоидит, аденому, узловой кистозный зоб. При скинтиграфии ЩЖ 17.12.2013 г. в Красноярской краевой клинической больнице (ККБ) определялся «горячий» узел в левой доле. Краевым эндокринологом подтвержден диагноз: узловой токсический зоб, медицинский эутиреоз. Пациентке рекомендовано оперативное лечение, но в связи с ее отказом продолжено лечение тиреостатиком в поддерживающей дозе. В феврале 2014 г. больная самостоятельно обратилась в клинику системных медицинских технологий «АГАДА» в г. Пятигорске, где ей была проведена пункционная

лазерная абляция узла левой доли ЩЖ. Однако болезнь рецидивировала. При тонкоигольной аспирационной биопсии узла ЩЖ 02.12.2014 г.: цитологическая картина коллоидного узла.

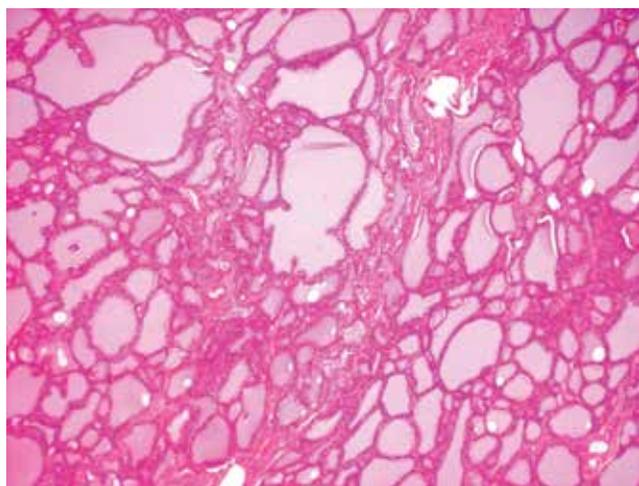
Больная дала согласие на оперативное лечение в сентябре 2015 г., проведено обследование перед плановой операцией.

В крови: гемоглобин – 137 г/л, лейкоциты –  $6,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты – 4%, сегментоядерные – 59%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 28%, моноциты – 8%; СОЭ – 13 мм/ч, ИФА на ВИЧ – отрицательный результат. Исследование тиреоидной функции: свободный тироксин ( $T_4$ ) – 11,5 пмоль/л (норма – 11,5-23,0), тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,026 мЕд/мл (норма – 0,34-5,6). Флюорография органов грудной клетки патологии не выявила. При рентгенологическом исследовании с контрастированием барием пищевода – смещения и сдавления трахеи и пищевода нет. Ультразвуковое исследование ЩЖ: увеличение объема до 71,2 мл (при норме до 18), неоднородная структура ЩЖ за счет гипоэхогенных участков и линейных гиперэхогенных включений во всех отделах, в средней трети левой доли по задней поверхности – гипоизоэхогенное образование с четким контуром размером  $1,6 \times 1,4 \times 1,7$  см с мелкими гиперэхогенными включениями без акустики.

В октябре 2015 г. в ККБ проведена эпифасциальная тиреоидэктомия.

Патогистологическое исследование операционного материала от 16.10.2015 г.

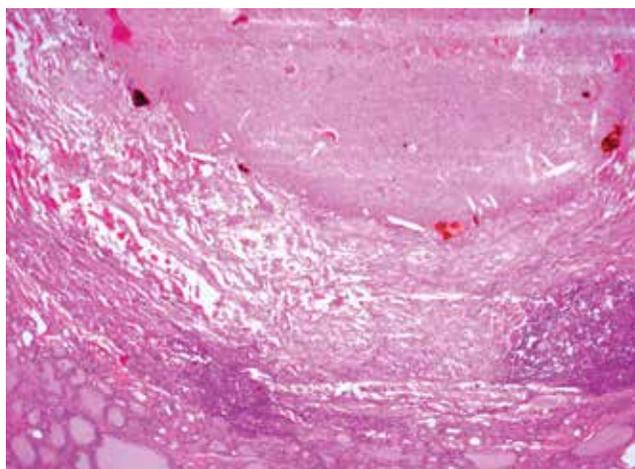
В ткани ЩЖ (рис. 1) паренхиматозный компонент представлен плотно расположенными, разными по величине фолликулами, заполненными эозинофильным коллоидом. Фолликулы имеют очертания деформированных окружностей. Эпителий фолликул высокий с участками разжижения



**Рис. 1.** Препарат операционного материала. Ткань щитовидной железы (описание в тексте). Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 250$

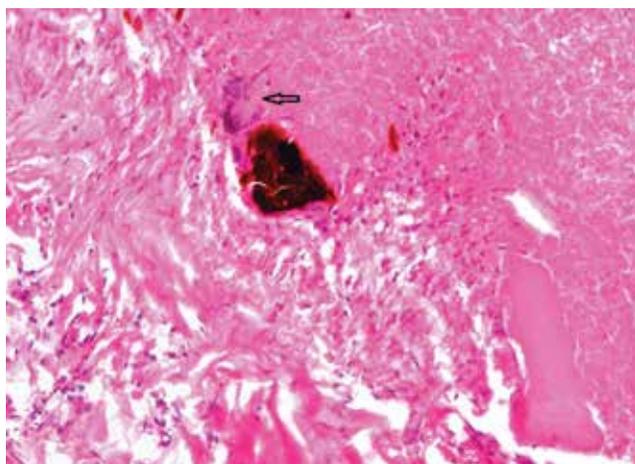
**Fig. 1.** Surgical specimen. Thyroid tissue (described in the text). Staining with hematoxylin-eosin.  $\times 250$

коллоида. Имеются признаки низкой пролиферативной активности эпителиоцитов. Стромальный компонент представлен тонкими тяжами разной толщины плотной соединительной ткани. В левой доле на этом фоне – очаги казеозного некроза, окруженные толстой капсулой, инфильтрированной эпителиоидными и гигантскими клетками Лангханса (рис. 2, 3). Заключение: картина туберкулезного поражения ЩЖ; узловой токсический зоб.



**Рис. 2.** Препарат операционного материала. Фрагмент очага казеозного некроза, ограниченного фиброзной капсулой, в ткани щитовидной железы.  $\times 250$

**Fig. 2.** Surgical specimen. Fragment of caseous necrosis, limited by fibrous capsule in the thyroid tissue.  $\times 250$



**Рис. 3.** Препарат операционного материала. Фрагмент капсулы вокруг очага казеозного некроза. Гигантская клетка Лангханса (указана стрелкой).  $\times 400$

**Fig. 3.** Surgical specimen. Fragment of the capsule surrounding caseous necrosis. Langhans giant cell (marked by arrow)  $\times 400$

Больная была направлена на консультацию в Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер, где 02.11.2015 г. ей была проведена рентгенография органов грудной клетки: в легких – без очаговых и инфильтративных изменений. Корни – с элементами фиброза. Синусы – свободны. Кроме этого, проведена рентгенотомография

грудной клетки через средостение (06.11.2015 г.): внутригрудные лимфоузлы не увеличены, кальцинатов нет. От проведения компьютерной томографии органов грудной клетки большая отказалась. Проба с диаскинтестом от 06.11.2015 г. – результат отрицательный.

При консультировании в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере больной установлен диагноз: туберкулез ЩЖ, фаза инфильтрации, МБТ(-). Больной рекомендовано проведение химиотерапии туберкулеза по I режиму по месту жительства. В настоящее время пациентка продолжает лечение амбулаторно под наблюдением врача-фтизиатра противотуберкулезного диспансера «Клинической больницы № 51 ФМБА России».

### Заключение

Известно, что внелегочные локализации туберкулеза обусловлены гематогенной диссеминацией микобактерий, которая наступает либо при первичном инфицировании организма, либо в более поздние сроки, когда ее источником являются активные или скрытые туберкулезные очаги многолетней давности,

локализирующиеся в том или ином органе. При этом поражение легких или других органов может развиваться спустя много лет после первичного инфицирования под влиянием неблагоприятных для организма условий. В данном клиническом наблюдении при дообследовании в противотуберкулезном диспансере у пациентки не было выявлено признаков специфического поражения других органов, при рентгенографии органов грудной клетки – остаточных посттуберкулезных изменений в легких или внутригрудных лимфатических узлах. Особенность данного клинического наблюдения в том, что имело место изолированное поражение туберкулезом ЩЖ. Описанный случай выявлен у социально благополучной женщины на территории с относительно низкими эпидемиологическими показателями по туберкулезу. Специфическое поражение ЩЖ не имело патогномичных симптомов, протекало на фоне узлового токсического зоба и диагностировано только при гистологическом исследовании операционного материала после тиреоидэктомии. Независимо от регистрируемого уровня эпидемиологических показателей врачи общей практики должны быть информированы о туберкулезе редких локализаций с целью своевременного его выявления.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин Д. Е., Тахауров Р. М., Карпов А. Б. и др. Демографические проблемы закрытого административно-территориального образования: медико-социальные аспекты // Здравоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 5. – С. 3-7.
2. Корецкая Н. М., Гринь Е. Н. Клинико-социальные параллели у больных туберкулезом легких, проживающих в двух городах Красноярского края // Сиб. мед. обозрение. – 2008. – № 6. – С. 85-88.
3. Корецкая Н. М., Гринь Е. Н. Патоморфоз и выявление туберкулеза легких в закрытом административно-территориальном образовании. – Красноярск: Поликом, 2011. – 168 с.
4. Мельников Г. Я. Пути совершенствования медицинского обеспечения работников ЗАТО, занятых на производстве с особыми условиями труда, и членов их семей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2009. – 45 с.
5. Нечаева О. Б., Скачков В. В. Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 3-9.
6. Пинский С. Б., Калинин А. П., Белобородов В. И. и др. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. – Иркутск: РИЭЛ, 1999. – 207 с.
7. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.
8. Хирургическая эндокринология: руководство / под ред. А. П. Калинина и др. – СПб.: Питер, 2004. – 960 с.
9. Al-Mulhim A. A., Zakaria H. M., Abdel Hadi M. S. et al. Thyroid tuberculosis mimicking carcinoma: report of two cases // Surg. Today. – 2002. – Vol. 32. – P. 1064-1067.
10. Bulbuloglu E., Ciralik H., Okur E. et al. Tuberculosis of the thyroid gland: review of the literature // World J. Surg. – 2006. – Vol. 30. – P. 149-155.
11. Farid A., Sameer A., Anupama A. M. Primary tuberculosis of the thyroid gland // Kuwait Med. J. – 2005. – Vol. 37, № 2. – P. 116-118.
12. Madhusudhan K. S., Seith A., Khadgawat R. et al. Tuberculosis of the thyroid gland: magnetic resonance imaging appearances // Singapore Med. J. Case Report. – 2009. – Vol. 50, № 7. – P. 235-238.

### REFERENCES

1. Kalinkin D.E., Takhaurov R.M., Karpov A.B. et al. Demographic problems of closed administrative unit: medical and social aspects. Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii, 2010, no. 5, pp. 3-7. (In Russ.)
2. Koretskaya N.M., Grin E.N. Clinical and social similarities in pulmonary tuberculosis patients living in two cities of Krasnoyarsky Kray. Sib. Med. Obozreniye, 2008, no. 6, pp. 85-88. (In Russ.)
3. Koretskaya N.M., Grin E.N. Patomorfoz i vyyavlenie tuberkuleza legkikh v zakrytom administrativno-territorialnom obrazovanii. [Pathomorphism and detection of pulmonary tuberculosis in the closed administrative unit]. Krasnodar, Polikom Publ., 2011, 168 p.
4. Melnikov G.Ya. Puti sovershenstvovaniya meditsinskogo obespecheniya rabotnikov ZATO, zanyatykh na proizvodstve s osobymi usloviyami truda, i chlenov ikh semey. Diss. dokt. med. nauk. [Ways of improvement of medical care for workers of the closed administrative units, working in special production conditions and their family members. Doct. Diss.]. Krasnoyarsk, 2009, 45 p.
5. Nechaeva O.B., Skachkov V.V. Epidemic situation on extrapulmonary tuberculosis in the Russian Federation. Tub. i Bolezni Legkikh, 2013, no. 8, pp. 3-9. (In Russ.)
6. Pinskiy S.B., Kalinin A.P., Beloborodov V.I. et al. Redkie opukholi i zaboлевaniya schitovidnoy zhelezy. [Rare thyroid tumors and diseases]. Irkutsk, RIEL Publ., 1999, 207 p.
7. Ftiziatrya. Natsionalnoye rukovodstvo. [Phthiatriy. National Guidelines]. Ed. by M.I. Perelman, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, 512 p. (In Russ.)
8. Khirurgicheskaya endokrinologiya: rukovodstvo. [Surgical endocrinology: guidelines]. Ed. by Kalinin et al. St. Petersburg, Piter Publ., 2004, 960 p.
9. Al-Mulhim A.A., Zakaria H.M., Abdel Hadi M.S. et al. Thyroid tuberculosis mimicking carcinoma: report of two cases. Surg. Today, 2002, vol. 32, pp. 1064-1067.
10. Bulbuloglu E., Ciralik H., Okur E. et al. Tuberculosis of the thyroid gland: review of the literature. World J. Surg., 2006, vol. 30, pp. 149-155.
11. Farid A., Sameer A., Anupama A.M. Primary tuberculosis of the thyroid gland. Kuwait Med. J., 2005, vol. 37, no. 2, pp. 116-118.
12. Madhusudhan K.S., Seith A., Khadgawat R. et al. Tuberculosis of the thyroid gland: magnetic resonance imaging appearances. Singapore Med. J. Case Report, 2009, vol. 50, no. 7, pp. 235-238.

13. Mondal A., Patra D. K. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculosis of the thyroid gland: a study of 18 cases // J. Laryngol. Otol. – 1995. – Vol. 109. – P. 36-38.
14. Safarpori F., Hedayati-Jmami M. H., Mohammadi F. et al. Thyroid tuberculosis // IRCMJ. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 161-163.
15. Terzidis K., Tourli P., Kiapekou E., Alevizaki M. Thyroid tuberculosis // Hormones (Athens). – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 75-79.
13. Mondal A., Patra D.K. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculosis of the thyroid gland: a study of 18 cases. J. Laryngol. Otol., 1995, vol. 109, pp. 36-38.
14. Safarpori F., Hedayati-Jmami M.H., Mohammadi F. et al. Thyroid tuberculosis. IRCMJ, 2007, vol. 9, no. 3, pp. 161-163.
15. Terzidis K., Tourli P., Kiapekou E., Alevizaki M. Thyroid tuberculosis. Hormones (Athens), 2007, vol. 6, no. 1, pp. 75-79.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Корецкая Наталья Михайловна**

ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой туберкулеза с курсом ПО.  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.  
E-mail: kras-kaftuber@mail.ru

ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России»,  
662971, г. Железногорск, ул. Кирова, д. 5.

**Гринь Елена Николаевна**

кандидат медицинских наук, заведующая  
противотуберкулезным диспансером.  
E-mail: kb51tub@kb51.ru

**Бабенко Лидия Алексеевна**

врач-эндокринолог.  
E-mail: kb-51@kb51.ru

**Бекузаров Сергей Сослаббекович**

КГБУЗ «Красноярское краевое  
патологоанатомическое бюро»,  
начальник бюро, главный внештатный  
патологоанатом края.  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3д.  
E-mail: kkpab@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

**Natalia M. Koretskaya**

V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University,  
Russian Ministry of Health,  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Tuberculosis Department.  
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022.  
E-mail: kras-kaftuber@mail.ru

Clinical Hospital no. 51 by the Russian Medical Biological  
Agency, 5, Kirova St., Zheleznogorsk, 662971.

**Yelena N. Grin**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of TB Dispensary.  
E-mail: kb51tub@kb51.ru

**Lidiya A. Babenko**

Endocrinologist.  
E-mail: kb-51@kb51.ru

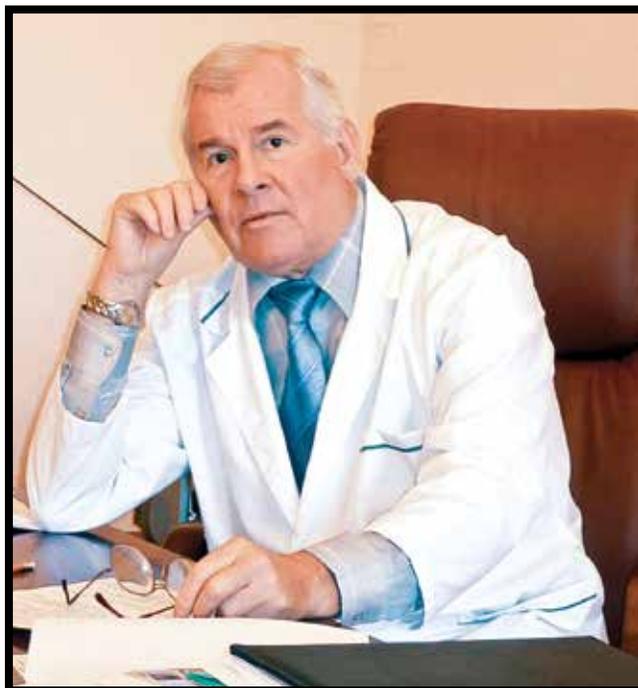
**Sergey S. Bekuzarov**

Krasnoyarsk Regional Morbid Anatomy Bureau,  
Head of Bureau,  
Chief Morbid Anatomist  
of Krasnoyarsky Krai.  
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022.  
E-mail: kkpab@mail.ru

Поступила 28.01.2016

Submitted as of 28.01.2016

## ЮРИЙ НИКОЛАЕВИЧ ЛЕВАШЕВ



13 ноября 2016 г. на 78-м году жизни после продолжительной болезни скончался заслуженный деятель РФ, член-корреспондент РАН, профессор Юрий Николаевич Левашев.

Ю. Н. Левашев – ученик выдающихся отечественных ученых академиков А. Н. Филатова и Ф. Г. Углова, членов-корреспондентов РАМН П. П. Коваленко и Н. В. Путова. Он прошел путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора по научной и лечебной работе (1968-1999) во Всесоюзном научно-исследовательском институте пульмонологии МЗ СССР (ныне НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова).

Круг научных интересов Ю. Н. Левашева включал такие направления, как трансплантация легких у детей и взрослых, разработка и усовершенствование хирургических методов лечения специфических и неспецифических заболеваний легких, средостения и плевры, рака легкого, врожденной легочной патологии. Ю. Н. Левашев и представители созданной им хирургической школы внесли существенный вклад в развитие современной торакальной хирургии и легочной трансплантологии. Под руководством Ю. Н. Левашева впервые в СССР выполнена родственная трансплантация

доли легкого матери ребенку с диссеминированным процессом и дыхательной недостаточностью, а также пересадки легких больным с эмфиземой. Впервые в мире в 1990 г. им выполнена успешная одномоментная аллотрансплантация всего грудного отдела трахеи с реваскуляризацией трансплантата большим сальником, срок наблюдения за пациенткой после операции был более 7 лет.

С 1999 г. Ю. Н. Левашев являлся директором Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также заведовал кафедрой фтизиатрии СПбМАПО, был главным внештатным фтизиатром СЗФО и Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. Награжден медалью «Ветеран труда» и значком «Отличник здравоохранения», лауреат премии им. М. И. Перельмана за 2015 г.

Человек широкой научной и врачебной эрудиции, принципиальный и последовательный в решении сложных научных задач, трудолюбивый и доброжелательный, Юрий Николаевич Левашев пользовался большим авторитетом и уважением научной общественности в России и за рубежом. Светлая ему память!

*Коллеги, ученики, друзья*

ISSN 2075-1230

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, № 11, 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](mailto: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. Курючина

**Корректор**

Е. Г. Николаева

**Оригинал-макет, компьютерная вёрстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. А. Перунова

E-mail: Perunova@fiot.ru

Scientific Practical Journal  
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 94, no. 11, 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 Типография 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](mailto: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**

A. D. Fufaev

**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.

# 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.presscafe.ru](http://www.presscafe.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](mailto: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](mailto:info@tibl-journal.com) [www.tibl-journal.com](http://www.tibl-journal.com)

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Высокая точность диагностики  
туберкулезной инфекции в любом возрасте

Препарат не вызывает ложноположительных  
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,  
ул.Тестовая, д.10;  
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08