

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 95

6
2017

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. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

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

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 95
6
2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АНСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «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, НИИ ФП ФГБОУ ВО «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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА
России, Москва, Россия

ЛОВACHEVA 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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «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 Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ 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

- Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А.**
Заболееваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации.
Часть 1. Заболееваемость и распространенность туберкулеза. 9
- Иванова Д. А., Борисов С. Е.**
Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом 22
- Пузырева Л. В., Мордык А. В., Руденко С. А., Русанова Н. Н., Антропова В. В., Пугачев А. А.**
Влияние ВИЧ-инфекции и гендерных различий на формирование летальности пациентов противотуберкулезного стационара 30
- Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н.**
Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией 36
- Спринджук М. В., Титов Л. П., Залуцкая О. М., Скрягин А. Е., Скрягина А. М., Сергеев Р. С.**
Новое программное обеспечение для обработки данных полных геномов микобактерий туберкулеза 41
- Орлова Н. В., Виноградова Т. И., Юдинцева Н. М., Нащекина Ю. А., Шейхов М. Г., Яблонский П. К.**
Положительный опыт трансплантации многокомпонентного композита, содержащего аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, после резекции стенки мочевого пузыря кролика 45
- Захаров А. В., Эргешов А. Э., Хохлов А. Л., Кибрик Б. С.**
Эффективность сочетания изониазида и наночастиц серебра в лечении экспериментального туберкулеза. 51

Обзор

- Никитин В. А., Васильева Л. В., Толстых Е. М., Ноговицына А. С.**
Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких 61

Юбилей

- Виктор Васильевич Пунга (к 80-летию со дня рождения) 67

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 95

6
2017

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, 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

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, 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:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

CONTENTS

Original Articles

Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence	9
Ivanova D. A., Borisov S. E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment	22
Puzyreva L. V., Mordyk A. V., Rudenko S. A., Rusanova N. N., Antropova V. V., Pugachev A. A. Impact of HIV infection and gender on the mortality in the patients of tuberculosis in-patient unit	30
Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G., Gerasimov L. N. The intensity of systemic inflammation response in those suffering from HIV-associated tuberculosis	36
Sprindzhuk M. V., Titov L. P., Zalutskaya O. M., Skryagin A. E., Skryagina A. M., Sergeev R. S. New software for processing data of entire genome of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	41
Orlova N. V., Vinogradova T. I., Yudintseva N. M., Naschekina Yu. A., Sheykhov M. G., Yablonsky P. K. Positive results of transplantation of multi-component composite material containing allogeneic mesenchymal stem cells after cystectomy in a rabbit	45
Zakharov A. V., Ergeshov A. E., Khokhlov A. L., Kibrik B. S. Effectiveness of combination of isoniazid and silver nanoparticles in the treatment of experimental tuberculosis	51

Review

Nikitin V. A., Vasilieva L. V., Tolstykh E. M., Nogovitsyna A. S. Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease	61
--	----

Anniversary

Victor V. Punga (celebrating his 80th anniversary)	67
--	----



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



НИИ фтизиопульмонологии



**14-15
НОЯБРЯ 2017**

Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров с международным участием
**«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА»**

All-Russian scientific-practical conference of phthisiologists with international participation
«AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO SOLVE THE PROBLEM OF TUBERCULOSIS»

Уважаемые коллеги!

*Информируем вас, что 14-15 ноября 2017 г.
состоится Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров с междуна-
родным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулеза».*

Место проведения:

г. Москва, ул. Русаковская, д. 24, Холидей Инн Сокольники.

Цель конференции:

поиск путей решения проблем оказания качественной противотуберкулезной помощи с использованием перспективных медицинских технологий.

Основные вопросы конференции:

1. Актуальные проблемы оказания качественной противотуберкулезной помощи на современном этапе.
2. Обсуждение вопросов преподавания фтизиатрии.
3. Планирование и проведение фундаментальных научных исследований.
4. Обсуждение кооперации стран БРИКС по вопросам туберкулеза, консолидация позиций их профессиональных сообществ по основным проблемам борьбы с туберкулезом.

**В рамках конференции запланировано проведение заседания
Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.**



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Всемирная
организация здравоохранения

Первая глобальная министерская конференция ВОЗ **Остановить туберкулёз в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход**

16 - 17 НОЯБРЯ 2017, МОСКВА, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Сегодня туберкулез (ТБ) является опасным инфекционным заболеванием, уносящим жизни людей во всем мире. С ним связаны значительные экономические и социальные последствия. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) вызывает кризисную ситуацию в здравоохранении. Благодаря усилиям во всем мире с 2000 года удалось спасти 49 миллионов человек, однако проводимых мероприятий и инвестиций пока недостаточно для ликвидации эпидемии ТБ. Требуется принятие многосекторальных мер на высоком уровне, причем эти мероприятия могут служить показателями осуществления планов в области Устойчивого Развития.

ВИДЕНИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Глобальная Министерская конференция “**Остановить туберкулёз в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход**” призвана ускорить осуществление странами Стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза с целью достижения показателей по ТБ, установленных Всемирной ассамблеей здравоохранения и Целями в области Устойчивого Развития (ЦУР) Организации Объединенных Наций (ООН). Итоги Конференции на уровне министров будут приняты к сведению Советом высокого уровня по туберкулезу Генеральной Ассамблеи ООН в 2018 году.

ОЖИДАЕМЫЕ ИТОГИ ПРИ МНОГОСЕКТОРАЛЬНОМ ПОДХОДЕ в преддверии Совещания высокого уровня по ТБ Генеральной Ассамблеи ООН 2018г., достижению которых привержена Министерская конференция:



1. ВСЕОБЩИЙ ОХВАТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ И ПРОФИЛАКТИКОЙ В СВЯЗИ С ТБ

Реформы систем и использование в полной мере инновационных инструментов с целью оптимизации качества комплексных, пациент-ориентированных медицинской помощи и профилактики, а также обеспечения доступа к ним, чтобы никто не остался без внимания.



2. УСТОЙЧИВОЕ ФИНАНСИРОВАНИЕ ВСЕОБЩЕГО ОХВАТА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ, СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ И РАЗВИТИЯ

Устойчивое финансирование, особенно из внутренних источников, для обеспечения доступа к медицинской помощи и профилактике в рамках комплексных систем здравоохранения и социальной защиты, что позволит нивелировать факторы риска и последствия болезни.



3. СОБЛЮДЕНИЕ СПРАВЕДЛИВОСТИ, ЭТИЧЕСКИХ НОРМ И ПРАВ ЧЕЛОВЕКА

Справедливые и основанные на соблюдении прав человека меры, предоставляющие приоритет бедным слоям населения, лицам, затронутым болезнями, стигматизацией и маргинализацией, в том числе глобальные усилия в отношении мигрантов и особых рисков, которым подвергаются другие уязвимые группы населения, например, заключенные.



4. НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИННОВАЦИИ

Увеличение объемов и обеспечение адресности финансирования, повышение интенсивности мероприятий по укреплению потенциала для содействия быстрым достижениям в научных исследованиях и инновациях.



5. МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА ПРОГРЕССА

Отслеживание прогресса по достижению задачи 3.3 ЦУР и других задач в рамках ЦУР, влияющих на эпидемию ТБ, и создание или усовершенствование электронных систем для сбора, хранения и анализа больших объемов дезагрегированных данных.



6. МЕРОПРИЯТИЯ ПО УПП, БЕЗОПАСНОСТИ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЛУ-ТБ

Подход к решению проблемы МЛУ-ТБ как к чрезвычайной ситуации в области общественного здоровья, в том числе в рамках глобального плана по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (УГП).



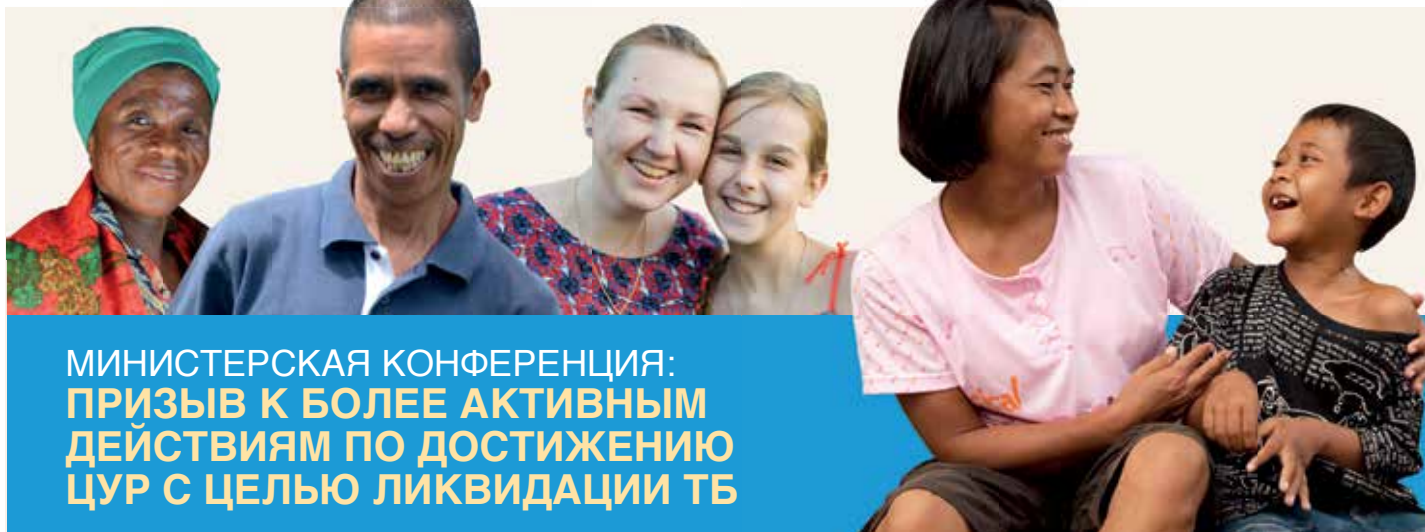
7. УСИЛЕНИЕ МЕР В ОТНОШЕНИИ ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Оказание комплексной медицинской помощи всем людям с ТБ и ВИЧ, с особым вниманием к элиминации случаев смерти от туберкулеза среди лиц с ВИЧ.



8. СИНЕРГИЯ МЕЖДУ МЕРАМИ В ОТНОШЕНИИ ТБ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Синергия совместных действий по борьбе с ТБ, неинфекционными заболеваниями и соответствующими факторами риска.



МИНИСТЕРСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ: ПРИЗЫВ К БОЛЕЕ АКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЯМ ПО ДОСТИЖЕНИЮ ЦУР С ЦЕЛЬЮ ЛИКВИДАЦИИ ТБ

УЧАСТНИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

- Министры здравоохранения и министры других ведомств (например, финансов, социального развития, юстиции), в том числе от 40 стран с наибольшим бременем ТБ и МЛУ-ТБ;
- Руководители организаций ООН, агентств по вопросам развития и региональных организаций;
- Неправительственные организации, в том числе конфессиональные, представители институтов гражданского общества, люди, которые сталкивались с проблемой ТБ, представители общественности, а также научные и исследовательские учреждения, благотворительные фонды и частные организации.



МОСКОВСКАЯ МИНИСТЕРСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ПО ТБ

На конференции будет подписана Министерская Декларация с четкими обязательствами стран ускорить действия по ликвидации ТБ и достижению целевых ориентиров ЦУР к 2030 году. Эта декларация будет принята к сведению Совещанием высокого уровня по ТБ Генеральной Ассамблеи ООН в 2018 г.

РЕШЕНИЕ ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕИ ООН О ПРОВЕДЕНИИ СОВЕЩАНИЯ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ПО ТБ В 2018 ГОДУ

Резолюция Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций A/RES/71/159 от 15 декабря 2016 г. Здоровье населения мира и внешняя политика: занятость в области здравоохранения и экономический рост.

Генеральная Ассамблея, (...)

21. Отмечает инициативу о проведении в Москве в ноябре 2017 года глобальной конференции на уровне министров по вопросам борьбы с туберкулезом в контексте общественного здравоохранения и целей в области устойчивого развития;

22. Постановляет провести в 2018 году заседание высокого уровня по вопросам борьбы с туберкулезом и просит Генерального Секретаря в тесном взаимодействии с Генеральным Директором Всемирной Организации Здравоохранения и в консультации с Государствами-Членами, по мере необходимости, предлагать варианты и способы проведения такого заседания, включая возможные результаты, основываясь на уже принятых в этой связи усилиях; (...)

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТЫ по ТБ Источник: Глобальный отчет ВОЗ по туберкулезу 2016 г.



**1,8 МЛН.
СМЕРТЕЙ ОТ ТБ**
ВКЛЮЧАЯ 0,4 МЛН.
СМЕРТЕЙ СРЕДИ ВИЧ-
ИНФИЦИРОВАННЫХ

ТБ – 1 ИЗ 10 ведущих причин смерти во всем мире
ТБ – причина большего количества смертей, чем ВИЧ и малярия



Критический рост МЛУ-ТБ с проблемами в выявлении и лечении
Только 1 из 5 нуждающихся в лечении больных МЛУ-ТБ были взяты на лечение



**РАЗРЫВ В 2
МИЛЛИАРДА
ДОЛЛАРОВ
США**

Недостаток финансирования для внедрения противотуберкулезных программ
Нехватка более 1 млрд. долларов США в год для исследований по ТБ

ИНВЕСТИЦИИ В ЛИКВИДАЦИЮ ТБ СТОЯТ ТОГО:

На каждый вложенный доллар США возврат составляет 43 доллара США.

Источник: Копенгагенский консенсус

ВЕБ-САЙТ КОНФЕРЕНЦИИ:

<http://www.who.int/tb/endtb-sdg-ministerial-conference/en/>

©World Health Organization 2017



Система идентификации микроорганизмов BD BBL™ Crystal™

является модификацией классических микробиологических методов. В каждом наборе содержатся все необходимые для исследования компоненты, не требуются дополнительные реагенты и масло. Удобная и практичная замена ручным методам.

Микробиологический анализатор BIOMIC® V3*

Осуществляет автоматическое считывание результатов идентификации микроорганизмов с панелей BD BBL™ Crystal™ и автоматическую интерпретацию результатов лекарственной чувствительности микроорганизмов полученных диско-диффузионным методом.



Питательные среды высокого качества: BBL™ и Difco™
Широкий выбор дисков с антибиотиками: Sensi-Disc™
Штаммы для контроля качества: BD Microtrol™



BD

Advancing the
world of health

Представительство компании BD в России и СНГ

127018, Москва, ул. Двинцев, д.12, к.1, БЦ «Двинцев», здание С
Телефон: +7 495 775 85 82, Факс: +7 495 775 85 83, www.bd.com/ru

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАК ПОКАЗАТЕЛИ БРЕМЕНИ ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕГИОНАХ ВОЗ, СТРАНАХ МИРА И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ¹

Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза

И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ², С. Е. БОРИСОВ³, С. А. СТЕРЛИКОВ³

¹НИИФП ПМГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия

³ФГБУ «ЦНИИОИЗ», Москва, Россия

В статье представлены сведения об одних из основных эпидемиологических показателей, определяющих понятие «бремя туберкулеза» в системе мировой статистики ВОЗ – заболеваемости и распространенности туберкулеза.

Рассмотрены вопросы формирования оценки ВОЗ заболеваемости туберкулезом, и приведены основные сведения по оценке и регистрации новых случаев заболевания в отдельных странах мира, регионах ВОЗ и в мире в целом.

Данные, приведенные в статье, включают сравнение значений оценки заболеваемости и значений регистрируемой заболеваемости туберкулезом, полученных в РФ, странах мира и странах Европейского региона ВОЗ.

Отдельный раздел статьи посвящен вопросам организации выявления туберкулеза в понимании ВОЗ, в частности применения систематического скрининга.

Дано разъяснение причин ограниченного использования показателя распространенности туберкулеза в последних изданиях ВОЗ.

Ключевые слова: туберкулез, бремя туберкулеза, заболеваемость туберкулезом, распространенность туберкулеза, глобальный отчет ВОЗ, оценка ВОЗ эпидемиологических показателей

Для цитирования: Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21

INCIDENCE, MORTALITY AND PREVALENCE AS INDICATORS OF TUBERCULOSIS BURDEN IN WHO REGIONS, COUNTRIES OF THE WORLD AND THE RUSSIAN FEDERATION

Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence

I. A. VASILYEVA¹, E. M. BELILOVSKY², S. E. BORISOV², S. A. STERLIKOV³

¹Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

³Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

The article presents data on two of the main epidemiological rates defining the burden of tuberculosis in the system of WHO global statistics - tuberculosis incidence and mortality.

The article specifies the formation of WHO assessment of tuberculosis incidence and provides main data on the evaluation and notification of new cases in certain countries, WHO regions and worldwide.

Data presented in the article include the comparison of definitions of incidence and values of registered incidence of tuberculosis, obtained in Russia, worldwide and countries of WHO European Region.

The article speculates on the tuberculosis detection in WHO understanding, in particular on the use of systematic screening.

The explanation is given why the rate of prevalence is not commonly used in the latest WHO publications.

Key words: tuberculosis, tuberculosis burden, tuberculosis incidence, tuberculosis prevalence, WHO global report, WHO assessment of epidemiological rates

For citations: Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 9-21. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21

¹ Данная статья является следующей после [2] в серии публикаций, посвященных формированию мировой статистики ВОЗ по туберкулезу, и включает сведения об одних из основных эпидемиологических показателей, определяющих понятие «бремя туберкулеза», – заболеваемости и распространенности туберкулеза.

Задача контроля распространения туберкулеза все еще является одной из приоритетных задач мирового здравоохранения. Основными эпидемиологическими показателями, определяющими понятие «бремя туберкулеза», являются заболеваемость и распространенность туберкулеза.

1. Показатель заболеваемости туберкулезом, оценка ВОЗ и регистрация новых случаев туберкулеза

Истинное значение показателя заболеваемости туберкулезом (как и других заболеваний) в любой стране всегда отличается от его регистрируемого значения [2]. Эта разница, порой весьма существенная, зависит, прежде всего, от наличия и эффективности системы выявления, диагностики и регистрации случаев заболевания туберкулезом, что в значительной мере отличается в разных странах. Заболеваемость туберкулезом может быть различной и в регионах одной страны.

В связи с этим сравнение стран мира по заболеваемости, смертности и распространенности на основе только данных регистрации случаев заболевания или смерти в общем случае не представляется возможным. Это же может относиться и к попыткам оценки временных изменений показателя в одной, отдельно взятой стране в связи с возможным изменением со временем качества системы регистрации.

В качестве заболеваемости туберкулезом ВОЗ рассматривает расчетную оценку показателя, называемого «TB incidence», или «estimated TB incidence rate», которая должна отражать «истинное число» случаев заболевания среди населения [9-12, 16]. Согласно определению ВОЗ, эта оценка включает число новых случаев заболевания и рецидивов туберкулеза (всех форм и локализаций), возникших в течение года.

Показатель регистрируемой заболеваемости («TB notification rate»), который обычно рассматривается в российской, а ранее в советской статистике – это частота возникновения новых случаев заболевания среди населения, которая измеряется (регистрируется) национальной службой статистики или эпидемиологического надзора и в той или иной мере всегда отличается от реальной.

В настоящее время [12] используются четыре группы методов оценки заболеваемости туберкулезом:

1. Оценка, рассчитываемая на основе данных регистрации случаев туберкулеза в сочетании с экспертными предположениями о разнице регистрируемых и реально имевших место случаев за-

болевания. Последнее определяется оценкой доли незарегистрированных и недиагностированных новых случаев туберкулеза. Данный метод используется для 74 стран, в которых, согласно оценке ВОЗ, возникает 22% новых случаев от всех случаев заболеваний туберкулезом в мире.

2. Оценка, рассчитываемая на основе результатов популяционных исследований распространенности туберкулеза («TB prevalence survey»). Заболеваемость рассчитывается на основе полученной в результате исследования распространенности и оценки длительности заболевания, определяемой на основе модели, учитывающей влияние ВИЧ-инфекции. Данный метод используется для 20 стран, в которых, согласно оценке ВОЗ, возникает 62% новых случаев туберкулеза от всех случаев заболеваний туберкулезом в мире. В это число стран входит Индия.

3. Для стран с высокими доходами и отдельных стран из числа наиболее богатых государств со средними доходами для оценки применяются данные регистрации, пересчитываемые с использованием стандартного коэффициента, компенсирующего долю незарегистрированных и недиагностированных новых случаев туберкулеза. Этот метод используется для 118 стран, в которых, согласно оценке ВОЗ, возникает 15,5% новых случаев туберкулеза от всех случаев заболеваний туберкулезом в мире. В это число стран входит и Российская Федерация².

4. Оценка числа случаев, рассчитываемая на основе результатов специальных исследований, включающих оценку случаев заболевания, зарегистрированных с использованием различных источников (эпиднадзор, данные о поступлении и выписке из стационаров, данные лабораторий, регистры умерших больных, загсовая регистрация и т. п.) – т. н. «inventory studies» и «capture-recapture» анализ [8].

Необходимо заметить, что при расчетах оценочных значений показателей на текущий год часто происходят уточнение и изменение данных для страны или региона за предыдущие годы, поэтому опубликованные в аналитических обзорах [4, 5] сведения по отдельным странам и регионам могут отличаться от ретроспективной информации, приводимой в последних изданиях ВОЗ.

Так, например, в обзоре 2016 г. заметно увеличилась оценка общего числа новых случаев туберкулеза в мире за 2013-2015 гг., что было связано с уточнением этого показателя для Индии, где завершилось популяционное исследование распространенности туберкулеза в одном из штатов страны. В результате для Индии значение показателя увеличилось на

² До 2009 г. для оценки доли выявленных заболевших туберкулезом в РФ использовали величину, определенную в 1997 г. при анкетировании группы московских и региональных российских экспертов, проведенном под руководством А.Г. Хоменко, по мнению которых, в 1995 г. было зарегистрировано только 76% из лиц, заболевших туберкулезом. Полученная оценка для опорного 1995 г. была зафиксирована в совместном протоколе России и ВОЗ в 1997 г. В последующие годы экспертная оценка доли выявления новых случаев туберкулеза российской системой надзора из общего числа заболевших туберкулезом была пересмотрена для нового опорного года (2007) и принята равной 85%. Эта величина, определенная российскими экспертами, была утверждена документально на совещании Европейского бюро ВОЗ по эпидемиологическому надзору в Берлине в апреле 2009 г.

34%. Поскольку, согласно оценке ВОЗ, число заболевших в Индии составляет четверть от общего числа заболевших в мире, то изменение оценки для этой страны оказало существенное влияние на глобальную оценку показателя.

2. Оценка заболеваемости туберкулезом и числа новых случаев и рецидивов заболевания туберкулезом в странах мира

Согласно оценке ВОЗ [12], в мире в 2015 г. туберкулезом заболело 10,4 млн человек (8,7–12,2 млн)³, что составляет 142 (119–166) на 100 тыс. населения. Среди лиц, заболевших туберкулезом, около 11% (9,1–14,0) являются больными ВИЧ-инфекцией (1,0–1,3 млн)⁴.

Большинство заболевших туберкулезом проживает в странах Юго-Восточной Азии (45,6%) и Африканского региона (26,2%). Существенно меньше случаев заболевания возникло в странах Восточно-Средиземноморского (7,2%), Европейского (3,1%) и Американского (2,6%) регионов ВОЗ (рис. 1).

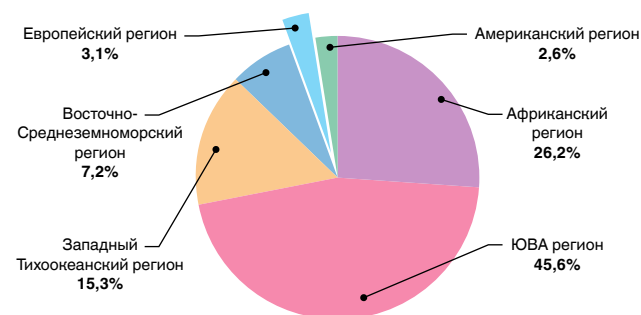


Рис. 1. Оценка ВОЗ числа новых случаев и рецидивов туберкулеза в регионах ВОЗ, 2015 г. [12, 16], ЮВА – Юго-Восточная Азия

Fig. 1. WHO estimates of new cases and relapses of tuberculosis in WHO regions, 2015, [12, 16], SEA – South East Asia

Среди заболевших туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, 72% – из стран Африканского региона ВОЗ⁵ и 20% – из стран Юго-Восточного Азиатского региона ВОЗ.

По данным 2015 г., в число четырех стран, где заболевает туберкулезом наибольшее число лиц, входят Индия – 2,84 (1,47–4,65) млн, Индонезия – 1,02 (0,66–1,45) млн, Китай – 0,92 (0,79–1,06) млн и Нигерия – 0,59 (0,34–0,89) млн (рис. 2а). Заболевшие в этих странах составляют более половины всех лиц, заболевших туберкулезом в мире (51,6%), причем только в Индии и Индонезии возникает более трети (37,1%) всех новых случаев и рецидивов туберкулеза.

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза (СНБТ) по значению числа заболевших туберкулезом лиц в течение года. В то же время в 2015 г. число заболевших в РФ составляло лишь 1,3% от оценки ВОЗ общего числа новых случаев и рецидивов туберкулеза (т. н. «инцидентных» случаев [2]) в 30 странах СНБТ, или 1,1% от всех «инцидентных» случаев туберкулеза в мире (от 10,4 млн). В то же время, согласно оценке ВОЗ, число заболевших в России составляет 35,6% от всех заболевших в странах Европейского региона ВОЗ, где Российская Федерация входит в число 18 стран, в которых туберкулез является приоритетной задачей⁶.

Самый высокий уровень оцениваемой заболеваемости из расчета на 100 тыс. населения имелся в 2015 г. в Африканском регионе – 275 (239–314) и странах Юго-Восточной Азии – 246, а самый низкий – в странах Америки – 27 (табл.).

В число стран с крайне высоким уровнем оцениваемой заболеваемости туберкулезом, превышающей 300 на 100 тыс. населения, входят 26 государств (рис. 2б, табл.). Из них 17 стран расположены в Африканском регионе ВОЗ (в том числе ЮАР – 834, Лесото – 788, Свазиленд – 565 на 100 тыс. населения), четыре страны – Западно-Тихоокеанском регионе, четыре – Юго-Восточной Азии и одна – Восточно-Средиземноморском регионе.

Заболеваемость в пределах от 200 до 299 на 100 тыс. населения отмечается в 9 странах мира. В этот список государств с очень высоким уровнем оцениваемой заболеваемости входят пять стран Африки, включая Зимбабве (242), а также по две страны из Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанского региона, включая Бангладеш (225), Индию (217) и Пакистан (270).

Среди 25 стран, в которых также имеет место высокий уровень заболеваемости, превышающий порог в 100 случаев на 100 тыс. населения (от 100 до 199 на 100 тыс.), – 13 стран Африки и по несколько стран из других регионов ВОЗ, в частности две – из Европейского региона: Республика Молдова (152) и Кыргызстан (144).

В результате снижения значений показателя в 2012–2013 гг. в группу 57 стран со средней заболеваемостью 25–99 на 100 тыс. перешли Украина (91), Российская Федерация (80), Казахстан (89) и Узбекистан (79). В этой же группе находятся Республика Беларусь (55) и Таджикистан (87).

В остальных 62 странах мира заболеваемость туберкулезом не превышает 25 на 100 тыс. населения, среди них 34 страны Европейского региона ВОЗ,

³ Здесь и далее при рассмотрении оценок ВОЗ помимо т. н. наилучшей оценки («best estimate») в скобках приведена информация о степени ее неопределенности – наименьшее и наибольшее возможные ее значения.

⁴ Оценка в 2015 г. была рассчитана с учетом новых сведений о распространении туберкулеза в Индии (см. выше).

⁵ Здесь и далее имеются в виду страны, входящие в регионы, выделенные ВОЗ, которые могут отличаться от традиционных представлений о географических регионах. Например, Кыргызстан, расположенный в Центральной Азии, входит в Европейский регион ВОЗ.

⁶ Plan to Stop TB in 18 High-priority Countries in the WHO European Region, 2007–2015, World Health Organization, 2007.

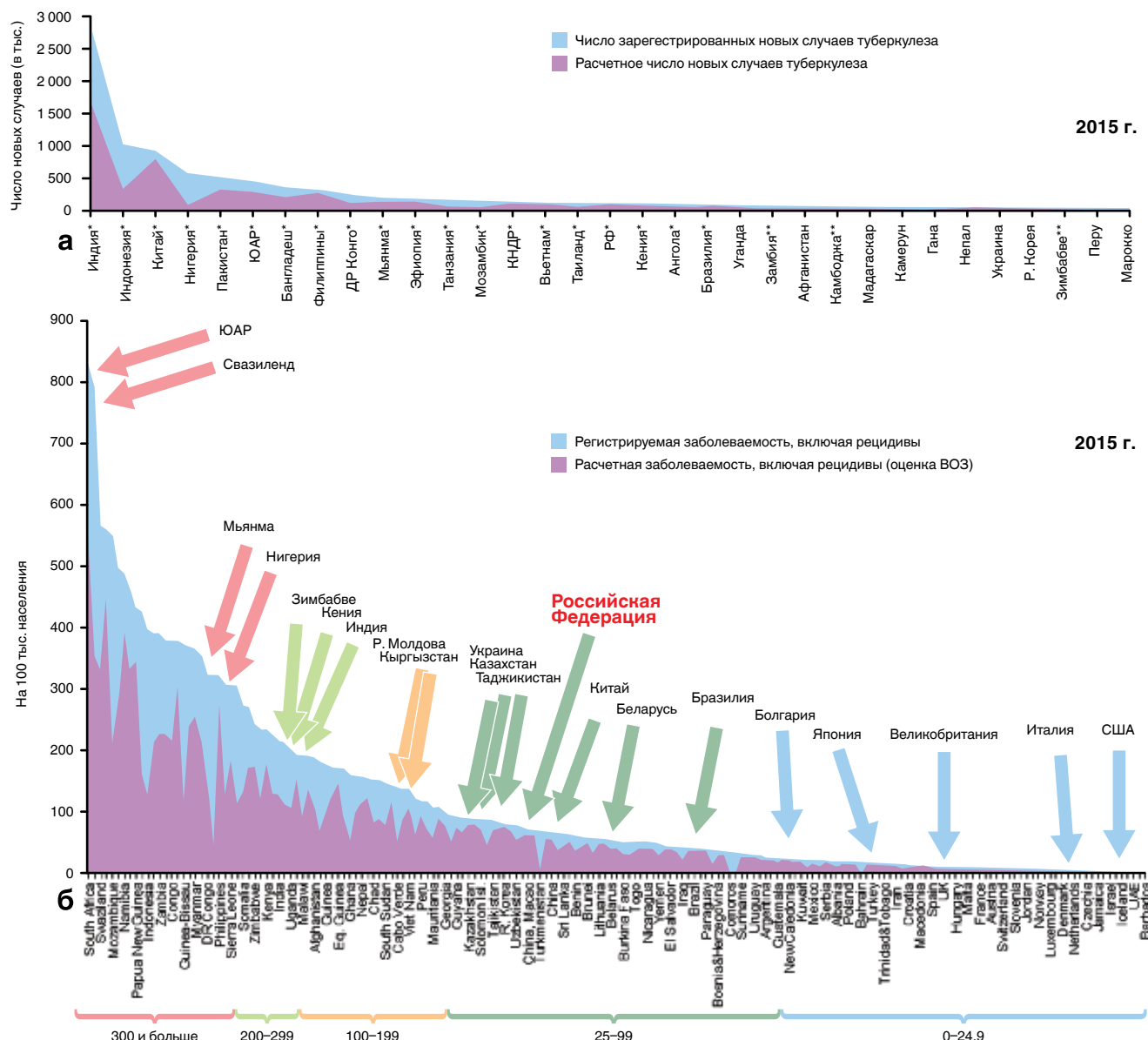


Рис. 2. Расчетная и зарегистрированная заболеваемость туберкулезом (а) и расчетное и зарегистрированное число «инцидентных» случаев туберкулеза (б) в странах мира, 2015 г. [12, 16]. Градации показателя заболеваемости на 100 тыс. населения взяты из [12]. Приведены страны с населением, превышающим 200 тыс., согласно оценке ООН. Обозначения на графике б): * – 20 стран СНБТ с наибольшим числом заболевших, ** – из стран СНБТ с наивысшими значениями показателя оценочной заболеваемости:

а) страны мира, ранжированные по значению оценочной заболеваемости туберкулезом,
б) страны мира с наибольшим оценочным числом новых случаев и рецидивов туберкулеза («инцидентных» случаев), равным более 36 тыс. чел.

Fig. 2. Estimated and notified new cases of tuberculosis (a) and estimated and registered number of incident cases of tuberculosis (b) worldwide, 2015, [12, 16]. Ranking of incidence per 100,000 pop. is adopted from [12]. Countries with population above 200,000 as per UN estimate are presented. Symbols on curve б): * – 20 high burden countries with the biggest number of new cases, ** – out high burden countries with the highest estimated incidence:

а) Countries ranged as per estimated tuberculosis incidence

б) countries with the highest estimated number of new cases and relapses of tuberculosis (incidence cases) exceeding more than 36,000 people

например Великобритания (10), Германия (8,1), Италия (5,8), а также такие страны, как Япония (17) и США (3,2).

3. Регистрируемое число новых случаев и рецидивов и регистрируемая заболеваемость туберкулезом в странах мира

Как уже указывалось в публикациях ВОЗ, помимо **оценки** числа «инцидентных» (новые случаи и рецидивы туберкулеза) случаев туберкулеза, приводятся также сведения о **числе новых случаев и рецидивов туберкулеза, зарегистрированных национальными системами эпидемиологического**

надзора. В отличие от **оценки ВОЗ, показатель регистрируемой заболеваемости** туберкулезом из расчета на 100 тыс. населения в последние годы в глобальном отчете ВОЗ по туберкулезу не приводится, а имеются данные только о числе зарегистрированных больных. В отчете представлено только графическое отображение уровня показателя заболеваемости для регионов ВОЗ и для всего мира в целом. Это, видимо, связано с незначительной статистической значимостью этих данных для многих стран, где все еще имеет место недостаточный уровень выявления случаев заболевания, и число зарегистрированных больных туберкулезом мало соответствует их реальному числу (рис. 2а). Данные о регистрации новых случаев и рецидивов из расчета на 100 тыс. населения

публикуются только для стран Европейского региона ВОЗ [14, 15].

Во всем мире в 2015 г., согласно данным ВОЗ, было зарегистрировано 6 364 194 случая туберкулеза, из которых 6 136 321 – новый случай или рецидив туберкулеза, что составило 84,0⁷ на 100 тыс. населения планеты. Остальные почти 230 000 случаев обусловлены регистрацией в отчетном году повторных курсов химиотерапии. Столь небольшое число повторных случаев лечения (3,6% от общего числа зарегистрированных больных) связано с отсутствием системы диспансерного слежения за больными туберкулезом, а значит, и информации об общем числе болеющих туберкулезом лиц.

Среди **общего числа зарегистрированных новых случаев и рецидивов** туберкулеза легких (ТЛ) бак-

Таблица. Выявление туберкулеза в некоторых регионах ВОЗ и странах мира, 2015 г. (источник: для регионов ВОЗ – [12], для отдельных стран – [16])

Table. Impact of tuberculosis in certain WHO regions and worldwide, 2015 (source: for WHO regions – [12], for separate countries – [16])

Страны	Все новые случаи и рецидивы туберкулеза						Оценка уровня выявления случаев ТБ (CDR), %	Регистрируемые значения новых случаев ² , на 100 тыс.
	оценка ВОЗ				регистрируемые значения ¹			
	число (тыс.)		на 100 тыс.		число (тыс.)	на 100 тыс.		
Весь мир	10 400	(8 740-12 200)	142	(119-166)	6147,2	84,0	59	77,5
Европа	323	(299-349)	36	(33-38)	218,7	29,0	82	25,0
Африка	2 720	(2 360-3 110)	275	(239-314)	1296,1	131,0	48	124,6
Америка	268	(250-287)	27	(25-29)	218,7	22,1	82	20,6
Индия*	2 840	(1 470-4 650)	217	(112-355)	1 667,1	127	59	108
Индонезия*	1 020	(658-1 450)	395	(255-564)	328,9	128	32	124
Китай*	918	(788-1 060)	67	(57-77)	798,4	58	87	56
Нигерия*	586	(345-890)	322	(189-488)	87,2	48	15	47
Пакистан*	510	(330-729)	270	(175-386)	323,9	171	63	166
ЮАР*	454	(294-649)	834	(539-1 190)	287,2	527	63	499
Бангладеш*	362	(234-517)	225	(146-321)	206,9	129	57	124
Филиппины*	324	(279-373)	322	(277-370)	276,7	275	85	255
ДР Конго*	250	(162-357)	324	(210-463)	119,2	154	48	145
Мьянма*	197	(144-258)	365	(267-479)	138,4	257	70	238
Эфиопия*	191	(141-249)	192	(142-250)	136	137	71	133
Танзания*	164	(78-281)	306	(146-525)	60,9	114	37	112
Мозамбик*	154	(100-220)	551	(356-787)	58,3	209	38	203
КНДР*	141	(109-178)	561	(432-706)	112,8	449	80	413
Вьетнам*	128	(103-155)	137	(110-166)	100,8	108	79	101
Таиланд*	117	(69-176)	172	(102-259)	62,1	91	53	89
РФ*	115	(98-132)	80	(69-92)	99,6	69	87	59
Кения*	107	(87-129)	233	(189-281)	81,3	177	76	162
Ангола*	93	(60-132)	370	(240-529)	59,7	239	64	219
Бразилия*	84	(72-97)	41	(35-47)	73,2	35	87	33
Замбия**	63	(41-91)	391	(253-558)	36,7	227	58	215
Намбоджа**	59	(38-85)	380	(246-543)	35,2	226	59	216
Украина	41	(26-58)	91	(59-130)	30,2	67	74	53
Зимбабве**	38	(28-49)	242	(179-314)	27	173	72	159
Перу	37	(29-47)	119	(92-150)	29,8	95	80	87
Папуа Н. Гвинея**	33	(27-40)	432	(352-521)	26,3	346	80	343

⁷ Рассчитано на основе суммарных данных о зарегистрированных «инцидентных» случаях и суммы оценок населения стран мира [15].

Продолжение таблицы. The table continued.

Страны	Все новые случаи и рецидивы туберкулеза						Оценка уровня выявления случаев ТБ (CDR), %	Регистрируемые значения новых случаев ² , на 100 тыс.
	оценка ВОЗ				регистрируемые значения ¹			
	число (тыс.)		на 100 тыс.		число (тыс.)	на 100 тыс.		
Узбекистан	24	(17-31)	79	(57-105)	16,3	55	69	49
Сьерра Леоне**	20	(13-28)	307	(198-438)	11,9	184	60	179
ЦАР**	19	(12-27)	391	(253-558)	10,5	213	55	205
Конго**	18	(11-25)	379	(246-542)	9,9	215	57	209
Лесото**	17	(11-24)	788	(510-1 125)	7,6	356	45	314
Румыния	16	(14-19)	84	(72-97)	14,2	73	87	62
Казахстан	16	(14-17)	89	(80-99)	14	79	89	58
Либерия**	14	(9-20)	308	(199-440)	5,8	129	42	128
Япония	21	(18-24)	17	(14-19)	18,3	14	87	14
Намибия**	12	(9,3-15,0)	489	(376-616)	9,6	391	80	320
США	10	(8,9-12,0)	3.2	(2,8-3,7)	9,1	2.8	87	3
Кыргызстан	8,5	(7,1-10,0)	144	(120-170)	7	118	82	99
Таджикистан	7,4	(5,7-9,3)	87	(67-109)	5,9	69	80	60
Германия	6,5	(5,6-7,5)	8,1	(6.9-9.3)	5,7	7	87	7
Беларусь	5,2	(3,9-6,8)	55	(41-71)	3,8	40	72	33
Р. Молдова	6,2	(4,0-8,8)	152	(98-217)	3,6	89	58	70
Грузия	4	(3,2-4,8)	99	(80-120)	3,2	79	80	66
Чехия	0,55	(0,47-0,63)	5,2	(4,4-6,0)	0,5	4,8	93	4
Израиль	0,32	(0,28-0,37)	4	(3,4-4,6)	0,3	3,5	87	3
Эстония	0,24	(0,20-0,27)	18	(15-21)	0,2	16	87	13

Примечание: * – страны, входящие в число 20 государств СНБТ, включенные по абсолютному числу заболевших [11, 12];

** – страны, входящие в число 10 государств СНБТ, включенные из-за высоких значений заболеваемости на 100 тыс. населения;

¹суммарные данные по регистрации и CDR для всех стран мира и трех регионов ВОЗ, а также регистрируемая заболеваемость на 100 тыс. населения были рассчитаны на основе таблиц [16], включающих оценочные данные ООН о населении стран (UN Population Division, World Population Prospects: The 2015 Revision);

²данные в последнем столбце, взятые из базы данных ВОЗ [16], приведены с целью сравнения оценки ВОЗ с принятым в Российской Федерации показателем – регистрируемой заболеваемостью, включающей только впервые выявленных больных (без рецидивов туберкулеза). Для этого рассматривается только оценка числа новых случаев из расчета на 100 тыс. оценочного населения

териологическое подтверждение имели 57%. Если взять только **новые случаи ТЛ** (4,76 млн), то больных с лабораторно подтвержденным диагнозом было 47,4% от всех 5,68 млн зарегистрированных новых случаев заболевания, включая и больных внегочным туберкулезом⁸ (рис. 3а).

В Российской Федерации в 2015 г. было зарегистрировано 1,6% от всех случаев туберкулеза в мире и 1,9% от случаев туберкулеза, зарегистрированных в странах СНБТ. Если рассмотреть страны Европейского региона ВОЗ, то здесь доля Российской Федерации в общем числе зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза более существенна – 37,7%.

Из 476 тысяч **рецидивов** 61,2% случаев были подтверждены лабораторными методами (рис. 3б). Заметим, что в 2013 г. таких больных было 86%. Это резкое уменьшение за два года доли бактерио-

выделителей связано с тем, что в последние годы ВОЗ изменила определение рецидивов, включив в них не только рецидивы ТЛ с положительными результатами лабораторных тестов, но и рецидивы ТЛ без бактериовыделения и внегочные рецидивы. Определение данной группы больных стало совпадать с определением случая рецидива туберкулеза, принятым в Российской Федерации согласно приказу Минздрава России № 50 от 13.02.2004 г. [3].

Наибольшая доля новых случаев и рецидивов с бактериологическим подтверждением наблюдалась в странах Америки (78%), наименьшая – в странах Западно-Тихоокеанского региона и Восточно-Средиземноморского региона – 38 и 56% соответственно. В Российской Федерации в 2015 г. таких случаев было 49,2%.

Наибольшее число случаев заболевания туберкулезом регистрируют в Индии и Китае: 1,7 и

⁸ Международное определение внегочного туберкулеза включает все случаи заболевания внегочной паренхимы, т. е. случаи туберкулеза за внеторакальной локализации и туберкулеза органов дыхания с внегочной локализацией заболевания.

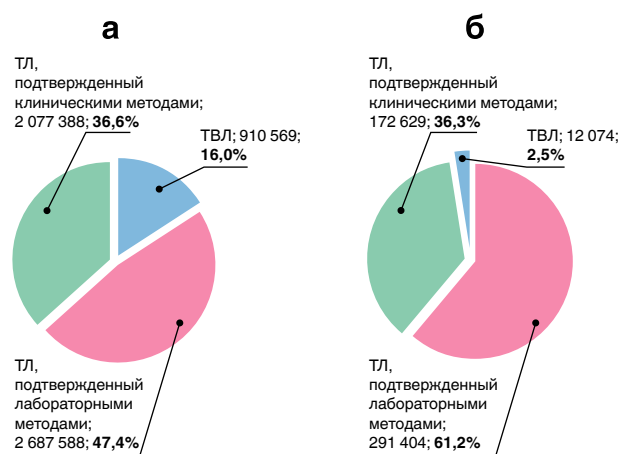


Рис. 3. Новые случаи и рецидивы туберкулеза, зарегистрированные в странах мира в 2015 г. [12, 16]: а) новые случаи туберкулеза, б) рецидивы туберкулеза.

Fig. 3. New cases and relapses of tuberculosis, registered worldwide in 2015 [12, 16]:

a) new cases, б) relapses.

0,8 млн случаев соответственно. В 2015 г. они составляли 40% всех новых случаев туберкулеза и рецидивов, зарегистрированных в мире.

Для сравнения публикуемых ВОЗ данных по странам мира с Российской Федерацией с использованием традиционных для нашей страны показателей, сведения о числе **зарегистрированных случаев туберкулеза** далее приводятся из расчета на 100 тыс. оценочного населения⁹, т. е. рассматривается **регистрируемая заболеваемость туберкулезом**.

Самые высокие значения регистрируемой заболеваемости туберкулезом наблюдались в 2015 г. в странах Юго-Восточной Азии и Африки – 133 и 131 соответственно на 100 тыс. населения для всех форм заболевания. Наибольшие значения регистрируемой заболеваемости отмечены в Южной Африке и КНДР (527 и 449 на 100 тыс. населения соответственно). Высокий уровень регистрируемой заболеваемости был также в странах Западно-Тихоокеанского и Восточно-Средиземноморского регионов (72-73 на 100 тыс. населения). В странах Америки значение регистрируемой заболеваемости является самым низким (22,1 на 100 тыс. населения).

В Российской Федерации в 2015 г. было зарегистрировано новых случаев и рецидивов туберкулеза 69 на 100 тыс. населения.

Для оценки полноты охвата случаев заболевания туберкулезом национальными системами надзора в документах ВОЗ использует показатель «уровень

выявления случаев туберкулеза»¹⁰ («case detection rate», или CDR). Этот показатель, измеряемый в процентах, позволяет оценить разницу между оценкой числа заболевших и числом зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза, показывая насколько регистрируемое число новых случаев и рецидивов меньше оценки истинного числа заболевших туберкулезом. CDR часто используют для оценки эффективности мероприятий, проводимых в рамках национальных программ по выявлению больных туберкулезом.

В 2015 г. уровень выявления новых случаев заболевания в целом по всем странам мира был сравнительно невысоким и составлял 59%, а по странам СНБТ – 58,1%. Наиболее низкие его значения наблюдаются в странах Африки (48%), Юго-Восточной Азии (54%) и Восточно-Средиземноморского региона (63%), высокие – в странах Американского региона и Европы (по 82%) и Западно-Тихоокеанского региона (84%).

В Российской Федерации разница между числом зарегистрированных больных и оценкой ВОЗ сравнительно мала – около 13%. Здесь еще раз можно заметить, что если бы сравнение стран производилось не с использованием оценки показателя, а на основе регистрируемой заболеваемости, то значение заболеваемости туберкулезом в РФ превышало бы ее значение даже в таких странах как, например, Нигерия (69 и 48 на 100 тыс. населения соответственно с учетом впервые в жизни выявленных больных туберкулезом и рецидивов туберкулеза). Однако в данной стране Африканского региона уровень выявления туберкулеза всего около 15% и, согласно оценке ВОЗ, заболеваемость в ней на самом деле равна 332 на 100 тыс. населения, а в России – 80.

В Европейском регионе ВОЗ Российская Федерация являлась в 2015 г. седьмой страной по значению регистрируемого показателя заболеваемости после Гренландии (142), Кыргызстана (118), Республики Молдова (89), Казахстана (79), Грузии (79), Украины (81) и Румынии (73 на 100 тыс. населения). В России этот показатель равен 69. Согласно оценке ВОЗ, заболеваемость в РФ меньше, чем на Украине и в Таджикистане, где значение оценки данного показателя больше, чем для Российской Федерации (рис. 4).

В 90-е годы показатель регистрируемой заболеваемости вырос практически во всех бывших республиках СССР почти в 2,0-2,5 раза (рис. 5). При этом во всех странах бывшего Варшавского договора, за исключением Румынии и Болгарии, за это время отмечено значительное снижение заболеваемости туберкулезом – в 1,5-2 раза¹¹.

⁹ Использовалась оценка численности населения стран, проводимая в [2, 5], которая была взята из Population by UN Population Division, World Population Prospects: The 2015 Revision, и доступна на <https://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Population/>.

¹⁰ До 2009 г. использовался также показатель «Уровень выявления случаев туберкулеза, подтвержденных методом бактериоскопии (М+))» («ss+ case detection rate»), который в настоящее время более не анализируется в изданиях ВОЗ.

¹¹ Определение случая туберкулеза в странах бывшего СССР и Варшавского договора за эти годы не претерпело существенных изменений, и поэтому не могло существенно повлиять на показатели регистрируемой заболеваемости туберкулезом.

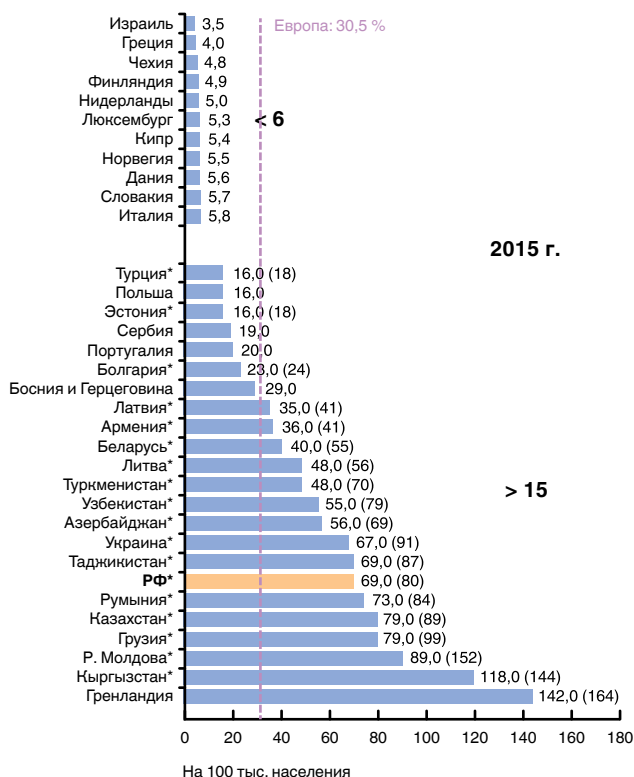


Рис. 4. Регистрируемая заболеваемость туберкулезом в странах Европейского региона ВОЗ в 2015 г. [12, 16]. Показатель включает новые случаи и рецидивы туберкулеза. Указаны страны, имеющие наименьшие и наибольшие значения показателя в регионе. Знаком * отмечены 18 наиболее приоритетных по туберкулезу стран Европейского региона ВОЗ, для которых в скобках даны значения заболеваемости по оценке ВОЗ.

На рисунке приведены только страны с населением более 200 тыс. человек, за исключением Гренландии (56 тыс.), где уже в течение нескольких лет наблюдаются наибольшие значения показателя в регионе. Данные по Туркменистану приведены за 2014 г.

Fig. 4. Notified tuberculosis incidence in the countries of WHO European Region in 2015 [12, 16]. The rate includes new cases and relapses of tuberculosis. Countries with the highest and lowest rate are marked. 18 high priority countries of WHO European Region are marked by * on curve 18, WHO estimated incidence for them is given in brackets.

The Figure shows only countries with population above 200,000 people but for Greenland (56,000), where the highest rates in the Regions have been observed for several years. Turkmenistan data are for 2014.

В последние десять лет в большинстве стран Европейского региона ВОЗ, включая и Российскую Федерацию, отмечается снижение как регистрируемой заболеваемости туберкулезом, так и ее оценочных значений.

4. Организация выявления туберкулеза в странах мира

Организация выявления пациентов с подозрением на туберкулез («TB suspected cases») в пода-

вляющем большинстве стран мира практически совмещена с процессом диагностики и регистрации на курс лечения. В Российской Федерации и ряде стран бывшего СССР выявление туберкулеза построено на основе проведения массового флюорографического обследования населения или обследования групп риска с дальнейшей диагностикой с использованием лучевых и лабораторных методов и клинических комиссионных решений [6].

Как будет показано в разделе, посвященном распространенности туберкулеза, в большинстве стран мира отсутствует система диспансерного слежения за больными туберкулезом, а ведение больных туберкулезом ограничивается установкой диагноза с одновременной регистрацией на курс лечения, проведением курса лечения и регистрацией его исхода.

Для оценки эффективности выявления и диагностики в странах мира ВОЗ мониторирует два индикатора – привлечение к этому процессу нетуберкулезных медицинских учреждений (учреждений, непосредственно не входящих в национальную программу борьбы с туберкулезом, или «non-NT Providers») и привлечение частной медицины, включающей индивидуальных поставщиков медицинских услуг и частные медицинские учреждения, а также миссионерские госпитали, неправительственные и религиозные организации.

Многолетние данные о вовлечении в процесс выявления и диагностики туберкулеза нетуберкулезных государственных и муниципальных учреждений¹² («public-public mix») были доступны для ВОЗ только в 12 странах мира. Доля новых случаев, зарегистрированных (диагностированных) в государственных и муниципальных учреждениях, составляла от 5-8% (Вьетнам, Таиланд, Свазиленд и Нигерия) до 50-70% (Шри-Ланка, Иран, Китай) всех зарегистрированных новых случаев.

Доля новых случаев, зарегистрированных у частных поставщиков медицинских услуг, составляла от 6-14% (Филиппины, Нигерия, Эфиопия, Индия и Индонезия) до 22-29% (Пакистан, Иран, Бангладеш) всех зарегистрированных новых случаев.

В Российской Федерации этот индикатор практически не может быть использован, т. к. **диагностика и регистрация** («нотификация», или «notification») новых случаев заболевания проводятся только в специализированных медицинских организациях [6]. Привлечение нетуберкулезных организаций в процесс именно **выявления** туберкулеза косвенно отражают такие показатели, как охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез и доля впервые выявленных больных, обнаруженных при таких осмотрах, которая в РФ составляет 60-70% [5].

В последние годы ВОЗ начала процессы **выявления** больных с подозрением на туберкулез разде-

¹² Включая государственные больницы, государственные медицинские колледжи, тюрьмы и СИЗО, военные медицинские учреждения, медицинскую службу железных дорог и страховые организации общественного здравоохранения.

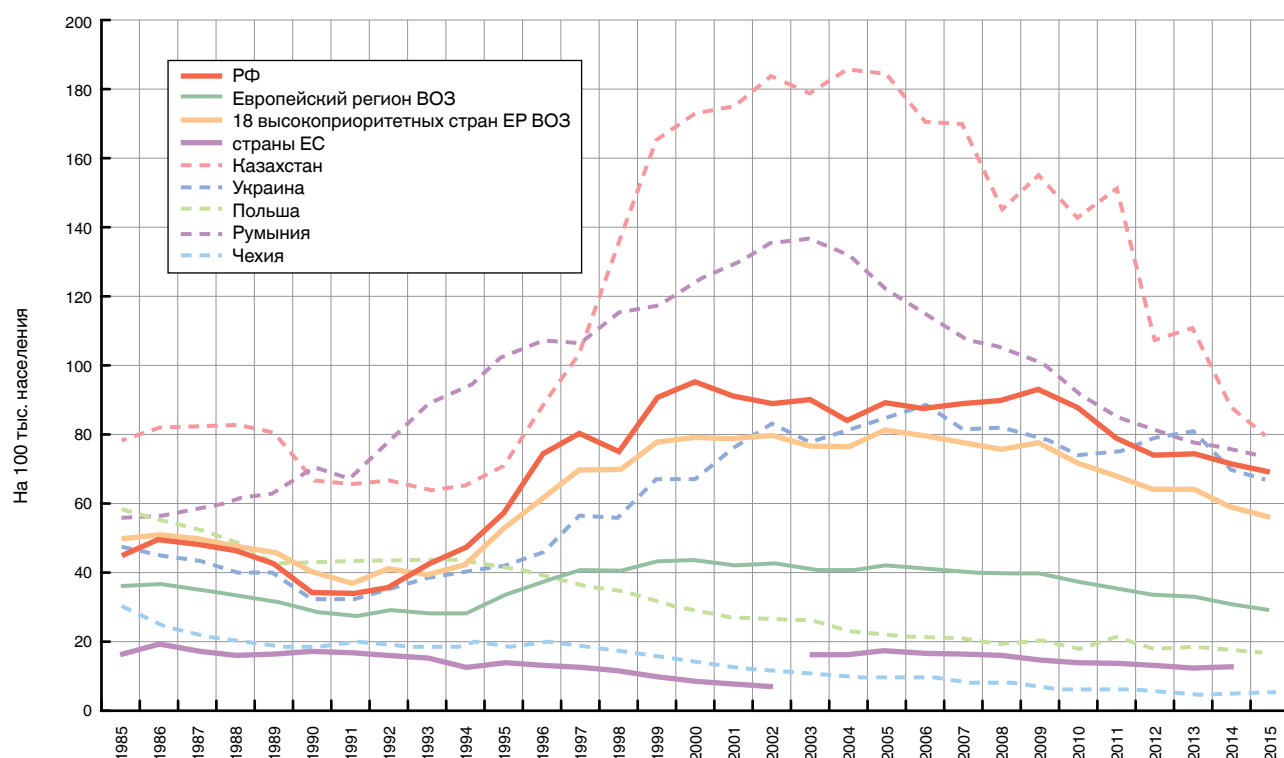


Рис. 5. Показатели регистрируемой заболеваемости в Европейском регионе ВОЗ, 1985-2015 гг. [12, 14-16]

Fig. 5. Notified incidence in WHO European Region, 1985-2015 [12, 14-16]

лять: на посредством т. н. «систематического скрининга» и **диагностика** новых случаев заболевания туберкулезом.

Первые рекомендации ВОЗ по проведению «систематического скрининга» населения («Systematic screening for TB») для выявления туберкулеза появились в 2004 г. для лиц с ВИЧ-инфекцией (что было охвачено отчетностью ВОЗ как минимум с 2009 г.) как число больных ВИЧ-инфекцией, для которых известен результат обследования на туберкулез.

В 2013-2015 гг. вышли два подробных руководства ВОЗ по организации и проведению «систематического скрининга» среди населения [13, 17]. Согласно этим документам данный термин обозначает систематические мероприятия по выявлению («идентификации») лиц «с подозрением на заболевание активными формами туберкулеза в заранее определенной целевой группе с использованием определенных тестов, обследований или иных процедур, которые могут дать быстрый результат. Лица, у которых был получен положительный результат, нуждаются в проведении более точных диагностических процедур с использованием одного или нескольких диагностических и дополнительных клинических обследований» [13, 17].

Таким образом, к 2015 г. необходимость дальнейшего снижения распространения туберкулеза в мире в условиях определенного роста возможностей национальных противотуберкулезных программ потребовала от ВОЗ декларировать необходимость перехода от фактически двухкомпонентной страте-

гии ведения пациентов, включающей **диагностику** (преимущественно лабораторную, с использованием микроскопии мокроты) и **лечение**, к четырехкомпонентной, включающей **профилактику, выявление** лиц с подозрением на туберкулез через систематический скрининг, **диагностику** и **лечение** больных туберкулезом. Это было определено стратегией ВОЗ по ликвидации туберкулеза на 2016-2035 гг., согласно которой систематический скрининг лиц из группы высокого риска по туберкулезу является одним из ключевых компонентов стратегии [13]. Такая методология в целом соответствует принципам борьбы с туберкулезом, реализуемым начиная с 60-х годов прошлого века в Советском Союзе, а в настоящее время в Российской Федерации, которая включает такие компоненты, как профилактика, выявление, диагностика и лечение туберкулеза, а также реабилитация пациентов [6].

В руководстве ВОЗ 2013 г. [17] было признано, что пассивное выявление туберкулеза с помощью проведения микроскопии мокроты у лиц, кашляющих более 2-3 нед., которое рассматривалось многие годы в качестве одного из основных компонентов борьбы с туберкулезом, имеет серьезные ограничения. Признано, что этот метод обеспечивает выявление только тех больных туберкулезом, которые имеют массивное бактериовыделение в условиях «продуктивного» кашля. В то же время метод малоэффективен для лиц со слабо выраженными симптомами, которые составляют существенную долю заболевших туберкулезом, что еще в конце прошлого века неоднократно подчеркивалось российскими

специалистами на основе данных развитой системы статистического учета, действующей в нашей стране [1, 7]. Это было также подтверждено всеми исследованиями по оценке распространенности туберкулеза («TB prevalence surveys»), проведенными по методологии ВОЗ во многих странах начиная с 2000 г. Согласно данным этих исследований более половины лиц с туберкулезом, подтвержденным лабораторными методами (прежде всего культуральными), не имели симптомов, которые потребовали бы проведения соответствующих диагностических процедур, а значит, большинство из них не обратится за медицинской помощью и не будет своевременно выявлено или не будет выявлено вообще [17].

При разработке руководства ВОЗ по систематическому скринингу практически не был учтен опыт нашей страны в этом направлении. Во всяком случае, среди большого коллектива авторов данного руководства, включающего экспертов из многих стран мира, имелся только один специалист из стран бывшего Советского Союза (Республика Беларусь).

В то же время принципы, заложенные в руководстве ВОЗ по проведению систематического скрининга, несколько отличаются от принципов, применяемых в Российской Федерации.

Прежде всего в документах подчеркивается, что **скрининг не должен быть массовым**, т. е. не должен быть неизбирательным, поскольку в этом случае потребуются значительные финансовые затраты, могут быть получены относительно низкая отдача (выгода) и значительное число ложноположительных результатов. Поэтому ВОЗ на основе данных метаанализа ранее выполненных исследований рекомендует проведение такого скрининга для обследования следующих групп населения: лиц, имеющих контакт с бактериологически подтвержденными случаями заболевания, лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, и лиц, находящихся под воздействием силикатной (кремниевой) пыли [12, 13]. Остальные группы риска для проведения среди них систематического скрининга должны быть определены в каждом географическом регионе путем эпидемиологического исследования распространения туберкулеза в различных слоях населения.

Для каждой группы риска, в которой будет проводиться систематический скрининг, рассчитываются: доля обследованных лиц среди подлежащих, доля лиц с подозрением на наличие заболевания туберкулезом среди обследованных, доля из них, прошедших диагностическое обследование, доля выявленных случаев заболевания среди прошедших скрининг и среди прошедших диагностическое обследование и, наконец, доля выявленных больных, начавших лечение, и доля среди них завершивших лечение.

На сайте ВОЗ доступна программа (<http://who.int/tb/tbscreening/en/>), которая позволяет расчи-

тывать оценки данных показателей для выбранной группы риска, число лиц, которое необходимо обследовать для выявления одного случая заболевания («number needed to screen», или NNS), возможное число ложноположительных результатов и оценку финансовых затрат на проведение систематического скрининга в данной группе населения.

5. Распространенность туберкулеза

В глобальных отчетах ВОЗ показатель распространенности туберкулеза («TB prevalence») определяется как число больных со всеми формами туберкулеза, имеющих на территории на определенный момент времени (например, на конец года, как в РФ, или на момент проведения специального исследования) [10-13]. При этом предполагается, что большинство больных активным туберкулезом, получающих лечение, в среднем через 3 мес. прекратят выделять микобактерии туберкулеза (по посеву мокроты) и уже не смогут быть идентифицированы в процессе исследования по оценке распространенности как подтвержденные случаи туберкулеза¹³.

Показатель распространенности туберкулеза, публикуемый ранее в глобальных отчетах ВОЗ и используемый до 2016 г. большинством зарубежных изданий [9-11], являлся оценочным и рассчитывался на основе математической модели и данных выборочных исследований. Это связано с тем, что в большинстве стран мира регистрация и слежение за больными ограничиваются только наблюдением за теми пациентами, которые были взяты для прохождения первичного или повторного курсов лечения. Поэтому доступной являлась лишь информация о том, сколько больных было зарегистрировано в ту или иную когорту за фиксированный интервал времени и в дальнейшем сколько из них имело тот или иной исход химиотерапии на определенный фиксированный момент времени. В этом случае информация о распространении заболевания, т. е. о том, сколько лиц являются больными туберкулезом на определенной территории на определенный момент времени, является недоступной.

Такую информацию, т. е. значение распространенности заболевания, позволяет получить диспансерное наблюдение за всеми больными туберкулезом, причем вне зависимости от того, были они взяты на лечение, проходят ли они в данный момент курс химиотерапии или нет. На практике, безусловно, диспансерное наблюдение может охватывать не всех больных, имеющих на территории. Тем не менее на основе этих данных можно получить значение распространенности туберкулеза, явно более приближенное к ее истинному значению, чем существующие методы оценки с их значительной степенью неопределенности. Однако система диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, такая, какая существует в России, отсутствует в

¹³ Так как для расчета показателя, как правило, используются результаты специальных исследований, то и в основу расчетов оценки распространенности берется указанное определение случая, используемое в этих исследованиях и ограничивающее его обнаружение тремя месяцами.

Закключение

большинстве стран мира. Поэтому в этих странах на основе данных национальной системы надзора невозможно получить значения показателя, в отличие от России, где это осуществляется в рутинном порядке. В странах мира оценка распространенности в общем случае осуществляется с помощью прямых измерений путем проведения популяционных исследований согласно рекомендациям и методике ВОЗ.

В случае недоступности результатов специальных популяционных исследований для оценки распространенности туберкулеза ВОЗ ранее использовала формулы, основанные на произведении расчетной заболеваемости и оценки длительности заболевания. Последнюю определяют с помощью экспертных оценок, приводимых отдельно для различных групп больных, выделенных по комплексу следующих признаков: наличие или отсутствие сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции, наличие или отсутствие бактериовыделения, определенного по микроскопии мокроты, лечение по DOTS, не по DOTS или отсутствие лечения вообще.

До 2016 г. распространенность туберкулеза являлась одним из трех основных индикаторов, используемых в глобальном плане Партнерства «Остановить туберкулез» и в Целях развития тысячелетия (ЦРТ, или «MDGs», Millennium Development Goals). Задача ЦРТ – остановить рост распространенности и добиться снижения значений показателя в 1990-2015 гг. – была выполнена, в то время как одна из целей Партнерства «Остановить туберкулез» – снизить значения показателя к 2015 г. на 50% по сравнению с 1990 г. – была достигнута только в трех регионах ВОЗ: в Америке, Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанском регионе. В целом показатель снизился на 42% [12].

В связи с высоким уровнем неопределенности оценок распространенности и оценки длительности заболевания, которая влияет на расчет распространенности, было решено не включать показатель в индикаторы стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез». В последнем выпуске глобального отчета поэтому отсутствуют оценки показателя для стран мира.

В то же время ВОЗ [12] подчеркивает, что проведение национальных исследований по изучению распространенности туберкулеза среди населения остается необходимым элементом для прямого измерения реального бремени туберкулеза в той или иной стране. В одном из разделов глобального отчета приводятся результаты таких исследований в некоторых странах, включающие значения полученной распространенности туберкулеза, и информация о планировании проведения таких исследований в других странах в ближайшем будущем.

Во всем мире в 2015 г., согласно оценке ВОЗ, туберкулезом заболело около 10,4 млн человек. Несмотря на то что Российская Федерация входит в число СНБТ, расчетное число заболевших туберкулезом в нашей стране составляет лишь 1,1% от общего числа расчетных случаев заболевания туберкулезом в мире. Вместе с тем каждый третий пациент в Европейском регионе ВОЗ происходит из Российской Федерации, которая входит в число 18 стран, для которых решение проблемы туберкулеза является приоритетной задачей. В настоящее время Российская Федерация, наряду со многими странами постсоветского пространства, входит в число стран со средней заболеваемостью.

В связи с усилением мировых миграционных процессов учет заболеваемости туберкулезом населения различных стран, прежде всего тех, где, согласно оценке ВОЗ, предполагаются высокие значения данного показателя, может иметь практическое применение при планировании мероприятий по активному выявлению случаев туберкулеза у мигрантов.

В Российской Федерации отмечается высокий уровень выявления случаев туберкулеза, что обеспечивает небольшие (13%) различия между регистрируемой и оценочной заболеваемостью туберкулезом. Это является в том числе следствием активного выявления случаев туберкулеза среди населения, благодаря которому большинство больных туберкулезом выявляется при профилактических осмотрах. Элементы стратегии профилактики и активного выявления случаев туберкулеза среди лиц из групп риска по заболеванию (посредством «систематического скрининга») в настоящее время включены в стратегию ВОЗ по ликвидации туберкулеза.

В последнее десятилетие в большинстве стран Европейского региона ВОЗ, включая и Российскую Федерацию, отмечается снижение как регистрируемой заболеваемости туберкулезом, так и ее оценочных значений. Это свидетельствует о дальнейшем улучшении эпидемической ситуации по туберкулезу.

Показатель распространенности туберкулеза, рассчитываемый на основании данных системы регистрации случаев туберкулеза, имеет высокий уровень неопределенности. В связи с этим этот показатель перестал использоваться после 2015 г. в качестве одного из индикаторов стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза, и его оценка для стран и регионов более не рассчитывается и не публикуется. В то же время ВОЗ настоятельно рекомендует проведение популяционных исследований по изучению распространенности туберкулеза, что необходимо для измерения реального бремени заболевания для той или иной страны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Дергачев А. В., Гордина А. В., Марьина Н. С., Матвеева М. В. Заболеваемость туберкулезом в России: ее структура и динамика // Пробл. туб. – 2003. – № 7. – С. 4-11.
- Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу, формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-15.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 13.02.2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».
- Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
- Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2016 г. – 312 с.
- Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М., 2007. – С. 506.
- Шилова М. В. Распространенность туберкулеза в России и значимость различных показателей для ее оценки // Пульмонология. – 1995. – № 4. – С. 6-12.
- Assessing tuberculosis under-reporting through inventory studies. WHO, 2012.
- Global Tuberculosis Control. WHO Report 1998. Geneva, Switzerland, WHO/TB/98-237.
- Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7.)
- Global Tuberculosis Report 2015, WHO.
- Global tuberculosis report, 2016, WHO.
- Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, World Health Organization 2015.
- Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2015, ECDC/ WHO regional Office in Europe, 179 p.
- Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2016, ECDC/ WHO regional Office in Europe, 195 p.
- WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Дата обращения: 01.03.2017 г.).
- World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: Principles and recommendations. Geneva: World Health Organization, 2013
- Belilovsky E.M., Borisov S.E., Dergachev A.V., Gordina A.V., Maryina N.S., Matveeva M.V. Tuberculosis incidence in Russia: structure and changes. *Probl. Tub.*, 2003, no. 7, pp. 4-11. (In Russ.)
- Vasilieva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7-15. (In Russ.)
- Edict no. 50 by RF MoH as of 13.02.2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. (In Russ.)
- Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2010 g. Analitichesky obzor osnovnykh statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii.* [Tuberculosis in the Russian Federation, 2010. Analytic review of main tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation]. Moscow, 2011, 280 p.
- Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 gg. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2016, 312 p.
- Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo.* [Phthisiology. National guidelines]. Edited by M.I. Perelman, Moscow, 2007, pp. 506.
- Shilova M.V. Tuberculosis prevalence in Russia and impact of various rates on prevalence estimate. *Pulmonologiya*, 1995, no. 4, pp. 6-12. (In Russ.)
- Assessing tuberculosis under-reporting through inventory studies. WHO, 2012.
- Global Tuberculosis Control. WHO report 1998. Geneva, Switzerland, WHO/TB/98-237.
- Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7.)
- Global Tuberculosis Report 2015, WHO.
- Global tuberculosis report, 2016, WHO.
- Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, World Health Organization 2015.
- Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2015, ECDC/ WHO regional Office in Europe, 179 p.
- Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2016, ECDC/ WHO regional Office in Europe, 195 p.
- WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Accessed as of 01.03.2017).
- World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: Principles and recommendations. Geneva, World Health Organization, 2013

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Васильева Ирина Анатольевна

НИИ фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО
«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
доктор медицинских наук, профессор.
127030, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»,
107014, Москва, ул. Стрормынка, д. 10.

Белиловский Евгений Михайлович

кандидат биологических наук, заведующий отделом.
E-mail: belilovsky@gmail.com

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор.
Тел.: 8 (499) 268-50-10.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Стерликов Сергей Александрович

ФГБУ «Центральный НИИ организации
и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
доктор медицинских наук.
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Тел.: 8 (495) 507-82-21.
E-mail: sterlikov@list.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Irina A. Vasilyeva

Research Institute of Phthiopulmonology
by I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor.
4, Dostoevsky St., Moscow, 127030
Phone: +7 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control, Health Department of Moscow,
10, Stronymka St., Moscow, 107014

Evgeny M. Belilovsky

Candidate of Biological Sciences, Head of Department.
E-mail: belilovsky@gmail.com

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor.
Phone: +7 (499) 268-50-10.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Sergey A. Sterlikov

Central Research Institute for Public Health Organization
and Informatization, Moscow, Russia
Doctor of Medical Sciences.
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.
Phone: +7 (495) 507-82-21.
E-mail: sterlikov@list.ru

Поступила 11.03.2017

Submitted as of 11.03.2017

СПЕКТР И ФАКТОРЫ РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

С целью оценки частоты и факторов риска нежелательных побочных реакций проанализированы результаты мониторинга клинико-лабораторных показателей 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в ходе интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Нежелательные побочные реакции развились у 95,2% больных (95%-ный ДИ 92,7-96,9); тяжелые реакции – у 48,7% больных; коррекция схемы терапии потребовалась в 72,7% случаев. В спектре побочных реакций лидировали гепатотоксические (59,3%), аллергические (53,6%), гастроинтестинальные (35,6%), гиперурикемия (61,6%). Для каждого из указанных типов побочных реакций выявлен набор факторов риска, позволяющий прогнозировать и предупреждать их развитие до начала химиотерапии.

Ключевые слова: нежелательные побочные реакции, факторы риска, гепатотоксичность, лекарственная аллергия, гиперурикемия, гастроинтестинальные реакции

Для цитирования: Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29

PROFILE AND RISK FACTORS OF ADVERSE REACTIONS IN NEW TUBERCULOSIS CASES RECEIVING TREATMENT

D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

In order to evaluate the frequency and risk factors of adverse reactions, the monitoring results of clinical and laboratory tests of 435 new cases of respiratory tuberculosis being on the intensive phase of chemotherapy have been analyzed. 95.2% of patients had adverse reactions (95% CI 92.7-96.9); 48.7% demonstrated severe adverse reactions and in 72.7% treatment regimen had to be changed. Regarding the profile of adverse reactions, hepatotoxic ones prevailed (59.3%), they were followed by allergic reactions (53.6%), gastrointestinal reactions (35.6%) and hyperuricemia (61.6%). Certain risk factors have been identified for each of the above types of adverse reactions, making it possible to predict and prevent them prior to the start of chemotherapy.

Key words: adverse reactions, risk factors, hepatotoxicity, drug-induced allergy, hyperuricemia, gastrointestinal reactions

For citations: Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 22-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29

Основой лечения туберкулеза (ТБ) в настоящее время остается длительная поликомпонентная химиотерапия противотуберкулезными препаратами (ПТП). Однако после ее завершения клиническое излечение констатируют только у 46,0% впервые выявленных больных [4]. Одной из главных причин столь низкой эффективности, наряду с нарастающей устойчивостью возбудителя к ПТП и низкой комплаентностью больных, является плохая переносимость лечения вследствие высокой частоты нежелательных побочных реакций (НПР). При развитии последних лечение часто прерывается, курс химиотерапии получается неполноценным, выше риск сохранения активной популяции возбудителя, быстрее формируется его устойчивость к препаратам. Кроме того, страдает организм больного, получая в результате побочного действия препаратов дополнительный (и порой непоправимый) вред здоровью.

По данным исследований 2000-2007 гг., частота НПР при использовании ПТП основного ряда (изониазида, рифампицина, пиразинамида, этам-

бутола, стрептомицина) варьирует от 12,5 до 67,8%, при включении в схему резервных ПТП достигает 92% [2, 3, 9, 17]. Есть основания предполагать, что в последние годы имеют место нарастание частоты НПР у больных ТБ, расширение их спектра, рост числа случаев тяжелых лекарственных осложнений, что требует пересмотра подходов к профилактике и устранению НПР.

Основой профилактики НПР считают выделение групп риска [12]. При высокой общей частоте события (90% и более) выделение групп риска вряд ли оправдано, более правильным будет тотальный охват профилактическими мероприятиями. Отдельный вопрос – какими: универсальные меры профилактики (в частности, медикаментозной) любых НПР при лечении ТБ до сих пор не разработаны, существующие предложения (антиоксиданты, витамины, иммуномодуляторы, адаптогены) не имеют соответствующей доказательной базы. В то же время НПР при лечении ТБ представляют собой группу событий, настолько разнородных по патогенезу, локализации поражения и симптомокомплексу, что

правомочным представляется выявление наиболее частых и значимых типов НПР с определением факторов риска для каждого типа и последующей разработкой соответствующих «органотропных» направлений профилактики.

Цель исследования: изучение частоты, спектра и тяжести НПР при лечении впервые выявленных больных ТБ, определение факторов риска наиболее распространенных НПР.

Материал и методы

Проспективное обсервационное исследование проведено на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. В исследование включено 435 впервые выявленных больных ТБ органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) в период с июля 2009 г. по июль 2015 г. Критериями включения являлись возраст 18 лет и более, впервые выявленный ТБ органов дыхания, критериями невключения – диссеминированный и генерализованный ТБ, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

У 294 (67,6%) больных интенсивная фаза ПТХ была начата по I/III режиму. ПТХ по IIб режиму получали 112 (25,7%) больных, по IV или индивидуально – 29 (6,7%). В дальнейшем коррекцию режима проводили у 348 (80,0%) больных; у 316/435 (60,7%) – в связи с развитием НПР, что составило 75,3% от всех случаев коррекции. В целом в ходе интенсивной фазы ПТП резервного ряда получали 311 (71,5%) пациентов. Частоту, характер и сроки возникновения НПР оценивали с помощью стандартных клиничко-лабораторных исследований, проводимых регулярно в ходе ПТХ (показатели клинического и биохимического анализов крови определяли с интервалом 2 нед. в течение первых 2 мес. лечения, далее ежемесячно). Тяжесть НПР оценивали с помощью критериев токсичности, разработанных в 2007 г. отделом микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергических и инфекционных болезней США [7]. Связь НПР с каждым из препаратов в составе ПТХ определяли с помощью шкалы Наранжо [1] и экспертной оценки. Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах (ИКР) 111-201 день.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 для Windows. Использовали описательный (дескриптивный) анализ; оценивали частоту и характер НПР. Сравнивали ряд признаков, характеризующих больных с частыми типами НПР и без таковых с помощью критерия χ^2 (для качественных признаков) и критерия Манна – Уитни (для количе-

Таблица 1. Основные клиничко-демографические характеристики 435 больных, включенных в исследование*

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of 435 patients enrolled into the study*

Показатель	Значение*
Мужской пол	215 (49,4%)
Возраст, лет	30,0 (23,0-45,0)
Лица европеоидной расы	396 (91,0%)
Инфильтративный туберкулез	299 (68,7%)
Наличие деструкции легочной ткани - полость распада > 3 см в диаметре	189 (43,4%) 71 (16,3%)
Поражение обоих легких	84 (19,3%)
Бактериовыделение (подтвержденное любыми методами)	242 (55,6%)
Лекарственная устойчивость (любого спектра) - множественная лекарственная устойчивость	89 (20,5%) 37 (8,5%)
Наличие симптомов интоксикации	259 (59,6%)
Дефицит питания**	219 (50,3%)
Избыточное потребление алкоголя***	63 (14,5%)
Сопутствующие заболевания	362 (83,2%)
Заболевания печени - вирусные гепатиты - любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	64 (14,7%) 35 (8,0%) 40 (9,2%)
Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	82 (18,9%)

Примечание: * – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (для количественных показателей),

** – ИМТ < 18,5 кг/м², альбумин < 35 г/л, потеря массы тела 5% и более от исходной за последние 3 мес.,

*** – потребление этанола более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года

ственных). Признаки, по которым были получены статистически значимые различия, преобразовывали в бинарные переменные; для количественных данных за точку разделения принимали медиану. Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту соответствующего типа НПР; рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ). Далее, для выявления независимых факторов риска и степени их влияния на вероятность НПР, применяли метод бинарной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Развитие как минимум одной НПР на ПТП отмечено у 414 (95,2%, 95%-ный ДИ 92,7-96,9%) больных, всего 1 179 случаев НПР. Чаще НПР регистрировали на фоне режимов, включающих любые ПТП резервного ряда (IIб, IV, индивидуальный режимы) – у 97,4% больных по сравнению с 89,5% на фоне химиотерапии препаратами помимо основного ряда ($p = 0,02$ по критерию χ^2). Самыми частыми были гепатотоксические, аллергические,

гастроинтестинальные НПР, гиперурикемия и/или артралгия (рис. 1).

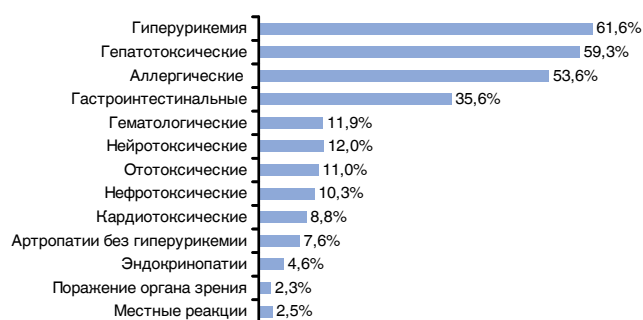


Рис. 1. Частота и спектр нежелательных побочных реакций при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом

Fig. 1. Frequency and profile of adverse reactions of 435 new tuberculosis cases on treatment

Нарушения печеночных тестов на фоне ПТХ отмечены у 262 (60,2%) больных. У 101 (38,5%) из этих 262 человек (23,2% от общего числа больных) эти нарушения были бессимптомными, минимальными или умеренными, купировались самостоятельно на фоне продолжающейся ПТХ, что позволило отнести их к проявлениям феномена печеночной адаптации. Преобладающим типом лабораторных изменений у этих больных было повышение уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ) менее чем в 5 раз от верхней границы нормы (N). Еще у 47 пациентов при умеренном бессимптомном повышении уровня трансаминаз (от 1,7 до 4,9 N) ПТП был отменен, после чего ферменты быстро нормализовались. Было ли это повышение проявлением печеночной адаптации либо вовремя остановленного серьезного повреждения печени, осталось неясным. Еще у 4 пациентов нарушения печеночных тестов отнесены к симптомам другой патологии (синдрома Жильбера, гепатита С, интоксикационной гепатопатии).

У остальных 110 (25,3% от общего числа) больных клинико-лабораторные симптомы полностью соответствовали критериям гепатотоксичности The American Thoracic Society [14], принятым в международной практике. Клинические симптомы гепатита присутствовали у 71/110 (64,5%) больного; у остальных диагноз был поставлен только по лабораторным данным. Ведущими симптомами были тошнота и рвота (62 больных, 56,4%). Преобладал цитолитический вариант поражения печени (100/110 больных, 90,9%); холестатический вариант отмечен у 4/110 (3,6%) больных, смешанный – у 7/110 (6,4%). У 28/110 (25,5%) больных уровень АЛТ превышал 10 N. Поражение печени с максимальным цитолизом развилось у 3 больных (АЛТ соответственно 47; 47,1 и 72 N) – мужчины 19 лет и двух женщин 28 и 37 лет с распространенным инфильтративным ТБ, у всех – с лабораторными признаками печеночной недостаточности

(гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени). У 32/110 (29,1%) больных имел место аллергический компонент (эозинофилия, сыпь, цитопения). Медиана времени от начала ПТХ до первых симптомов гепатотоксичности составила 18 дней (ИКР 10-31 день). Причинно-следственную связь гепатотоксической реакции с приемом конкретного ПТП удалось установить в 106/110 (95,5%) случаях. Самым частым виновником был рифампицин (74 случая), реже пиразинамид – у 40, изониазид – у 13 больных. В 100 из 110 случаев гепатита (90,9%) отменяли как минимум один ПТП; полное прекращение ПТХ потребовалось у 41 (37,3%) пациента.

По данным одномерного анализа, риск лекарственного гепатита был значимо выше у женщин (ОШ 2,27, 95%-ный ДИ 1,45-3,55), лиц европеоидной расы (ОШ 6,10, 95%-ный ДИ 1,44-25,88), с лекарственной аллергией в анамнезе (ОШ 2,10, 95%-ный ДИ 1,20-3,65), дефицитом питания (ОШ 2,20, 95%-ный ДИ 1,40-3,45); ниже – на фоне активного курения (ОШ 0,61, 95%-ный ДИ 0,39-0,97) и профилактического приема гепатопротекторов (ОШ 0,66, 95%-ный ДИ 0,47-0,92), в качестве которых назначали силимарин или эссенциальные фосфолипиды. Последний фактор не мог быть учтен до начала ПТХ; с целью исключить его влияние дальнейшие расчеты проводили в группе пациентов, не получавших гепатопротекторы с профилактической целью (98 из 435 человек). Результаты одномерного и регрессионного анализа в этой группе представлены в табл. 2; фактор расовой принадлежности исключен в связи с отсутствием статистически значимого влияния.

Согласно полученным данным, значимыми факторами риска гепатотоксических НПР служили женский пол, лекарственная аллергия, дефицит питания и отсутствие активного курения.

Еще раз подтверждена роль печени как основной мишени побочного действия ПТП. Компенсаторные возможности этого органа достаточно велики: около половины больных демонстрируют спонтанную нормализацию печеночных тестов, несмотря на продолжающуюся экспозицию токсического фактора. Следовательно, не каждое повышение уровня трансаминаз в пределах 2-3 N является началом лекарственного гепатита; при выявлении таких изменений требуется более тщательный мониторинг печеночных тестов с решением вопроса о коррекции ПТХ при прогрессировании. Серьезное поражение печени, требующее прерывания ПТХ, зарегистрировано у 25,3% больных, что превышает цифры, полученные зарубежными исследователями (от 4,7 до 16,5%) при использовании тех же диагностических критериев [13]. Это требует внимания к проблеме качества основных препаратов-виновников (рифампицина и пиразинамида) и в целом – к проблеме профилактики гепатотоксических реакций. Выявленные факторы риска имеют приемлемое логическое объяснение; некоторые из

Таблица 2. Факторы риска гепатотоксических реакций у больных туберкулезом, не получающих гепатопротекторы (98 человек)

Table 2. Risk factors of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients not taking hepatoprotecting agents (98 persons)

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i> *	В	ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i> *
Женский пол	24/50	3,51	1,44-8,55	0,006	1,08	2,95	0,99-8,78	0,052
Лекарственная аллергия в анамнезе	16/24	6,22	2,29-16,93	0,000	2,38	10,86	2,76-42,75	0,001
Дефицит питания	25/54	3,77	1,48-9,62	0,005	1,52	4,58	1,45-14,49	0,010
Отсутствие курения	29/66	4,23	1,45-12,35	0,007	2,08	8,01	1,76-36,50	0,007

Примечание: здесь и в табл. 3 и 5 ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,

* по точному критерию Фишера, В – коэффициент уравнения регрессии

них ранее уже упоминались в других исследованиях, в частности фактор активного курения [13, 15, 16, 18]. Обращает на себя внимание обратная взаимосвязь частоты гепатотоксических НПР и факта профилактического приема гепатопротекторов. По сути, это является статистическим подтверждением эффективности медикаментозной профилактики и основой для дальнейших разработок.

Гиперурикемия в ходе ПТХ выявлена у 268/435 (61,6%) больных, в среднем мочева кислота (МК) до $677,4 \pm 392,5$ мкмоль/л (медиана 652,5 мкмоль/л, ИКР 547,5-745,7 мкмоль/л). Медиана срока лечения до выявления гиперурикемии составила 36 дней (ИКР 21-71 день). Только у 70/435 (16,1; 26,1% от всех больных с гиперурикемией) человек имели место артралгии и/или симптомы подагрического артрита; их наличие и интенсивность не зависели от уровня МК в крови. У 92 пациентов уровень МК превысил 720 мкмоль/л (12 мг/дл), что соответствовало 3-4-й степени тяжести НПР по DMID и только у 27 больных сопровождалось артралгиями. У пациентов с гиперурикемией 3-4-й степени отмечена прямая взаимосвязь между уровнем МК крови и частотой нефротоксических реакций ($p = 0,27, p = 0,01$), что может свидетельствовать о роли мочекислотной нефропатии в спектре причин острого почечного повреждения.

Основным виновником гиперурикемии у большинства больных являлся пиразинамид; препарат отменяли у 93 (35,5% случаев гиперурикемии) человек, критериями отмены служили наличие и интен-

сивность болевого синдрома, степень лабораторных нарушений. Только у 5 пациентов гиперурикемию отмечали вне связи с пиразинамидом (на фоне приема этамбутола, исходных нарушений обмена МК).

Анализ факторов риска проводили в когорте пациентов, получающих пиразинамид (408 человек). С помощью метода одномерного анализа выделены следующие факторы риска гиперурикемии: уровень креатинина сыворотки при поступлении более 80 мкмоль/л; полости распада в легочной ткани суммарным диаметром 3 см и более; прием любого препарата из группы фторхинолонов, витамина А, препаратов силимарина. При регрессионном анализе из этих факторов выделены лишь два независимых предиктора гиперурикемии – уровень креатинина сыворотки при поступлении более 80 мкмоль/л и включение в схему лечения фторхинолона (табл. 3).

В качестве независимого предиктора тяжелой гиперурикемии (МК ≥ 720 мкмоль/л) по результатам регрессионного анализа выделен прием ретинола (ОШ 1,83, 95%-ный ДИ 1,13-2,98, $p = 0,014$). Назначение этого препарата пациентам групп риска (с уровнем креатинина крови выше 80 мкмоль/л и/или получающим фторхинолоны) сопровождалось нарастанием абсолютного риска развития тяжелой гиперурикемии на 11,3% ($p = 0,035$), или в 1,6 раза (95%-ный ДИ 1,05-2,32). Факторы риска болевого синдрома у пациентов с гиперурикемией представлены в табл. 4.

К ним отнесены женский пол, индекс массы тела более 22 кг/м², прием фторхинолонов и заболевания

Таблица 3. Факторы риска гиперурикемии на фоне приема пиразинамида у 408 впервые выявленных больных туберкулезом

Table 3. Risk factors promoting hyperuricemia in 408 new tuberculosis cases taking pyrazinamide

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i> *	В	ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i> *
Полости распада ≥ 3 см	53/66	2,59	1,36-4,94	0,003	0,48	1,61	0,71-3,63	0,253
Креатинин сыворотки более 80 мкмоль/л	87/113	1,93	1,15-3,23	0,013	0,69	1,99	1,11-3,57	0,020
Прием витамина А	91/124	1,68	1,05-2,69	0,030	0,17	1,19	0,66-2,13	0,559
Прием силимарина	142/206	1,58	1,02-2,44	0,045	0,47	1,60	0,94-2,72	0,083
Включение фторхинолона	192/276	2,05	1,34-3,15	0,001	0,68	1,97	1,12-3,49	0,019

Таблица 4. Факторы риска артралгий у 268 впервые выявленных больных туберкулезом с лекарственной гиперурикемией

Table 4. Risk factors promoting arthralgia in 268 new tuberculosis cases suffering from drug-induced hyperuricemia

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	p*	В	ОШ	95%-ный ДИ	p*
Женский пол	45/133	2,36	1,34-4,18	0,003	0,91	2,48	1,36-4,52	0,003
ИМТ более 22 кг/м²	36/107	1,97	1,13-3,42	0,022	0,82	2,26	1,25-4,10	0,007
Патология суставов	6/10	4,62	1,26-16,89	0,021	0,97	2,65	0,69-10,12	0,154
Прием фторхинолона	58/197	2,24	1,10-4,56	0,026	0,83	2,27	1,09-4,79	0,028

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела,
* по точному критерию Фишера, В – коэффициент уравнения регрессии

суставов. Три первых фактора являлись независимыми предикторами появления артралгий на фоне гиперурикемии. Каждый из этих трех факторов увеличивал шансы развития артралгий в равной степени.

При анализе факторов риска гиперурикемии весьма неожиданной стала взаимосвязь данной НПР с приемом препаратов ретинола; последний часто назначали в качестве антиоксиданта в рамках терапии сопровождения. Тем не менее подобная взаимосвязь была ранее неоднократно описана в экспериментальных и клинических исследованиях [8]. Предполагалось, что она реализуется на уровне ксантиоксидазы – фермента, ключевого для синтеза МК, метаболизма ретинола и пиразинамида, а также на уровне тонкой регуляции взаимодействия анти- и прооксидантных факторов [5]. Влияние фторхинолонов на гиперурикемию также объяснимо: препараты этой группы способны снижать экскрецию МК, увеличивая ее содержание в крови [10]. Спектр аллергических НПР представлен на рис. 2; преобладали случаи лекарственной эозинофилии (доля эозинофилов в лейкоцитарной формуле 7-48%, медиана 11% при отсутствии лейкопении) без клинических проявлений аллергии и/или поражения внутренних органов. Эозинофилию регистрировали чаще на 2-м мес. ПТХ (медиана 50 дней, ИКР 31-75 дней). У 35 (19,4% всех случаев) больных эозинофилия превышала 20% (в абсолютных цифрах более $1,0 \times 10^9/\text{л}$), что было расценено как НПР 3-й степени тяжести. При анализе спектра лекарственной аллергии были учтены также системные реакции с поражением внутренних органов (печени, почек, поджелудочной же-



Рис. 2. Спектр аллергических реакций при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом
Fig. 2. Profile of allergic reactions in 435 new tuberculosis cases receiving treatment

лезы, легких), традиционно именуемые токсико-аллергическими.
Независимыми факторами риска аллергических реакций служили эозинофилия периферической крови, наличие грибковой коинфекции любой локализации, включение в схему химиотерапии аминогликозидов или капреомицина (табл. 5).
В группе пациентов, получающих инъекционные препараты, шансы развития тяжелых аллергических реакций (лихорадка выше 38,5°С, генерализованные сыпи, сывороточный синдром, DRESS-синдром и другие случаи системных аллергических реакций, эозинофилия 20% и выше, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок) были выше при наличии отягощенного аллергологического анамнеза (ОШ 2,18, 95%-ный ДИ 1,04-4,56, $p = 0,04$ по критерию Фишера).
Аллергические реакции традиционно считают непредсказуемыми. Полученные результаты ча-

Таблица 5. Факторы риска аллергических реакций у 435 впервые выявленных больных туберкулезом
Table 5. Risk factors promoting allergic reactions in 435 new tuberculosis cases

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	p*	В	ОШ	95%-ный ДИ	p*
Грибковая коинфекция	65/98	2,31	1,44-3,70	0,000	0,73	2,09	1,28-3,40	0,003
Эозинофилы при поступлении более 300 клеток/мкл (> 5%)	33/44	3,32	1,63-6,76	0,001	1,26	3,51	1,69-7,29	0,001
Включение в схему аминогликозидов / капреомицина	114/185	2,18	1,48-3,22	0,000	0,85	2,34	1,56-3,52	0,003

стично опровергают этот постулат и подчеркивают важную роль: а) сбора аллергологического анамнеза, б) оценки эозинофилии как наиболее простого маркера исходной аллергической настроенности, в) аллергизирующего влияния грибковой инфекции. В первую очередь эти факторы следует учитывать при назначении инъекционных ПТП и других лекарственных средств с высоким аллергенным потенциалом.

У 155 (35,6%) больных развились НПР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ведущими симптомами служили тошнота, рвота, анорексия (111 больных), абдоминальные боли (53 пациента),

диарея (34 человека). При эндоскопии у 7 больных выявлен острый гастрит, у одного – язва двенадцатиперстной кишки.

При одномерном анализе выделены 6 факторов риска гастроинтестинальных реакций: женский пол, выраженный синдром интоксикации, заболевания ЖКТ, прием фторхинолонов, протионамида, ПАСК. Последние три фактора фактически отражали вклад основных виновников гастроинтестинальных реакций. При включении в регрессионную модель значимое влияние сохранили только четыре независимых фактора – женский пол, заболевания ЖКТ, прием протионамида и ПАСК (табл. 6).

Таблица 6. Факторы риска гастроинтестинальных реакций у 435 впервые выявленных больных туберкулезом

Table 6. Risk factors promoting gastrointestinal reactions in 435 new tuberculosis cases

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	p*	В	ОШ	95%-ный ДИ	p*
Женский пол	87/220	2,05	1,36-3,10	0,001	0,76	2,14	1,38-3,32	0,001
Выраженный синдром интоксикации	48/120	1,64	1,06-2,55	0,029	0,20	1,22	0,76-1,96	0,400
Заболевания ЖКТ	36/85	1,76	1,08-2,87	0,027	0,55	1,73	1,04-2,89	0,037
Прием протионамида	88/218	2,20	1,46-3,33	0,000	0,61	1,84	1,11-3,05	0,019
Прием ПАСК	23/39	3,47	1,77-6,81	0,000	1,08	2,94	1,44-5,97	0,003
Прием фторхинолона	111/300	2,24	1,39-3,62	0,001	0,31	1,36	0,75-2,45	0,308

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПАСК – пара-аминосалициловая кислота, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,

* – по точному критерию Фишера, В – коэффициент уравнения регрессии

Факторы риска гастроинтестинальных НПР вполне объяснимы. ЖКТ является одним из важных участков биотрансформации и выведения ксенобиотиков. Те факторы, которые приводят к повышенной нагрузке ксенобиотиками (гендерные особенности метаболизма лекарств, выраженная эндотоксемия), и те, что обуславливают низкий уровень репаративных процессов, дисбиоз (хронические заболевания желудка и кишечника), будут способствовать лекарственному повреждению ЖКТ. Роль пускового фактора отводится ПАСК и протионамиду.

Тяжелые НПР (3-4-й степени тяжести по критериям токсичности) имели место у 212 больных (48,7%, 95%-ный ДИ 44,1-53,4%), у которых отмечено 327 тяжелых НПР. Структура их клинических проявлений представлена на рис. 3.

Так же, как и в общем спектре НПР, преобладали гепатотоксические, аллергические реакции, случаи гиперурикемии и артралгического синдрома. Тяжелые НПР чаще регистрировали у больных, получающих ПТП резервного ряда (54,7% по сравнению с 33,9% на фоне терапии препаратами основного ряда, $p < 0,001$ по критерию χ^2). ПТП отменяли у 198 из 212 больных (93,4%).

Отмена ПТП по поводу НПР была произведена у 301 (72,7%) больного.



Рис. 3. Частота и спектр нежелательных побочных реакций 3-4-й степени тяжести по критериям токсичности при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом

Fig. 3. Frequency and profile of adverse reactions of the 3-4th severity degree as per toxicity criteria in 435 new tuberculosis cases receiving treatment

Частота НПР в данном исследовании намного превышает цифры, полученные другими авторами, как отечественными, так и зарубежными [2, 3, 9, 15-17]. Речь не идет о гипердиагностике: руководствуясь общепринятым определением НПР, предложенным ВОЗ в 2008 г. [1], учитывали клинически значимые события, о чем свидетельствует значительная доля тяжелых НПР в исследуемой популяции. Столь высокий показатель частоты НПР может быть связан с использованием

ем усиленной схемы лабораторного мониторинга, позволяющей учитывать более широкий спектр НПР. Наконец, эти цифры могут быть отражением прогрессирующего ухудшения переносимости ПТХ, первые упоминания о котором содержатся в публикациях 90-х гг. прошлого века [11], а причины связывают с ухудшением преморбидного фона, наращиванием лекарственной нагрузки. В отличие от предыдущих работ в исследуемой популяции отсутствовали больные ВИЧ-инфекцией, диссеминированным и внелегочным ТБ; была ниже частота алкоголизма, наркомании, вирусных гепатитов и других признанных факторов риска. С одной стороны, это ограничивает обобщаемость полученных данных, с другой – подчеркивает, что столь высокая частота НПР не может быть объяснена неблагоприятными характеристиками выборки (ошибкой отбора).

Спектр НПР в целом соответствует таковому в более ранних публикациях [3, 9, 17]. Данное исследование впервые оценивает факторы риска применительно сразу к нескольким распространенным типам НПР. Оценка риска базируется на анализе доступных клинических параметров, что делает ее удобной для практического использования. Несомненно, что полученные результаты нуждаются в дальнейшей разработке, в том числе совершенствовании прикладного аспекта их применения в клинической практике.

Выводы

1. Лечение впервые выявленных больных ТБ сопровождается НПР в 95,2% случаев (95%-ный ДИ 92,7-96,9); тяжелые реакции развиваются у 48,7% больных, из них у 93,4% требуется изменение схемы терапии либо ее прерывание.

2. Самыми частыми НПР при химиотерапии ТБ являются гепатотоксические, аллергические, гастроинтестинальные реакции, гиперурикемия.

3. Факторами риска гепатотоксических реакций служат женский пол, лекарственная аллергия в анамнезе, дефицит питания и отсутствие активного курения.

4. Риск развития гиперурикемии на прием пирозинамида повышен у больных с уровнем креатинина сыворотки до лечения более 80 мкмоль/л при одновременном включении в режим фторхинолонов; при наличии любого из указанных факторов следует избегать назначения ретинола с целью снижения риска тяжелой гиперурикемии.

5. Независимыми предикторами аллергических реакций являются эозинофилия крови более 5% (300 клеток/мкл) до лечения, грибковая коинфекция любой локализации, включение в схему терапии аминогликозидов или капреомицина.

6. Факторами риска гастроинтестинальных реакций служат прием протионамида и ПАСК, женский пол, сопутствующая патология ЖКТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепакхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008.
2. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.
3. Мордык А. В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет, и факторы, влияющие на их развитие // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 44-48.
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
5. Beydoun M. A., Canas J. A., Beydoun H. A. et al. Serum antioxidant concentrations and metabolic syndrome are associated among U.S. adolescents in recent national surveys // J. Nutr. – 2012. – Vol. 142, № 9. – P. 1693-1704.
6. Bidell M. R., Lodise T. P. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk? // Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 679-693.
7. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (дата обращения: 09.07.2013)
8. Ford E. S., Choi H. K. Associations between concentrations of uric acid with concentrations of vitamin A and beta-carotene among adults in the United States // Nutr. Res. – 2013. – Vol. 33. – №12. – P. 995-1002.

REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Lekarstva: neblagopriyanye pobochnye efekty i kontrol bezopasnosti*. [Drugs: adverse reactions and safety control]. 2nd ed., Moscow, EKSMO Publ., 2008.
2. Mishin M.Yu, *Medikamentoznye oslozheniya kombinirovannoy khimioterapii tuberkuleza legkikh*. [Drug-associated complication of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis]. Moscow, OOO Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Publ., 2007, 248 p.
3. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. Frequency of adverse reactions to tuberculosis drugs in new respiratory tuberculosis patients older than 18 years and factors influencing on their development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 2, pp. 44-48. (In Russ.)
4. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
5. Beydoun M.A., Canas J.A., Beydoun H.A. et al. Serum antioxidant concentrations and metabolic syndrome are associated among U.S. adolescents in recent national surveys. *J. Nutr.*, 2012, vol. 142, no. 9, pp. 1693-1704.
6. Bidell M.R., Lodise T.P. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk? *Pharmacotherapy*, 2016, vol. 36, no. 6, pp. 679-693.
7. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (Accesses as of 09.07.2013)
8. Ford E.S., Choi H.K. Associations between concentrations of uric acid with concentrations of vitamin A and beta-carotene among adults in the United States. *Nutr. Res.*, 2013, vol. 33, no. 12, pp. 995-1002.

9. Javadi M. R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2007. – Vol. 16, № 10. – P. 1104-1110.
10. Kumar A. K., Gurumurthy P. Disposition of uric acid upon administration of ofloxacin alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs // *Indian J. Exp. Biol.* – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 323-325.
11. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin // *Kekkaku.* – 2003. – Vol. 78, № 4. – P. 339-346.
12. Preventing and minimizing risks associated with antituberculosis medicines to improve patient safety. Management Sciences for Health, Arlington, 2013. URL: <http://siapsprogram.org/wp-content/uploads/2014/02/14-033-Min-Risk-Anti-TB-Meds-final.pdf>. (дата обращения: 18.10.2016)
13. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // *J. Clin. and Experimental Hepatology.* – 2012. – Vol 3, № 1. – P. 37-49.
14. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 8. – P. 935-952.
15. Shakya R., Rao B., Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38, № 6. – P. 1074-1079.
16. Singla R., Sharma S. K., Mohan A. et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity // *Indian J. Med. Res.* – 2010. – Vol. 132. – P. 81-86.
17. Vieira D. E., Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil // *J. Bras. Pneumol.* – 2008. – Vol. 34. – № 12. – P. 1049-1055.
18. Zaverucha-do-Valle C., Monteiro S. P., El-Jaick K. B. et al. The role of cigarette smoking and liver enzymes polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Brazilian patients // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2014. – Vol. 94, № 3. – P. 299-305.
9. Javadi M.R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2007, vol. 16, no. 10, pp. 1104-1110.
10. Kumar A.K., Gurumurthy P. Disposition of uric acid upon administration of ofloxacin alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs. *Indian J. Exp. Biol.*, 2004, vol. 42, no. 3, pp. 323-325.
11. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin. *Kekkaku*, 2003, vol. 78, no. 4, pp. 339-346.
12. Preventing and minimizing risks associated with antituberculosis medicines to improve patient safety. Management Sciences for Health, Arlington, 2013. URL: <http://siapsprogram.org/wp-content/uploads/2014/02/14-033-Min-Risk-Anti-TB-Meds-final.pdf>. (Accessed as of 18.10.2016)
13. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J. Clin. and Experimental Hepatology*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 37-49.
14. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, vol. 174, no. 8, pp. 935-952.
15. Shakya R., Rao B., Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann. Pharmacother.*, 2004, vol. 38, no. 6, pp. 1074-1079.
16. Singla R., Sharma S.K., Mohan A. et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J. Med. Res.*, 2010, vol. 132, pp. 81-86.
17. Vieira D.E., Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J. Bras. Pneumol.*, 2008, vol. 34, no. 12, pp. 1049-1055.
18. Zaverucha-do-Valle C., Monteiro S.P., El-Jaick K.B. et al. The role of cigarette smoking and liver enzymes polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2014, vol. 94, no. 3, pp. 299-305.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Иванова Диана Александровна

кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела.
Тел./факс: 8 (499) 269-14-10, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Борисов Сергей Евгеньевич

заместитель директора по научно-клинической работе.
Тел./факс: 8 (499) 268-00-05, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: sebarsik@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific
Practical Center of Tuberculosis Control,
Health Department of Moscow,
10, Stronymka St., Moscow, 107014

Diana A. Ivanova

Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher of Research Clinical Department.
Phone/Fax: +7 (499) 269-14-10; +7 (495) 964-86-37.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Sergey E. Borisov

Deputy Director for Research and Clinical Activities.
Phone/Fax: 8 (499) 268-00-05, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Поступила 30.04.2017

Submitted as of 30.04.2017

ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СТАЦИОНАРА

Л. В. ПУЗЫРЕВА¹, А. В. МОРДЫК¹, С. А. РУДЕНКО², Н. Н. РУСАНОВА², В. В. АНТРОПОВА², А. А. ПУГАЧЕВ²

¹Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Омск, Россия

²Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, г. Омск, Россия

Проведен анализ 591 случая летального исхода у пациентов противотуберкулезного диспансера в зависимости от гендерной принадлежности и ВИЧ-инфекции, доля пациентов с сочетанием ВИЧ/туберкулез составила 38,4%, с абсолютным преобладанием мужчин среди умерших (82,2%). Выявлено, что у лиц, умерших от ВИЧ-инфекции, чаще регистрировался диссеминированный и милиарный туберкулез, а у пациентов без ВИЧ-инфекции – фиброзно-кавернозный и инфильтративный туберкулез. При этом влияния гендерных различий на формирование форм легочного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией не выявлено, а у пациентов без ВИЧ-инфекции женского пола достоверно чаще причиной смерти выступал инфильтративный туберкулез. Генерализация туберкулеза достоверно чаще развивалась у пациентов с ВИЧ-инфекцией, у лиц мужского пола варианты поражения были более тяжелыми с большей частотой менингоэнцефалитов. У лиц с коинфекцией причиной смерти являлось прогрессирование заболевания на фоне отсутствия антиретровирусной терапии в подавляющем большинстве случаев независимо от гендерной принадлежности.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция, летальный исход, генерализованный туберкулез, гендерные различия

Для цитирования: Пузырева Л. В., Мордык А. В., Руденко С. А., Русанова Н. Н., Антропова В. В., Пугачев А. А. Влияние ВИЧ-инфекции и гендерных различий на формирование летальности пациентов противотуберкулезного стационара // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 30-35. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-30-35

IMPACT OF HIV INFECTION AND GENDER ON THE MORTALITY IN THE PATIENTS OF TUBERCULOSIS IN-PATIENT UNIT

L. V. PUZYREVA¹, A. V. MORDYK¹, S. A. RUDENKO², N. N. RUSANOVA², V. V. ANTROPOVA², A. A. PUGACHEV²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical TB Dispensary no. 4, Omsk, Russia

591 lethal cases among patients of TB dispensary were analyzed with relevance to gender and HIV status; the part of patients with TB/HIV co-infection made 38.4% with absolute prevalence of men among those died (82.2%). It has been found out that those died due to HIV infection suffered mostly from disseminated and miliary tuberculosis and HIV negative patients had fibrous cavernous and infiltrate tuberculosis. No impact of gender on the form of pulmonary tuberculosis was detected in HIV positive patients, and infiltrate form of tuberculosis was confidently the most common cause of death in female HIV negative patients. Generalized tuberculosis confidently developed more often in HIV positive patients, male patients had more severe lesions with the higher frequency of meningocephalites. The cause of death in those with TB/HIV infection was the progressing disease with no antiretroviral therapy in the majority of cases regardless of gender.

Key words: tuberculosis, HIV infection, co-infection, lethal outcome, generalized tuberculosis, gender variances

For citations: Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A., Rusanova N.N., Antropova V.V., Pugachev A.A. Impact of HIV infection and gender on the mortality in the patients of tuberculosis in-patient unit. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 30-35. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-30-35

В Сибирском федеральном округе (СФО) и в Омской области заболеваемость ВИЧ-инфекцией в округе за 5 лет увеличилась более чем на 50,0% [3] и на 168,9% в области [6].

Пациенты с иммунодефицитом, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, высоковосприимчивы к туберкулезу, поэтому число пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) довольно велико. Так, в СФО по итогам 2014 г. их было 15 520 человек [2], а в Омской области – 3 296, при этом заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 16,1 на 100 тыс. населения [8]. Известно, что определенная доля пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом возвращается из мест

лишения свободы, что также усугубляет сложившуюся ситуацию [7].

Прогрессирование туберкулеза является одной из основных причин летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией [4, 9, 10, 11], чаще это связано с поздней диагностикой туберкулеза, выраженностью иммунодефицита [1, 11], отсутствием своевременного лечения антиретровирусными препаратами [11] и мотивации к обследованию и наблюдению в специализированных учреждениях [10].

Цель: провести анализ причин летальных исходов пациентов противотуберкулезного диспансера с учетом наличия ВИЧ-инфекции и гендерных различий для разработки адекватных мероприятий по снижению летальности.

Материалы и методы

В Омской области все пациенты с ВИЧ-инфекцией, заболевшие туберкулезом, проходят стационарное лечение на базе Казенного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (КУЗОО «КПТД № 4»). Для исследования использована аналитическая база КУЗОО «КПТД № 4» за период с 2012 по 2015 г. В работе приведены отчетные данные только по случаям летальных исходов, которые собирались по формальным разделам в начале следующего за отчетным годом. Эти материалы формировались из локальных отчетов подразделений без анализа или аудита амбулаторных карт. В этой связи они характеризуют общие закономерности в сравнении по годам, не отражая ряд важных деталей. Всего был проанализирован 591 случай летального исхода.

Наименьшее число летальных исходов ($n = 121$) зарегистрировано в 2012 г., в дальнейшем наблюдалось ежегодное увеличение летальных исходов, в 2013 г. их число составило 131, в 2014 г. – 155, в 2015 г. – 184. Таким образом, в 2015 г. по сравнению с 2012 г. число летальных исходов увеличилось на 52,0%.

Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я – мужчины с ТБ/ВИЧ-и ($n = 188$), 2-я – женщины с ТБ/ВИЧ-и ($n = 39$), 3-я – мужчины с изолированным туберкулезом ($n = 298$), 4-я – женщины с изолированным туберкулезом ($n = 66$).

Полученные данные обработаны с помощью программного средства Statistica 6. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия χ^2 -квadrat Пирсона и критерия Краскела – Уоллиса (H); Me – медиана. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По возрастному критерию в группах исследования были получены следующие данные: в 1-й группе Me возраста составила 38 лет (интервал 32,9-41,8 года), во 2-й группе – 34,3 года (интервал 29,0-38,2 года), в 3-й группе Me – 48,2 года, в 4-й группе – 49,8 года (интервал 38,2-64,3 года) с максимальным возрастом 91,8 года ($H = 114,677$; $p = 0,000$) (рис.).

В 1-й группе у 178/188 (94,7%) и во 2-й группе у 34/39 (87,2%) диагностирована ВИЧ-инфекция 4А-4В стадий, прогрессирование на фоне отсутствия антиретровирусной терапии (АРВТ) с развитием вторичных заболеваний. Различия между 1-й и 2-й группами статистически не достоверны ($\chi^2 = 2,95$; $p = 0,08$).

Туберкулез органов дыхания в 1-й и 2-й группах умерших пациентов был в 95,2% (179) и в

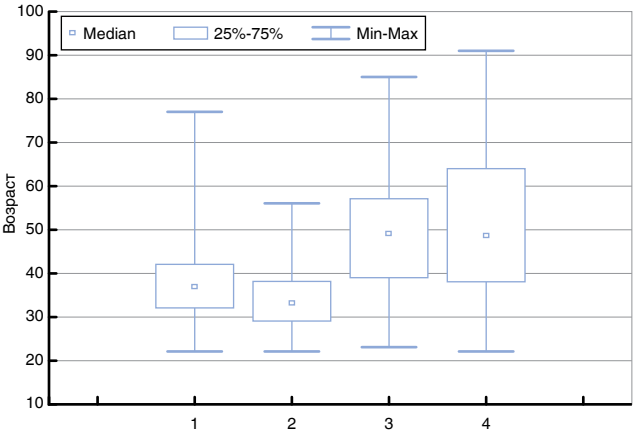


Рис. Возраст умерших пациентов в группах исследования

Fig. Age of those died in the investigated groups

92,3% (36) случаев соответственно, в группах 3 и 4 – в 94,0% (280) и в 95,5% (63) случаев соответственно ($p > 0,05$). Анализ клинических форм туберкулеза органов дыхания в группах исследования представлен в табл. 1. Диссеминированный и милиарный туберкулез чаще встречался у пациентов 1-й и 2-й групп, при этом милиарное поражение чаще регистрировалось у женщин ($p = 0,000$). У пациентов без ВИЧ-инфекции 3-й и 4-й группы в большинстве случаев причиной смерти был фиброзно-кавернозный туберкулез ($p = 0,000$), с максимальной частотой у мужчин (3-я группа; 66,8%). Инфильтративный туберкулез легких чаще, чем в других группах, регистрировался в 4-й группе (ВИЧ-негативные женщины) – 30,2% ($p = 0,000$).

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у умерших пациентов в группах исследования, абс. (%)

Table 1. Clinical forms of respiratory tuberculosis among those died in the investigated groups, abs. (%)

Клиническая форма	1-я группа (n = 188)	2-я группа (n = 39)	3-я группа (n = 298)	4-я группа (n = 66)	χ^2	p
ВГЛУ	0	0	1 (0,4%)	1 (1,6%)	3,42	0,324
Инфильтративная	32 (17,9%)	7 (19,4%)	27 (9,6%)	19 (30,2%)	19,44	0,000
Туберкулема	0	0	1 (0,4%)	1 (1,6%)	3,48	0,324
Диссеминированная	64 (35,8%)	12 (33,3%)	27 (9,6%)	4 (6,3%)	59,32	0,000
Милиарная	12 (6,7%)	5 (13,9%)	4 (1,4%)	0	20,27	0,000
Фиброзно-кавернозная	44 (24,6%)	8 (22,2%)	187 (66,8%)	29 (46,0%)	82,70	0,000
Казеозная пневмония	25 (14,0%)	4 (11,1%)	22 (7,9%)	9 (14,3%)	5,416	0,144
Цирротическая	2 (1,1%)	0	10 (3,6%)	0	5,681	0,128
Эмпиема плевры	0	0	1 (0,4%)	0	0,983	0,805
Всего:	179 (100,0%)	36 (100,0%)	280 (100,0%)	63 (100,0%)		

Распад легочной ткани в 1-й группе наблюдался у 105 (55,9%) пациентов, во 2-й группе – у 19 (48,7%), в 3-й – у 249 (83,6%), в 4-й – у 53 (80,3%) ($\chi^2 = 56,90$; $p = 0,000$). Формирование классических форм туберкулеза (инфильтративного, фиброзно-кавернозного) у ВИЧ-негативных пациентов способствует большей частоте распада легочной ткани [5]. Для поздних стадий ВИЧ-инфекции характерно отсутствие развития классических тканевых реакций специфического воспаления, что способствует формированию диссеминированных и даже субмилиарных процессов, не сопровождающихся распадом.

Бактериовыделение в 1-й группе встречалось в 78,2% (147), во 2-й – в 74,4% (29) случаев. Среди пациентов с изолированным туберкулезом 3-й и 4-й групп бактериовыделение на момент летального исхода было зарегистрировано у 80,9% (241) мужчин и у 77,3% (51) женщин ($\chi^2 = 0,51$; $p = 0,757$).

Изолированное внелегочное специфическое поражение (без поражения органов дыхания) было выявлено в 4,8% (9) случаев в 1-й группе и в 7,7% (3) случаев – во 2-й группе. В 3-й и 4-й группах внелегочный туберкулез был подтвержден в 6,0% (18) и 4,5% (3) случаев соответственно. Наиболее часто встречался туберкулез центральной нервной системы (менингиты и менингоэнцефалиты) в 1, 2 и 4-й группах. В 3-й группе в 5 (1,6%) случаях был туберкулезный спондилит, в 13 (4,36%) – туберкулезный менингит и менингоэнцефалит.

Часто причиной смерти пациентов в исследованных группах служила генерализация туберкулеза, проявлявшаяся сочетанием поражения органов дыхания и других органов (что и было отражено в диагнозе). В 1-й группе генерализованный туберкулез развился у 33,5% больных, во 2-й группе – у 25,6%. В группах 3 и 4 генерализация туберкулеза отмечалась гораздо реже, у 5,7% мужчин и у 7,6% женщин ($\chi^2 = 72,3$; $p = 0,000$) (табл. 2). Туберкулез ЦНС с преимущественным поражением мягких мозговых оболочек среди пациентов 1-й и 2-й групп был выявлен у 41,9% мужчин и у 80,0% женщин ($p = 0,000$). У мужчин с ТБ/ВИЧ-и (1-я группа) в 56,5% случаев встречался туберкулезный менингоэнцефалит ($p = 0,000$), в одном случае – менингомиелит ($p = 0,5$). Более частое развитие генерализованного туберкулеза у пациентов мужского пола с ВИЧ-инфекцией служит отражением сохраняющихся в регионе тенденций – преимущественное развитие туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, потребляющих внутривенные наркотики, мало приверженных к диспансерному наблюдению и АРВТ.

Проанализированы сроки пребывания умерших пациентов в стационаре в зависимости от гендерной принадлежности и наличия ВИЧ-инфекции. Мужчины с ТБ/ВИЧ-и (1-я группа) находились в стационаре по Мс 63,3 койко-дня, женщины с ТБ/ВИЧ-и – 32 койко-дня. Мужчины из 3-й группы в стационаре находились по Мс 77, а женщины из

Таблица 2. Варианты генерализованного туберкулеза у умерших пациентов в группах исследования, абс. (%)

Table 2. Variants of generalized tuberculosis among those died in the investigated groups, abs. (%)

Варианты поражения	1-я группа (n = 188)	2-я группа (n = 39)	3-я группа (n = 298)	4-я группа (n = 66)	χ^2	p
Генерализованный туберкулез	63 (33,5%)	10 (25,6%)	17 (5,7%)	5 (7,5%)	72,3	0,000
1. Поражение ЦНС	62 (33,0%)	10 (25,6%)	11 (3,7%)	3 (4,5%)	90,89	0,000
Из них: менингит	26 (41,9%)	8 (80,0%)	6 (54,5%)	0	42,01	0,000
Из них: менингоэнцефалит	35 (56,5%)	2 (20,0%)	5 (45,4%)	3 (100,0%)	49,12	0,000
Из них: менингомиелит	1 (1,6%)	0	0	0	2,143	0,543
2. Спондилит	1 (0,5%)	0	5 (1,7%)	1 (1,5%)	0,996	0,802
3. Мочеполовой туберкулез	0	0	1 (0,3%)	1 (1,5%)	3,474	0,324

4-й группы – 51,4 койко-дня ($H = 10,75$; $p = 0,013$). Следовательно, у пациентов с ТБ/ВИЧ-и сроки пребывания в стационаре гораздо короче, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, что свидетельствует о быстром прогрессировании специфического процесса на фоне иммунодефицита, приводит к летальному исходу.

В некоторых случаях причиной смерти пациентов противотуберкулезного диспансера явились иные заболевания (не туберкулез и не ВИЧ-инфекция): в группе пациентов с ТБ/ВИЧ-и у 8,5% (16) мужчин (1-я группа) и у 7,7% (3) женщин (2-я группа), среди ВИЧ-негативных пациентов у 18,1% (54) мужчин (3-я группа) и у 13,6% (9) женщин (4-я группа) ($\chi^2 = 10,27$; $p = 0,046$) (табл. 3). В 1-й группе в 43,8% случаев смерть наступила от заболеваний печени (хронические и токсические гепатиты, цирроз печени), у 31,3% – от прогрессирования пневмоний различных этиологий (пневмоцистная, цитомегаловирусная, бактериальная – *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Клинические проявления пневмоний и туберкулеза имеют сходные симптомы, при этом при обнаружении кислотоустойчивых микобактерий или ДНК микобактерий туберкулеза в диагностическом материале теряется бдительность и поиск этиологического агента зачастую прекращается, что в итоге влияет на развитие летального исхода. В двух случаях смерть наступила от отека головного мозга в связи с поражением его *Toxoplasma gondii*, два больных умерло от прогрессирования лимфомы Беркитта. Во 2-й группе причиной смерти в трех случаях явились хронический вирусный гепатит, рак легкого и токсоплазмозный менингоэнцефалит.

Среди мужчин 3-й группы в 40,7% случаев причиной смерти послужили различные злокачественные

Таблица 3. Иные причины смерти (кроме туберкулеза и ВИЧ-инфекции) у умерших пациентов в группах исследования, абс. (%)

Table 3. Variants of generalized tuberculosis among those died in the investigated groups, abs. (%)

Причины смерти	1-я группа (n = 188)	2-я группа (n = 39)	3-я группа (n = 298)	4-я группа (n = 66)	χ^2	p
Заболевания печени	7 (43,8%)	1 (33,3%)	7 (13,0%)	2 (22,2%)	0,79	0,674
Пневмонии	5 (31,3%)	0	0	0	0,926	0,832
ХОБЛ	0	0	4 (7,4%)	1 (11,1%)	2,731	0,577
Заболевания сердца	0	0	14 (26,0%)	2 (22,2%)	5,143	0,166
ЯБЖ и ДПК	0	0	2 (3,7%)	0	0,992	0,943
ОНМК	0	0	5 (9,3%)	2 (22,2%)	1,276	0,949
Токсоплазмоз ЦНС	2 (12,5%)	1 (33,3%)	0	0	2,433	0,549
ЗНО	2 (12,5%)	1 (33,3%)	22 (40,7%)	2 (22,2%)	11,42	0,018
Всего:	16 (8,5%)	3 (7,7%)	54 (18,1%)	9 (13,6%)	10,27	0,046

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБЖ и ДПК – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЦНС – центральная нервная система, ЗНО – злокачественные новообразования

новообразования (рак легких, пищевода, щитовидной железы, желудка, слюнной железы, хондросаркома и др.), в 26,0% – заболевания сердца (острый и повторный инфаркт миокарда, хроническая ишемическая болезнь сердца), в 13,0% – заболевания печени. В 4-й группе среди причин смерти были заболевания печени, сердца, острые нарушения мозгового кровообращения, онкологические процессы (рак яичника и рак легкого). Следовательно, у пациентов с ТБ/ВИЧ-и иной причиной смерти чаще являлись различные оппортунистические инфекции и вторичные заболевания, среди больных туберкулезом – соматическая и онкологическая патология.

Заключение

В течение 4-летнего периода наблюдения в противотуберкулезном диспансере, оказывающем помощь больным туберкулезом, включая лиц с ВИЧ-инфекцией, число летальных исходов увеличилось на 52% при снижении числа больных, умерших от туберкулеза, при увеличении доли больных, умерших от ВИЧ-инфекции. Подавляющее большинство умерших были лицами мужского пола независимо от наличия ВИЧ-статуса. Возраст умерших с ТБ/ВИЧ-и был меньше, чем у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

У пациентов, умерших в противотуберкулезном диспансере, в подавляющем большинстве случаев имел место туберкулез органов дыхания, вне зависимости от ВИЧ-статуса и гендерной принадлежности. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в противотуберкулезном диспансере, чаще диагностирован диссеминированный туберкулез, с большей частотой милиарной диссеминации у женщин. У пациентов без ВИЧ-инфекции основной причиной смерти был фиброзно-кавернозный туберкулез. Доля мужчин среди умерших от фиброзно-кавернозного туберкулеза преобладала. Практически у каждой третьей умершей от туберкулеза женщины регистрировался инфильтративный туберкулез легких. Распад легочной ткани и бактериовыделение чаще встречались у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-негативным статусом.

Генерализованный туберкулез явился причиной смерти у каждого третьего пациента с ТБ/ВИЧ-и с преимущественным поражением одновременно легких и ЦНС. У мужчин с ТБ/ВИЧ-и чаще встречались туберкулезные менингоэнцефалиты и менингомиелиты, у женщин – туберкулезные менингиты.

Длительность пребывания в стационаре у пациентов с ТБ/ВИЧ-и оказалась гораздо меньшей по сравнению с пациентами с ТБ ВИЧ-негативными. Вместе с тем продолжительность госпитализации умерших в ПТД женщин независимо от наличия ВИЧ-инфекции была меньше, чем у мужчин.

В настоящее время в противотуберкулезной службе наблюдается ежегодное увеличение пациентов с ВИЧ-инфекцией, что требует коренных изменений не только в структуре самой службы, но и в работе врачей-фтизиатров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гавриленко В. В., Кочкин А. В., Филиппова Т. П. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания // Сиб. мед. журнал. – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 191-192.
2. Довгополук Е. С., Левахина Л. И., Пузырева Л. В., Мордык А. В., Тюментцев А. Т., Сафонов А. Д. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 г. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 89-93.
3. Довгополук Е. С., Пузырева Л. В., Сафонов А. Д., Мордык А. В., Тюментцев А. Т., Левахина Л. И. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 г. // ЖМЭИ. – 2016. – № 2. – С. 37-41.
4. Ермак Т. Н., Кравченко А. В., Шахгильдян В. И., Канестри В. Г., Ладная Н. Н., Юрин О. Г. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 19-22.
5. Зюзю Ю. Р., Зимина В. Н., Батыров Ф. А., Кравченко А. В., Васильева И. А. Причины летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 158-159.
6. Мордык А. В., Пузырёва Л. В., Ситникова С. В., Иванова О. Г. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекции на территории Омской области за период с 2008 по 2012 гг. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106-110.
7. Нечаева О. Б., Одинцов В. Е. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы России // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 36-41.
8. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2016. – 92 с.
9. Пузырева Л. В., Сафонов А. Д., Назарова О. И., Антипова Т. В., Фурсевич Л. Н., Зеленев А. В., Мусин М. А., Балабохина М. В., Вербанов А. В. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в Омской области в 2012-2015 годах // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 59-64.
10. Фролова О. П., Шукина И. В., Новоселова О. А. Проблема социально значимых инфекций в Российской Федерации: туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 804-805.
11. Lot F, Pinget R, Cazein F, Pillonel J, Leclerc M., Haguy H., Benyelle L., Couturier S. Frequency and risk factors for tuberculosis as an AIDS-defining illness, in France // Bull. Épidémiol. Hebdomadaire. – 2009. – № 12-13. – С. 110-113.
1. Gavrilenko V.V., Kochkin A.V., Filippova T.P. Factors providing impact on mortality in those suffering from HIV-associated respiratory tuberculosis. *Sib. Med. Journal*, 2011, vol. 105, no. 6, pp. 191-192. (In Russ.)
2. Dovgopolyuk E.S., Levakhina L.I., Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Tyumentsev A.T., Safonov A.D. Prevalence and outcomes of TB and HIV co-infection in Siberian Federal District from 2010 to 2014. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 89-93. (In Russ.)
3. Dovgopolyuk E.S., Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V., Tyumentsev A.T., Levakhina L.I. HIV infection epidemic in Siberian Federal District in 2014. *JMEI*, 2016, no. 2, pp. 37-41. (In Russ.)
4. Ermak T.N., Kravchenko A.V., Shakhgildyan V.I., Kanestri V.G., Ladnaya N.N., Yurin O.G. Analysis of causes of death in HIV patients in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2010, no. 3, pp. 19-22. (In Russ.)
5. Zyuzya Yu.R., Zimina V.N., Batyrov F.A., Kravchenko A.V., Vasilieva I.A. Causes of lethal outcomes in new tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 158-159. (In Russ.)
6. Mordyk A.V., Puzyryova L.V., Sitnikova S.V., Ivanova O.G. Tuberculosis with concurrent HIV-infection in Omsk Region from 2008 to 2012. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 106-110. (In Russ.)
7. Nechaeva O.B., Odintsov V.E. Epidemic situation of tuberculosis and HIV-infection in the Russian penitentiary system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 3, pp. 36-41. (In Russ.)
8. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU Publ., 2016, 92 p.
9. Puzyreva L.V., Safonov A.D., Nazarova O.I., Antipova T.V., Fursevich L.N., Zelenov A.V., Musin M.A., Balabokhina M.V., Verbanov A.V. Main clinical causes of lethal outcomes in HIV infected patients in Omsk Region in 2012-2015. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 59-64. (In Russ.)
10. Frolova O.P., Schukina I.V., Novoselova O.A. The problem of socially important infection in the Russian Federation: tuberculosis and HIV infection. *Zdorovye – Osnova Chelovecheskogo Potentsiala: Problemy i Puti ikh Resheniya*, 2012, vol. 7, no. 2, pp. 804-805. (In Russ.)
11. Lot F, Pinget R, Cazein F, Pillonel J, Leclerc M., Haguy H., Benyelle L., Couturier S. Frequency and risk factors for tuberculosis as an AIDS-defining illness, in France. *Bull. Épidémiol. Hebdomadaire*, 2009, no. 12-13, pp. 110-113.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Omsk State Medical University,
12, Lenina St.,
Omsk, 644043

Пузырева Лариса Владимировна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры инфекционных болезней.
Тел.: 8 (3812) 40-45-20.
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Larisa V. Puzyreva

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Infections Diseases Department.
Phone: +7 (3812) 40-45-20.
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Мордык Анна Владимировна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии.
Тел.: 8 (3812) 65-30-15.
E-mail: amordik@mail.ru

Anna V. Mordyk

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of
Phthysiology and Phthisiosurgery Department.
Phone: +7 (3812) 65-30-15.
E-mail: amordik@mail.ru

КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»,
644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8А.
Тел.: 8 (3812) 40-45-20.

Clinical TB Dispensary no. 4,
8A, Khimikov St., Omsk, 644050
Phone: +7 (3812) 40-45-20.

Руденко Сергей Александрович

кандидат медицинских наук, главный врач.

E-mail: ptd-4_mail@minzdrav.omskportal.ru

Русанова Наталья Николаевна

заведующая отделением для больных туберкулезом
органов дыхания № 4.

Антропова Виктория Валерьевна

заведующая отделением для больных туберкулезом
органов дыхания № 4.

E-mail: viktoriya-antrop@mail.ru

Пугачев Александр Александрович

кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим
отделением.

Sergey A. Rudenko

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.

E-mail: ptd-4_mail@minzdrav.omskportal.ru

Natalya N. Rusanova

Head of Respiratory Tuberculosis
Department no. 4

Viktoria V. Antropova

Head of Respiratory Tuberculosis
Department no. 4

E-mail: viktoriya-antrop@mail.ru

Alexander A. Pugachev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Surgery Department.

Поступила 13.01.2017

Submitted as of 13.01.2017

ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}, Л. Н. ГЕРАСИМОВ^{1,3}

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

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

³Туберкулезная больница им. А. Е. Рабухина, Московская область, Россия

Обследовано 238 больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Возраст пациентов колебался от 24 до 57 лет. Мужчин было 189 (79,4%), женщин – 49 (20,6%). Количество CD4-лимфоцитов у обследованных больных колебалось от 0 до $1,216 \times 10^9/\text{л}$. Выраженность системного воспалительного ответа (СВО) оценивали по показателям реактантов острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), гаптоглобина (ГГ) и фибриногена (Ф). Установлено, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдалось достоверное повышение уровня СРБ, α_1 -АТ и ГГ, что свидетельствовало о наличии системного воспалительного ответа. Вместе с тем повышение содержания Ф не было характерным для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Сравнительный анализ показал, что выраженность системного воспалительного ответа нарастает параллельно с выраженностью иммунного дефицита, о чем свидетельствовал рост уровня реактантов острой фазы параллельно со снижением количества CD4-клеток. Наиболее информативными маркерами выраженности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией явились СРБ и α_1 -АТ.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, белки острой фазы, системный воспалительный ответ

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 36-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-36-40

THE INTENSITY OF SYSTEMIC INFLAMMATION RESPONSE IN THOSE SUFFERING FROM HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

R. YU. ABDULLAEV¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,2}, L. N. GERASIMOV^{1,3}

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³A. E. Rabukhin TB Hospital, Moscow Region, Russia

238 tuberculosis cases with concurrent HIV infection were examined. The age of patients varied from 24 to 57 years old. Men made 189 (79.4%), and women 49 (20.6%). The CD4 count in the examined patients varied from 0 to $1.216 \times 10^9/\text{L}$. The intensity of systematic inflammatory response was evaluated as per the rates of acute phase reactants: C-reactive protein (CRP), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), haptoglobin (HG) and fibrinogen (F). It was found out that tuberculosis patients with concurrent HIV infection demonstrated confidently increased levels of C-reactive protein, α_1 -antitrypsin, and haptoglobin, which was the evidence of systemic inflammatory response. However, the increase of fibrinogen level was not typical of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. The comparative analysis proved that the intensity of systemic inflammatory response was increasing simultaneously with the severity of the immune deficiency, and the growth of acute phase reactants' level with a parallel reduction of CD4 count was the evidence of the above. C-reactive protein and α_1 -antitrypsin were the most informative markers of systemic inflammatory response intensity in tuberculosis patients with concurrent HIV infection.

Key words: tuberculosis, HIV infection, acute phase proteins, systemic inflammatory response

For citations: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Gerasimov L.N. The intensity of systemic inflammation response in those suffering from HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 36-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-36-40

Последние годы как в мире, так и в Российской Федерации (РФ) отмечается неуклонный рост числа пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и). По данным Всемирной организации здравоохранения, если в 2012 г. в мире было зарегистрировано 1,1 млн новых случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ-позитивных лиц, то в 2015 г. число таких больных выросло до 1,2 млн. Умерли от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в 2012 г. 320 000 человек, а в 2015 г. их число достигло 400 000 человек [12].

В РФ начиная с 2005 г. регистрируют неуклонный рост числа больных ВИЧ-инфекцией. По срав-

нению с 2005 в 2015 г. число больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, возросло с 1,8 до 15,2% всех лиц с ВИЧ-позитивным статусом [7].

В течении и исходах туберкулезного процесса, помимо бактериального фактора, важная роль принадлежит реактивности организма больного, который представляет собой способность отвечать на воздействие повреждающего агента комплексом защитных и компенсаторных реакций. Одной из таких реакций является системный воспалительный ответ (СВО). Ключевыми компонентами СВО являются синтез и высвобождение в кровь комплекса белков, получивших название реактантов острой фазы

(РОФ) и обладающих многообразными защитными функциями [2, 10]. Большинство этих белков синтезируются в печени под влиянием цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) [8, 11].

Ранее установлено, что туберкулез легких у ВИЧ-отрицательных больных сопровождается развитием СВО, который проявляется значительным ростом концентрации в крови острофазных белков [3].

Изучение принципиальных особенностей СВО у больных ТБ/ВИЧ-и, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности, представляет большой интерес, поскольку понимание закономерностей течения воспалительных процессов позволит выбрать аргументированную тактику лечения. Комплексное изучение проявлений СВО у больных ТБ/ВИЧ-и во взаимосвязи с выраженностью иммунодефицита до сих пор не проводилось.

Цель исследования: изучение выраженности СВО по показателям РОФ у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Обследовано 238 больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Возраст пациентов колебался от 24 до 57 лет. Мужчин было 189 (79,4%), женщин – 49 (20,6%). Туберкулез был выявлен впервые у 32 (13,4%) больных, лечились ранее – 206 (86,6%). Инфильтративный туберкулез легких имел место у 48 (20,2%), диссеминированный туберкулез легких – у 134 (56,3%), туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 23 (9,7%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких – у 18 (7,5%) и генерализованный туберкулез – у 15 (6,3%) пациентов. Бактериовыделение по методам люминесцентной микроскопии и посева выявлялось у 67 (28,2%) пациентов. Распад в легочной ткани диагностировался у 38 (16,0%) пациентов. Количество CD4-лимфоцитов у обследованных больных колебалось от 0 до $1,216 \times 10^9$ /л. При этом у 99 (41,6%) больных число CD4-лимфоцитов составило более $0,5 \times 10^9$ /л, у 16 (6,7%) – $0,35-0,5 \times 10^9$ /л, у 35 (14,7%) – $0,2-0,35 \times 10^9$ /л, у 59 (24,8%) – $0,2-0,05 \times 10^9$ /л и у 29 (12,2%) – менее $0,05 \times 10^9$ /л.

Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ), α_1 -антитрисина (α_1 -АТ), гаптоглобина (ГГ) и фибриногена (Ф). Уровень всех белков острой фазы определяли с помощью имунотурбидиметрического метода. Также изучали показатели общего анализа крови (количество лейкоцитов и СОЭ). Контрольную группу для определения колебания нормальных величин α_1 -АТ и ГГ составили 49 здоровых добровольцев. Исследовали сыворотку/плазму крови при поступлении больных в клинику.

Исследования проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Же-

невской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей осуществляли путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Частота различных отклонений в показателях РОФ и общего анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Частота различных отклонений в показателях РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Table 1. Frequency of various deviations in acute phase reactants and the clinical blood test in tuberculosis patients with concurrent HIV infection

№ п/п	Показатели	Характер отклонений, n = 238		
		норма, %	снижение, %	повышение, %
1	СРБ	20,2	–	79,8
2	α_1 -АТ	8,0	–	92,0
3	ГГ	31,5	1,3	67,2
4	Ф	73,1	1,7	25,2
5	Лейкоцитоз	64,3	16,0	19,7
6	СОЭ	54,6	–	45,4

Анализ начали с СРБ, поскольку он считается сигнальным белком СВО, стоящим у истоков формирования и обеспечения самого воспалительного процесса [6]. Суть действия СРБ при этом сводится к опсонизирующему эффекту за счет комплексования его с эндогенными и экзогенными патогенами [4]. Как видно из приведенных данных, уровень СРБ был повышен у 190/238 (79,8%) больных ТБ/ВИЧ-и. При этом у 17 (7,1%) пациентов уровень СРБ находился в субклиническом интервале (от 4 до 10 мг/л). По данным В. Н. Титова (2004), такое повышение уровня СРБ отражает гуморальную фазу асептического воспаления, предшествующую фагоцитозу эндогенных патогенов (денатурированных белков, разрушающихся клеток). Вместе с тем у подавляющего большинства пациентов (173/238-72,7%) уровень СРБ превышал 10 мг/л. Такой уровень СРБ обеспечивает связывание эк-

зогенных патогенов (бактериальных токсинов, микробных тел и т. д.) [4-6].

Уровень α_1 -АТ был повышен у 219/238 (92,0%) пациентов. α_1 -АТ является универсальным ингибитором всех сериновых протеиназ, прежде всего нейтрофильной эластазы, которая высвобождается активированными нейтрофилами и обладает высоким разрушительным потенциалом по отношению к белковым структурам в окружающей среде [9]. Увеличенное поступление в циркуляцию α_1 -АТ свидетельствовало о наличии выраженной протеолитической агрессии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и было исключительно защитной реакцией.

Содержание ГГ, который является полифункциональным белком, обладающим высоким сродством к ионам железа, было повышено у 160/238 (67,2%) пациентов (табл. 1). ГГ, отнимая железо у размножающихся в организме микобактерий, оказывает бактериостатический эффект. ГГ также участвует в процессе эндогенной антиоксидантной защиты, выводя железо из процессов свободнорадикального окисления [2]. Нарастание уровня ГГ свидетельствовало о тяжести исходного патологического процесса. Вместе с тем у 3 (1,3%) больных уровень ГГ оказался сниженным, что, по-видимому, служило проявлением метаболической декомпенсации в результате его повышенного синтеза в течение длительного времени.

Повышение содержания Ф не было характерным для больных ТБ/ВИЧ-и и наблюдалось лишь у 60/238 (25,2%) пациентов (табл. 1). Известно, что эволюционно повышение содержания фибриногена в крови является защитной реакцией, направленной на отграничение очага [1]. Вероятно, что отсутствие повышения уровня Ф у подавляющего большинства больных является одним из механизмов нарушения формирования отграничения очагов туберкулезного воспаления у пациентов с ТБ/ВИЧ-и. У 4/238 (1,7%) пациентов наблюдалось снижение уровня Ф, что было связано с нарушением белково-синтетической функции печени.

Проанализировали частоту выявления общепринятых индикаторов воспаления – лейкоцитоза и повышения СОЭ у обследованных больных. Установлено, что лейкоцитоз наблюдался у 47/238 (19,7%), а повышение СОЭ выше 30 мм/ч (W) – у 109/238 (45,7%) пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ТБ/ВИЧ-и показатели лейкоцитоза и СОЭ как маркеры воспалительной реакции по чувствительности уступают СРБ и α_1 -АТ (табл. 1).

В табл. 2 приведены средние значения и амплитуда колебаний исследованных показателей, позволяющие судить о выраженности их реакции на возникновение и развитие специфического воспаления. Анализ количественных показателей РОФ показал, что средние значения СРБ, α_1 -АТ и ГГ достоверно превышали нормальные значения.

Таблица 2. Средние значения и амплитуда показателей РОФ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией ($M \pm m$ и амплитуда)

Table 2. Average values and ranges of acute phase reactants' rates in tuberculosis patients with concurrent HIV infection ($M \pm m$ and ranges)

Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы
		ТБ + ВИЧ n = 238
СРБ, мг/л	≤ 3	$52,2 \pm 3,8^*$
Амплитуда	0-3	0-327
α_1 -АТ, г/л	$1,55 \pm 0,02$	$3,07 \pm 0,07^*$
Амплитуда	1,3-1,8	1,35-8,09
ГГ, г/л	$0,77 \pm 0,05$	$1,95 \pm 0,07^*$
Амплитуда	0,30-1,29	0,14-6,96
Ф, г/л	$3,15 \pm 0,13$	$3,20 \pm 0,04$
Амплитуда	2,50-3,75	1,7-5,0

Примечание: здесь и в табл. 3 * – различия с группой «здоровые» достоверны

При этом наиболее реактивным среди них оказался СРБ, средний показатель которого у обследованных больных в 17 раз превышал верхнюю границу нормы. Максимальное значение СРБ было в 6 раз выше среднего показателя и составило 327 мг/л. Вторым по масштабу мобилизации оказался α_1 -АТ, средний показатель которого в 1,7 раза превысил верхнюю границу нормы. Максимальное значение α_1 -АТ оказалось в 2,6 раза выше среднего показателя и составило 8,09 г/л. Степень роста ГГ была близка к α_1 -АТ. Среднее значение ГГ превысило верхнюю границу нормы в 1,5 раза, а максимальное значение ГГ было в 3,5 раза выше среднего показателя и составило 6,96 г/л.

Средние значения Ф достоверно не отличались от нормы. Амплитуда колебаний Ф составила 1,7-5,0 г/л.

Далее проведен анализ результатов исследования РОФ у больных ТБ/ВИЧ-и при разной выраженности иммунного дефицита, что представлено в группах 2-6.

Установлено, что в группах больных 2-6 уровни СРБ, α_1 -АТ и ГГ были достоверно выше по сравнению с группой 1 – «здоровые» (табл. 3). Уровень Ф был достоверно выше только в группе 6 (CD4-клеток менее $0,05 \times 10^9$ /л) по сравнению с группой «здоровые».

Сравнительный анализ показал, что выраженность СВО по всем параметрам нарастала параллельно со снижением количества CD4-клеток и достигала максимума у пациентов 6-й группы с количеством CD4-клеток менее $0,05 \times 10^9$ /л (табл. 3).

Была выделена еще одна группа больных ТБ/ВИЧ-и, состоявшая из 18 пациентов с количеством CD4-клеток менее $0,025 \times 10^9$ /л. Установлено, что уровень СРБ у этих больных достигал самых вы-

Таблица 3. Показатели системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разном количестве CD4-клеток ($M \pm m$)

Table 3. Rates of systematic inflammatory response in tuberculosis patients with concurrent HIV infection with various levels of CD4 count ($M \pm m$)

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения			
			СРБ, мг/л	α_1 -АТ, г/л	ГГ, г/л	Ф, г/л
1	Здоровые	–	≤ 3	$1,55 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,05$	$3,15 \pm 0,13$
2	CD4 = более $0,5 \times 10^9$ /л	99	$51,0 \pm 5,7^*$	$2,62 \pm 0,08^*$	$1,60 \pm 0,13^*$	$2,75 \pm 0,22$
3	CD4 = $0,35-0,5 \times 10^9$ /л	16	$40,3 \pm 8,8^*$	$2,68 \pm 0,12^*$	$1,75 \pm 0,16^*$	$3,03 \pm 0,2$
4	CD4 = $0,2-0,35 \times 10^9$ /л	35	$54,0 \pm 9,6^*$	$2,93 \pm 0,19^*$	$1,97 \pm 0,22^*$	$3,17 \pm 0,10$
5	CD4 = $0,2-0,05 \times 10^9$ /л	59	$58,8 \pm 8,1^*$	$3,26 \pm 0,13^*$ $p_{2,3-5} < 0,01$	$2,09 \pm 0,12^*$	$3,22 \pm 0,08$ $p_{2-5} < 0,05$
6	CD4 = менее $0,05 \times 10^9$ /л	29	$82,4 \pm 10,7^*$ $p_{2,3-6} < 0,01$	$3,61 \pm 0,18^*$ $p_{2,3,4-6} < 0,01$	$2,32 \pm 0,16^*$ $p_{2,3-6} < 0,01-0,02$	$3,85 \pm 0,11^*$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,01$

соких значений и составил в среднем $93,3 \pm 12,1$ при норме < 3 мг/л, $p < 0,01$. Вместе с тем уровни α_1 -АТ, ГГ и Ф начали снижаться, что, вероятно, свидетельствовало об истощении их синтеза. Уровень α_1 -АТ у больных этой категории составил $2,62 \pm 0,08$ г/л, ГГ – $1,6 \pm 0,13$ г/л и Ф – $3,3 \pm 0,13$ г/л.

Заключение

У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имеется выраженный СВО, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания РОФ (СРБ, α_1 -АТ и ГГ). Вместе с тем повышение содержания Ф не было характерным для этих па-

циентов. Полученные данные позволяют заключить, что повышение уровней СРБ, α_1 -АТ и Нр при развитии туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией относится к защитным реакциям организма.

Наиболее информативными маркерами выраженности СВО у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, явились СРБ и α_1 -АТ.

Сравнительный анализ показал, что выраженность СВО нарастает параллельно с увеличением выраженности иммунного дефицита. Вероятно, синтез ФНО- α и ИЛ-6, которые являются пусковыми факторами синтеза РОФ, осуществляется не только CD4, но и другими иммунокомпетентными клетками.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 3. – С. 32-40.

2. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа / М.: У никитских ворот, 2013. – 168 с.

3. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и морфологических реакций в легочной ткани у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 44-49.

4. Титов В. Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 6. – С. 3-10.

5. Титов В. Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 2. – С. 3-14.

6. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3-10.

7. Шилова М. В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения // Мед. алфавит. – 2017. – № 18. – С. 5-12.

REFERENCES

1. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Specific features of system inflammatory response syndrome and nutritional status in pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 and 2 diabetes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 3, pp. 32-40. (In Russ.)

2. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepekha L.N., Erokhin V.V. *Lekarstvenno-ustoychivy tuberkulyoz lyogkikh pri razlichnoy intensivnosti sindroma sistemnogo vospalitelnogo otveta*. [Drug resistant pulmonary tuberculosis under various intensiveness of systematic inflammatory response]. IPO U Nikitskikh Vorot Publ., 2013, 168 p.

3. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepekha L.N., Erokhin V.V. Specifics of systematic inflammatory response syndrome and morphological reactions in the lung tissue in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance of mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 10, pp. 44-49. (In Russ.)

4. Titov V.N. Diagnostic value of C-reactive protein level increase in clinical and subclinical intervals. *Clin. Lab. Diagnostika*, 2004, no. 6, pp. 3-10. (In Russ.)

5. Titov V.N. C-reactive protein - test for disorder of purity of intercellular medium by the accumulation of "biological garbage" with the big molecular weight. *Clin. Lab. Diagnostika*, 2008, no. 2, pp. 3-14. (In Russ.)

6. Titov V.N. Exogenous and endogenous pathologic factors (pathogens) as a cause of inflammation. *Clin. Lab. Diagnostika*, 2004, no. 5, pp. 3-10. (In Russ.)

7. Shilova M.V. Tuberculosis epidemiological situation in the Russian Federation and tactics for organization of TB care to population in the initial stage of its improvement. *Med. Alfavit*, 2017, no. 18, pp. 5-12. (In Russ.)

8. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines // *Prospect. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 36. – P. 611-622.
9. Kushner I. The acute phase response: general aspects // *Baillieres Clin. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 8. – P. 513-530.
10. Pannen B. H., Robotham I. L. The acute-phase response // *New Horiz.* – 1995. – Vol. 2. – P. 183-197.
11. Sufferidini A. F., Fantuzzi G., Badolato R. et al. New insight into the biology of acute phase response // *J. Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 203-214.
12. WHO/HTM/TB/2016.13 Global Tuberculosis report 2016. [Electronic resource] //URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en.
8. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Prospect. Biol. Med.*, 1993, vol. 36, pp. 611-622.
9. Kushner I. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1994, vol. 8, pp. 513-530.
10. Pannen B.H., Robotham I.L. The acute-phase response. *New Horiz.*, 1995, vol. 2, pp. 183-197.
11. Sufferidini A.F., Fantuzzi G., Badolato R. et al. New insight into the biology of acute phase response. *J. Clin. Immunol.*, 1999, vol. 19, pp. 203-214.
12. WHO/HTM/TB/2016.13 Global Tuberculosis report 2016. [Electronic resource] //URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Абдуллаев Ризван Юсифович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией биохимии.
Тел./факс: 8 (499) 748-30-23.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
Тел./факс: 8 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Герасимов Лев Николаевич

врач-фтизиатр.
Тел.: 8 (495) 780-69-08.
E-mail: 1968berserc@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Biochemical Laboratory.
Phone/Fax: +7 (499) 748-30-23.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.
Phone/Fax: +7 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Lev N. Gerasimov

Phthysiologist.
Phone: +7 (495) 780-69-08.
E-mail: 1968berserc@mail.ru

Поступила 26.05.2017

Submitted as of 26.05.2017

НОВОЕ ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ПОЛНЫХ ГЕНОМОВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

М. В. СПРИНДЖУК, Л. П. ТИТОВ, О. М. ЗАЛУЦКАЯ, А. Е. СКРЯГИН, А. М. СКРЯГИНА, Р. С. СЕРГЕЕВ

Объединенный институт проблем информатики Академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

В статье представлено описание разработанного программного обеспечения, предназначенного для обработки данных полных геномов микобактерий туберкулеза человека.

Ключевые слова: туберкулез, геномика, программное обеспечение

Для цитирования: Спринджук М. В., Титов Л. П., Залуцкая О. М., Скрягин А. Е., Скрягина А. М., Сергеев Р. С. Новое программное обеспечение для обработки данных полных геномов микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 41-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-41-44

NEW SOFTWARE FOR PROCESSING DATA OF ENTIRE GENOME OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

M. V. SPRINDZHUK, L. P. TITOV, O. M. ZALUTSKAYA, A. E. SKRYAGIN, A. M. SKRYAGINA, R. S. SERGEEV

United Institute of Informatics Problems, Minsk, Belarus

The article describes the software developed for processing of data of entire genomes of human tuberculous mycobacteria.

Key words: tuberculosis, genomics, software

For citations: Sprindzhuk M.V., Titov L.P., Zalutskaya O.M., Skryagin A.E., Skryagina A.M., Sergeev R.S. New software for processing data of entire genome of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 41-44. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-41-44

Туберкулез представляет собой серьезную проблему современной мировой эпидемиологии и экономики [12, 16]. С девяностых годов прошлого столетия для изучения геномов микобактерий туберкулеза (МБТ) используется полногеномное секвенирование [9-11, 13, 14].

Для обработки данных полных геномов в течение последних двух десятилетий разрабатывается соответствующее программное обеспечение. Наиболее развитые коммерческие программные комплексы – DNA Star Laser Gene [3, 5-7], Partek [8, 15], Next Gene, Genomics Workbench. Наиболее популярное открытое бесплатное программное обеспечение – R Bioconductor, BioPython, BioRuby, BioJava, Galaxy [17, 18].

За последнее десятилетие появились сотни бесплатных программ-инструментов для обработки данных, обладающих разной вычислительной эффективностью и имеющих различное качество кода и документации. Однако специализированного программного обеспечения с хорошим понятным интерфейсом для обработки данных геномов МБТ немного [1, 2, 20], в том числе рассчитанного на врачей, микробиологов, биологов, профессионалов биомедицинских наук, имеющих знания пользователя персонального компьютера, но не имеющих навыков профессионального программирования, работы с командной строкой и настройкой непопулярных операционных систем, которыми являются на сегодняшний день Linux и его варианты.

Цель работы: разработка программного обеспечения для обработки данных полных геномов МБТ с удобным понятным пользователю интерфейсом.

Материалы и методы

Использовался язык программирования Python 2.7, для интерфейса была отобрана PyGTK. (<http://www.pygtk.org/>). Утилиты Linux вызывались командами языка Shell/Bash. Для вызова скриптов Linux был применен модуль Executor (<https://pypi.python.org/pypi/executor>).

Результаты исследования

Программный продукт был разработан для обработки и изучения данных полных геномов мультрезистентных МБТ, являющихся возбудителем туберкулеза в Белоруссии.

Функциональная основа программы – бесплатные инструменты для биоинформатики:

- 1) FASTQ-dump из SRA-Toolkit (<https://github.com/ncbi/sra-tools/wiki/HowTo:-Binary-Installation>);
- 2) BWA для картирования/выравнивания полных геномов (<https://sourceforge.net/projects/bio-bwa/files/>);
- 3) SAMTools для конвертации файлов из SAM формата в BAM (<http://samtools.sourceforge.net/>);

4) VarScan для запроса вариантов с бинарного файла результата картирования (<http://varscan.sourceforge.net>).

Программа VarScan генерирует список одиночных полиморфизмов, составляющих мутационный профиль вводимого генома. Параметр `-vcf` позволяет получить на выходе файл формата запроса вариантов, который, правда, требует серьезных навыков практического программирования и биоинформатики, поддается аннотации для получения удобного отчета со списком имен генов, в которых был вычислен мутационный профиль. Для этого шага используются программы SNPEff [4], VCFAnnotator, Mannovar, VCFAnno [19].

Алгоритм работы разработанного программного обеспечения и его интерфейс представлены на рис. 1 и 2.

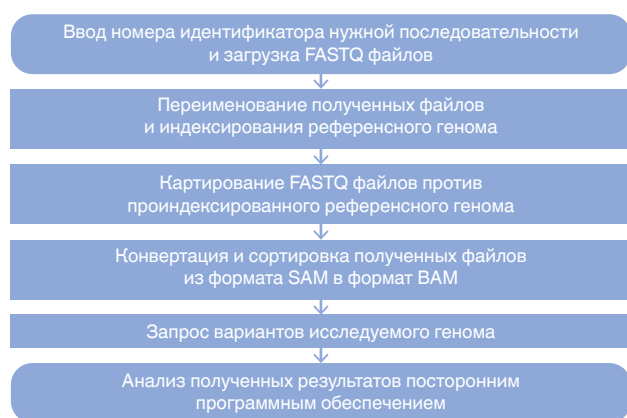


Рис. 1. Блок-схема функций разработанного программного обеспечения

Fig. 1. Functional diagram of the developed software

Разработанный программный продукт имеет удобный понятный пользователю интерфейс и позволяет выполнять следующие задачи практической геномики:

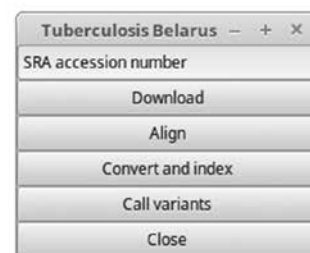


Рис. 2. Интерфейс программного обеспечения

Fig. 2. Software interface

- 1) загружать файлы FASTQ по идентификатору SRA;
- 2) выполнять индексирование референсного генома и выравнивание загруженных данных на этот геном;
- 3) конвертировать полученный на предыдущем этапе обработки данных результат в формат BAM, а также сортировать и индексировать этот файл;
- 4) генерировать список одиночных полиморфизмов (SNPs).

Заключение

Данное программное обеспечение уже используется для вычисления мутационного профиля образцов возбудителя туберкулеза в Белоруссии в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии г. Минска в рамках текущих научных проектов. Система может быть модифицирована для использования при изучении геномов практически любых бактерий млекопитающих и человека..

Код программного обеспечения доступен бесплатно по ссылке <https://github.com/MatveySprindzuk/GenomicsSoftware>

Для сотрудничества по вопросам биоинформатики, консультаций и запроса расширенной версии программного обеспечения, пожалуйста, обращайтесь к автору

msprindzhuk@mail.ru, +375 29 567 10 73

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Авторы выражают благодарность доцентам В. А. Горбунову и А. П. Кончицу за помощь в научной работе. Исследование выполнялось при поддержке грантов научных проектов CRDF, ОИПИ НАН Беларуси, РНПЦ микробиологии и эпидемиологии г. Минска.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

The authors express their deepest gratitude to V.A. Gorbunov and A.P. Konchitsa, Associate Professors, for their assistance in this research. The research was supported by grants from CRDF, United Institute of Informatics Problems of Belarus, the Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology of Minsk.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Bradley P, Gordon N. C., Walker T. M., Dunn L., Heys S. et al. Corrigendum: Rapid antibiotic-resistance predictions from genome sequence data for *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 11465.
- Bradley P, Gordon N. C., Walker T. M., Dunn L., Heys S. et al. Rapid antibiotic-resistance predictions from genome sequence data for *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 10063.
- Burland T. G. DNASTAR's Lasergene sequence analysis software // *Methods Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 132. – P. 71-91.
- Cingolani P, Platts A., Wang le L., Coon M., Nguyen T. et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3 // *Fly (Austin)*. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 80-92.
- Clewley J. P. GENEMAN of LASERGENE // *Methods Mol. Biol.* – 1997. – Vol. 70. – P. 189-196.
- Clewley J. P. Macintosh sequence analysis software. DNASTAR's LaserGene // *Mol. Biotechnol.* – 1995. – Vol. 3, № 3. – P. 221-224.
- Clewley J. P., Arnold C. MEGALIGN. The multiple alignment module of LASERGENE // *Methods Mol. Biol.* – 1997. – Vol. 70. – P. 119-129.
- Downey T. Analysis of a multifactor microarray study using Partek genomics solution // *Methods Enzymol.* – 2006. – Vol. 411. – P. 256-70.
- Farhat M. R., Sultana R., Iartchouk O., Bozeman S., Galagan J. et al. Genetic determinants of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and their diagnostic value // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – P. 652-657.
- Ford C., Yusim K., Ioerger T., Feng S., Chase M. et al. *Mycobacterium tuberculosis* – heterogeneity revealed through whole genome sequencing // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2012. – Vol. 92, № 3. – P. 194-201.
- Ford C. B., Lin P. L., Chase M. R., Shah R. R., Iartchouk O. et al. Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of *Mycobacterium tuberculosis* during latent infection // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43, № 5. – P. 482-486.
- Gaifer Z., Babiker A., Rizavi D. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in a tertiary care center in Oman, 2006-2015 // *Oman. Med. J.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 36-40.
- Gilbert G. L., Sintchenko V. The use of mycobacterial interspersed repetitive unit typing and whole genome sequencing to inform tuberculosis prevention and control activities // *N S W Public Health Bull.* – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 10-14.
- Glynn J. R., Guerra-Assuncao J. A., Houben R. M., Sichali L., Mzembe T. et al. Whole genome sequencing shows a low proportion of tuberculosis disease is attributable to known close contacts in rural malawi // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0132840.
- Grayson B. L., Aune T. M. A comparison of genomic copy number calls by Partek Genomics Suite, Genotyping Console and Birdsuite algorithms to quantitative PCR // *BioData Min.* – 2011. – Vol. 4. – P. 8.
- Guthrie J. L., Gardy J. L. A brief primer on genomic epidemiology: lessons learned from *Mycobacterium tuberculosis* // *Ann. N Y Acad Sci.* – 2017. – Vol. 1388, № 1. – P. 59-77.
- Hiltemann S., Mei H., de Hollander M., Palli I., van der Spek P. et al. CGtag: complete genomics toolkit and annotation in a cloud-based Galaxy // *Gigascience*. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 1.
- Madduri R. K., Sulakhe D., Lacinski L., Liu B., Rodriguez A. et al. Experiences Building Globus Genomics: A Next-Generation Sequencing Analysis Service using Galaxy, Globus, and Amazon Web Services // *Concurr Comput.* – 2014. – Vol. 26, № 13. – P. 2266-2279.
- Pedersen B. S., Layer R. M., Quinlan A. R. Vcfanno: fast, flexible annotation of genetic variants // *Genome Biol.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 118.
- Steiner A., Stucki D., Coscolla M., Borrell S., Gagneux S. KvarQ: targeted and direct variant calling from fastq reads of bacterial genomes // *BMC Genomics*. – 2014. – Vol. 15. – P. 881.
- Bradley P, Gordon N.C., Walker T.M., Dunn L., Heys S. et al. Corrigendum: Rapid antibiotic-resistance predictions from genome sequence data for *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 11465.
- Bradley P, Gordon N.C., Walker T.M., Dunn L., Heys S. et al. Rapid antibiotic-resistance predictions from genome sequence data for *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Commun.*, 2015, vol. 6, pp. 10063.
- Burland T.G. DNASTAR's Lasergene sequence analysis software. *Methods Mol. Biol.*, 2000, vol. 132, pp. 71-91.
- Cingolani P, Platts A., Wang le L., Coon M., Nguyen T. et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)*, 2012, vol. 6, no. 2, pp. 80-92.
- Clewley J.P. GENEMAN of LASERGENE. *Methods Mol. Biol.*, 1997, vol. 70, pp. 189-196.
- Clewley J.P. Macintosh sequence analysis software. DNASTAR's LaserGene. *Mol. Biotechnol.*, 1995, vol. 3, no. 3, pp. 221-224.
- Clewley J.P., Arnold C. MEGALIGN. The multiple alignment module of LASERGENE. *Methods Mol. Biol.*, 1997, vol. 70, pp. 119-29.
- Downey T. Analysis of a multifactor microarray study using Partek genomics solution. *Methods Enzymol.*, 2006, vol. 411, pp. 256-70.
- Farhat M.R., Sultana R., Iartchouk O., Bozeman S., Galagan J. et al. Genetic Determinants of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and Their Diagnostic Value. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, pp. 652-657.
- Ford C., Yusim K., Ioerger T., Feng S., Chase M. et al. *Mycobacterium tuberculosis* – heterogeneity revealed through whole genome sequencing. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2012, vol. 92, no. 3, pp. 194-201.
- Ford C.B., Lin P.L., Chase M.R., Shah R.R., Iartchouk O. et al. Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of *Mycobacterium tuberculosis* during latent infection. *Nat. Genet.*, 2011, vol. 43, no. 5, pp. 482-486.
- Gaifer Z., Babiker A., Rizavi D. Epidemiology of Drug-resistant Tuberculosis in a Tertiary Care Center in Oman, 2006-2015. *Oman. Med. J.*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 36-40.
- Gilbert G.L., Sintchenko V. The use of mycobacterial interspersed repetitive unit typing and whole genome sequencing to inform tuberculosis prevention and control activities. *N S W Public Health Bull.*, 2013, vol. 24, no. 1, pp. 10-14.
- Glynn J.R., Guerra-Assuncao J.A., Houben R.M., Sichali L., Mzembe T. et al. Whole genome sequencing shows a low proportion of tuberculosis disease is attributable to known close contacts in rural malawi. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 7, pp. e0132840.
- Grayson B.L., Aune T.M. A comparison of genomic copy number calls by Partek Genomics Suite, Genotyping Console and Birdsuite algorithms to quantitative PCR. *BioData Min.*, 2011, vol. 4, pp. 8.
- Guthrie J.L., Gardy J.L. A brief primer on genomic epidemiology: lessons learned from *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann. N Y Acad Sci.*, 2017, vol. 1388, no. 1, pp. 59-77.
- Hiltemann S., Mei H., de Hollander M., Palli I., van der Spek P. et al. CGtag: complete genomics toolkit and annotation in a cloud-based Galaxy. *Gigascience*, 2014, vol. 3, no. 1, pp. 1.
- Madduri R.K., Sulakhe D., Lacinski L., Liu B., Rodriguez A. et al. Experiences Building Globus Genomics: A Next-Generation Sequencing Analysis Service using Galaxy, Globus, and Amazon Web Services. *Concurr Comput.*, 2014, vol. 26, no. 13, pp. 2266-2279.
- Pedersen B.S., Layer R.M., Quinlan A.R. Vcfanno: fast, flexible annotation of genetic variants. *Genome Biol.*, 2016, vol. 17, no. 1, pp. 118.
- Steiner A., Stucki D., Coscolla M., Borrell S., Gagneux S. KvarQ: targeted and direct variant calling from fastq reads of bacterial genomes. *BMC Genomics*, 2014, vol. 15, pp. 881.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Объединенный институт проблем информатики
Национальной академии наук Беларуси,
220012, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова, д. 6.

Спринджук Матвей Владимирович

научный сотрудник,
разработчик программного обеспечения.
Тел.: +375 29 567 10 73.
E-mail: msprindzhuk@mail.ru

Сергеев Роман Сергеевич

научный сотрудник, математик.
Тел.: +375 29 557 41 67.
E-mail: roma.sergeev@gmail.com

РНПЦ фтизиатрии и пульмонологии,
220035, Республика Беларусь, г. Минск,
Долгиновский тракт, д. 157.

Скрягина Алена Михайловна

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора.
Тел.: +375 29 184 07 83.
E-mail: alena.skragina@gmail.com

Залуцкая Оксана Михайловна

врач-бактериолог.
Тел.: +375 29 325 36 06.
E-mail: akasana@inbox.ru

Титов Леонид Петрович

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси, академик РАМН,
заведующий лабораторией иммунологии и микробиологии.
220114, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Филимонова, д. 23.
Тел.: +375 29 626 58 66.
E-mail: leonidtitov@tut.by

Скрягин Александр Егорович

Белорусский государственный медицинский университет,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии и реаниматологии, врач-реаниматолог.
220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83.
Тел.: +375 29 679 98 71.
E-mail: aliaksandr_skragin@tut.by

FOR CORRESPONDENCE:

United Institute of Informatics Problems,
National Academy of Sciences of Belarus,
6, Surganova St., Minsk, Belarus, 220012

Matvey V. Sprindzhuk

Researcher,
Developer of the software.
Phone: +375 29 567 10 73.
E-mail: msprindzhuk@mail.ru

Roman S. Sergeev

Researcher, Mathematician.
Phone: +375 29 557 41 67.
E-mail: roma.sergeev@gmail.com

Republic Scientific and Practical Center
of Pulmonology and Tuberculosis,
157, Dolginovsky Road, Minsk, Belarus Republic, 220035

Alena M. Skryagina

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Director.
Phone: +375 29 184 07 83.
E-mail: alena.skragina@gmail.com

Oksana M. Zalutskaya

Bacteriologist.
Phone: +375 29 325 36 06.
E-mail: akasana@inbox.ru

Leonid P. Titov

Republican Research and Practical Center for Epidemiology
and Microbiology, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Correspondent Member of NAS of Belarus, Academician of
RAMS, Head of Immunological and Microbiological Laboratory
23, Filimonova St., Minsk, Belarus Republic, 220114
Phone: +375 29 626 58 66.
E-mail: leonidtitov@tut.by

Aleksander E. Skryagin

Belorussian State Medical University, Candidate of Medical
Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Intensive Care Physician.
83, Dzerzhinskogo Ave., Belarus Republic, 220116
Phone: +375 29 679 98 71.
E-mail: aliaksandr_skragin@tut.by

Поступила 20.04.2017

Submitted as of 20.04.2017

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО КОМПОЗИТА, СОДЕРЖАЩЕГО АЛЛОГЕННЫЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРОЛИКА

Н. В. ОРЛОВА¹, Т. И. ВИНОГРАДОВА¹, Н. М. ЮДИНЦЕВА², Ю. А. НАЩЕКИНА², М. Г. ШЕЙХОВ¹, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

В последние годы возрастает заинтересованность урологов методами тканевой инженерии. Успешно опробованы на животных моделях, а затем трансплантированы человеку искусственные мочевые резервуары с использованием аутологичных клеток. Наши исследования направлены на изучение возможности применения клеточных технологий в случаях отсутствия здорового аутологичного материала.

Цель данного эксперимента: изучение возможности применения многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных клеток для замещения дефекта стенки мочевого пузыря (МП) в экспериментальных условиях.

По стандартной методике выделены и культивированы мезенхимальные стромальные клетки костного мозга кролика. Многокомпонентный композит на основе полилактидной матрицы заселен аллогенными клетками и трансплантирован *in vivo* на модель парциальной резекции МП. Через 2,5 мес. наличие меченых клеток в месте имплантации подтверждено объективными методами.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, мезенхимальные стромальные клетки костного мозга, мочевой пузырь, тканевая инженерия

Для цитирования: Орлова Н. В., Виноградова Т. И., Юдинцева Н. М., Нащеккина Ю. А., Шейхов М. Г., Яблонский П. К. Положительный опыт трансплантации многокомпонентного композита, содержащего аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, после резекции стенки мочевого пузыря кролика // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 45-50. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-45-50

POSITIVE RESULTS OF TRANSPLANTATION OF MULTI-COMPONENT COMPOSITE MATERIAL CONTAINING ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELLS AFTER CYSTECTOMY IN A RABBIT

N. V. ORLOVA¹, T. I. VINOGRADOVA¹, N. M. YUDINTSEVA², YU. A. NASCHEKINA², M. G. SHEYKHOV¹, P. K. YABLONSKY^{1,3}

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

²Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

Of late much attention has been paid to tissue engineering by urologists. After successful testing on animals, artificial urinary bladders with self-specific cells were transplanted to humans. Our research is aimed at investigating the opportunity of using cellular technologies if no healthy self-specific material is available.

The goal of this experiment is to investigate the opportunity of using a multi-component composite material containing allogeneic cells to replace the defect of urinary wall under experimental conditions.

The standard technique was used for isolation and culturing of mesenchymal stromal stem cells from the rabbit's bone marrow. Multi-component composite material based on the polylactide matrix was inoculated by allogeneic cells and transplanted *in vivo* to the model of partial cystectomy. In 2.5 months the presence of labeled cells in the implantation site was confirmed by objective methods.

Key words: allogeneic transplantation, mesenchymal stromal cells of bone marrow, urinary bladder, tissue engineering

For citations: Orlova N.V., Vinogradova T.I., Yudinseva N.M., Naschekina Yu.A., Sheykhov M.G., Yablonsky P.K. Positive results of transplantation of multi-component composite material containing allogeneic mesenchymal stem cells after cystectomy in a rabbit. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 45-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-45-50

Пациенты с так называемым малым мочевым пузырем (МП) составляют наиболее тяжелый контингент среди больных, страдающих заболеваниями мочеполовой системы, в том числе и туберкулезом [1, 2]. Практически всем этим больным требуется реконструктивно-восстановительная хирургическая помощь. В то же время на сегодняшний день множество проблем, связанных с реконструктивной хирургией МП, остаются нерешенными [3]. Для замещения нефункционирующего МП при неэффек-

тивности консервативных методов лечения используют фрагменты желудочно-кишечного тракта, что нередко приводит к ряду осложнений [5, 6, 10]. Однако использование кишечной ткани уже более ста лет остается золотым стандартом в реконструкции мочевых путей. Очевидно, что найти подходящую замену ткани МП с ее уникальными свойствами совсем не просто.

Тканевая инженерия занимает важное место среди современных научных тенденций и подразуме-

вает разработку подходов к реконструкции или замещению поврежденных тканей с использованием клеток и скаффолдов. Однако в структуре общего объема публикаций по данной теме урологические аспекты представлены весьма скудно.

В последние годы для лечения поврежденных органов и тканей человека широкое практическое применение находят синтетические биорезорбируемые полимерные материалы, которые используют в качестве скаффолдов для культивирования клеток. Скаффолды должны обладать такими свойствами, как механическая прочность, нетоксичность (в том числе и продуктов их деградации) [11], способствование росту клеток, при этом скорости деградации материала и восстановления поврежденной ткани должны быть сопоставимы [18].

Зарубежными учеными предприняты успешные попытки создания тканевых аналогов стенки МП [16], применение «биоинженерных тканей» для трансплантации опробовано в экспериментальных условиях. *In vivo* предпринят удачный опыт замещения МП у 14 собак выращенным *in vitro* неопистисом [14]. После удачного эксперимента на лабораторных животных сгенерированный *in vitro* резервуар успешно трансплантирован человеку [21].

Однако исследователи в качестве источника клеток использовали собственные ткани МП, что невозможно в случаях замещения всех тканей МП рубцовыми, когда практически отсутствуют здоровый уротелий и мышечная стенка. Наши исследования направлены на поиск возможности применения клеточных технологий для помощи именно таким пациентам, имеющим малый МП, в том числе и туберкулезной этиологии [4].

Известно, что некоторые клетки организма не обладают выраженной иммуногенностью и подходят для аллогенной трансплантации. Из всего многообразия клеточных источников хочется выделить группу мезенхимальных стволовых клеток (МСК). *In vitro* доказана способность МСК дифференцироваться в клетки, обладающие свойствами гладких миоцитов, уротелиальных и эндотелиальных клеток. Поэтому они являются весьма заманчивым кандидатом для реконструкции МП [8]. МСК обладают способностью воздействовать на иммунный ответ, снижая выраженность реакции на имплант [20].

За последний год опубликованы результаты системной терапии МСК при различных заболеваниях [9, 12, 15] и экспериментальных работ по реконструкции различных урологических структур. Мировой опыт применения аллогенных МСК для реконструкции МП на сегодняшний день представлен всего тремя экспериментальными исследованиями [7, 19, 22].

Цель: изучение возможности применения многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных МСК красного костного мозга для за-

мещения дефекта стенки МП в экспериментальных условиях.

Материалы и методы

Исследование выполнено на взрослых кроликах-самцах породы шиншилла (питомник «Рапполово» РАМН, Санкт-Петербург). МСК (рис. 1) выделены по стандартной методике после забора красного костного мозга из гребня подвздошной кости кролика [17]. Клетки мечены железосодержащими наночастицами.

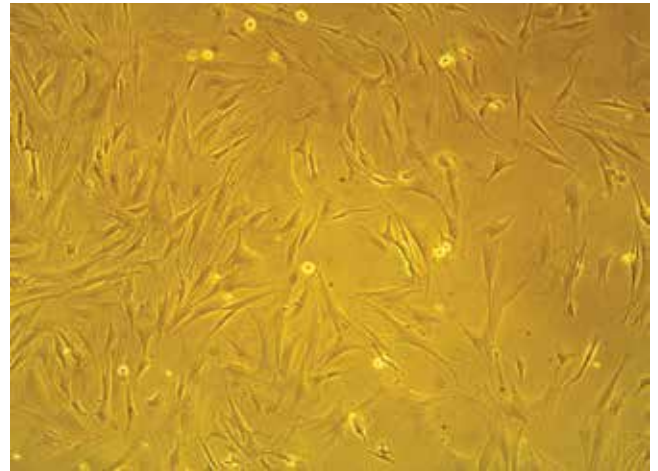


Рис. 1. Морфология мезенхимальных стволовых клеток ($\times 100$)

Fig. 1. Morphology of mesenchymal stem cells ($\times 100$)

В качестве материала для приготовления скаффолда использован полимер на основе молочной кислоты – поли-L,L-лактид [23]. Внешний вид матрицы представлен на рис. 2а. Гидрофобный характер полилактида и отсутствие специфических сайтов связывания с рецепторами клеток существенно ограничивают использование его для культивирования и трансплантации клеток. Оказалось, что с этой проблемой можно справиться, заполнив матрицу гелем на основе коллагена I типа (рис. 2б).

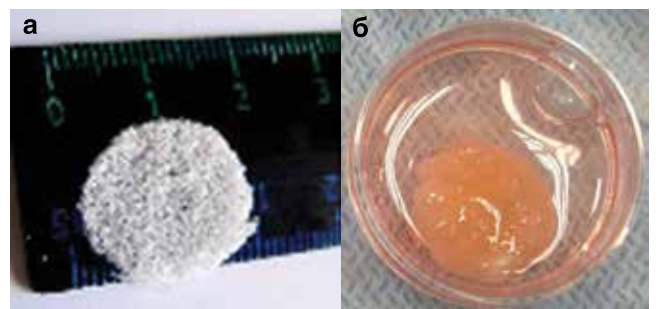


Рис. 2. Матрица на основе поли-L,L-лактида:

а) внешний вид матрицы;

б) матрица, заселенная клетками

Fig. 2. Matrix based on poly-L,L-lactide:

а) matrix, б) matrix inoculated by cells

После культивирования необходимого количества МСК приготовлен трансплантат на основе полилактидной матрицы, заселенной мечеными клетками в составе коллагенового геля, который трансплантирован *in vivo* после парциальной резекции МП кролика (рис. 3).

Анестезиологическое пособие включало: комбинированный препарат для анестезии тилетамина гидрохлорид/золазепам гидрохлорид (золетил) в дозе 25 мг/кг массы тела внутривенно в краевую ушную вену; миорелаксант ксилазина гидрохлорид (рометар) в виде 2%-ного раствора внутримышечно в объеме 1,0-1,5 мл. Под общей анестезией МП кролика выведен в рану через срединный лапаротомический разрез длиной 4 см. По передней стенке МП частично отсепарована паравезикальная клетчатка, выполнена резекция фрагмента стенки пузыря $2,0 \times 2,0$ см (рис. 3а). Приготовленный многокомпонентный трансплантат фиксирован к стенке МП узловыми швами викрил 4-0 (рис. 3б), снаружи анастомоз укреплен отсепарованной околопузырной клетчаткой (рис. 3в). Деривация мочи осуществлена цистостомическим дренажом (подключичный венозный катетер), проведенным под кожей на спину. Рана ушита послойно.

Период наблюдения составил 2,5 мес., в течение которого еженедельно проводили мониторинг массы тела животного, а также исследовали клинический и биохимический анализы крови, кислотно-основное состояние крови и общий анализ мочи. В конце периода наблюдения выполнена магнитно-резонансная томография.

Животное выведено из эксперимента с использованием препаратов тилетамина гидрохлорид/золазепам гидрохлорид (золетил) и ксилазина гидрохлорид (рометар) в дозах, в три раза превышающих терапевтическую.

Исследования выполняли в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» и Правилами лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»).

Результаты

Животное перенесло операцию хорошо. Рана зажила первичным натяжением. Катетер удален на 14-е сут. За период наблюдения в анализах крови и мочи не зафиксировано патологических сдвигов, отмечался адекватный прирост массы тела кролика.

На серии магнитно-резонансных томограмм виден заполненный МП нормальной емкости (рис. 4).

В месте имплантации визуализируется наводящий артефакт от введенных в клетки железосодержащих меток.

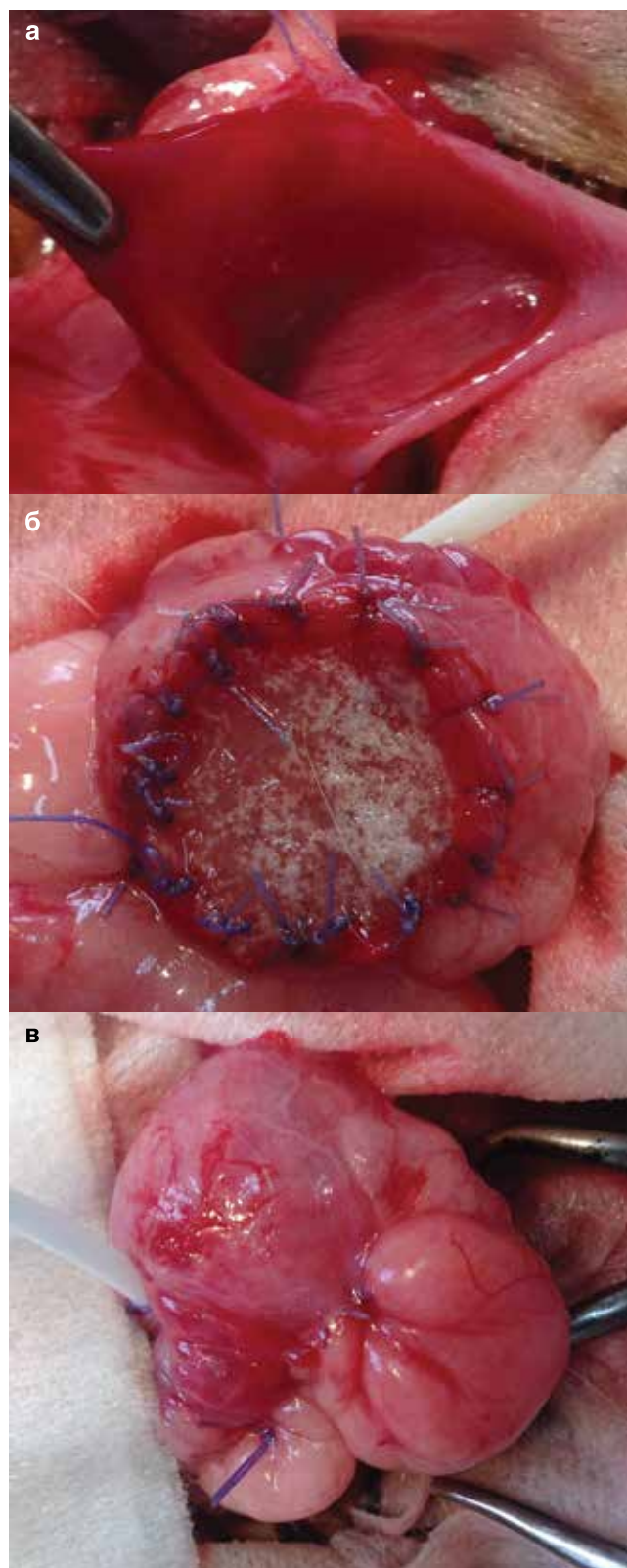


Рис. 3. Замещение дефекта мочевого пузыря (МП): а) МП кролика после резекции фрагмента; б) закрытие дефекта заселенным клетками скаффолдом; в) внешний вид мочевого пузыря в конце операции

Fig. 3. Replacement of the urinary bladder defect а) rabbit's urinary bladder after partial resection; б) fixing the defect with the scaffold inoculated by cells; в) urinary bladder by the surgery completion



Рис. 4. Мочевой пузырь кролика при магнитно-резонансной томографии

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the rabbit's urinary bladder

При макроскопическом осмотре патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено: паренхиматозные органы визуально не изменены, спаечный процесс и патологический выпот в брюшной полости отсутствовали, внутрибрюшные лимфатические узлы визуально не увеличены.

Следует отметить также отсутствие явлений отторжения трансплантата и признаков васкуляризации пересаженного лоскута (рис. 5).

При конфокальной микроскопии криосрезов в месте имплантации определяются меченые клетки, принимающие участие в формировании структуры, сходной с уротелием (рис. 6).

Заключение

Эксперимент показал необходимость дальнейших исследований в области реконструкции стенки МП. Разработка методик создания многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных клеток может способствовать улучшению результатов лечения патологий, при которых получение аутологичного материала не представляется возможным. Однако вопрос возможности применения МСК в клинической практике пока остается открытым, уникальные свойства этих клеток до сих пор полностью не изучены и представляют собой огромный научный



Рис. 5. Макроскопическое исследование.

Внутренняя поверхность мочевого пузыря кролика

Fig. 5. Macroscopic test. Internal surface of the rabbit's urinary bladder

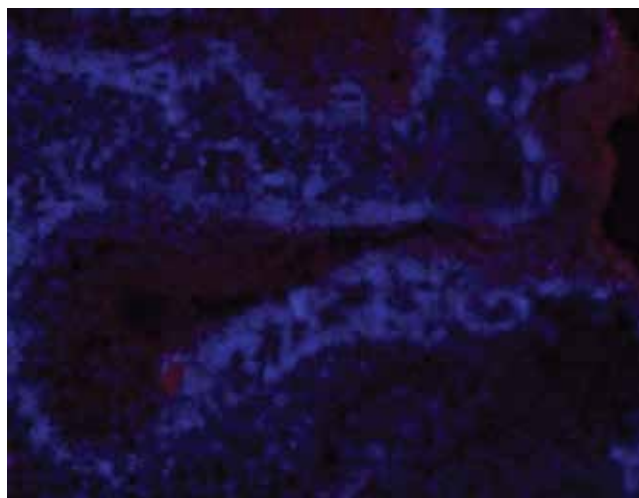


Рис. 6. Мочевой пузырь кролика при конфокальной микроскопии криосреза, $\times 40$

Fig. 6. The rabbit's urinary bladder under confocal microscopy of the cryosection, $\times 40$

интерес. Полного понимания механизмов, отвечающих за их защитные и регенеративные эффекты, пока не достигнуто. Полученные на сегодняшний день результаты хоть и являются обнадеживающими, но требуют более детального изучения [13].

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00091-16 и при финансовой поддержке гранта РНФ № 14-50-00068.

Conflict of Interests. This research was performed as a part of State Assignment no. 056-00091-16 and funded by RNF grant no. 14-50-00068.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Зубань О. Н., Комяков Б. К. Хирургическая коррекция малого мочевого пузыря. – СПб.: Стискс, 2011. – 227 с.
2. Муравьев А. Н., Зубань О. Н. Роль суправезикального отведения мочи в комплексном лечении больных туберкулезом почек и мочеточников // Урология. – 2012. – № 6. – С. 16-20.
3. Муравьев А. Н., Орлова Н. В., Блинова М. И., Юдинцева Н. М. Тканевая инженерия в урологии, новые возможности для реконструкции мочевого пузыря // Цитология. – 2015. – Т. 57, № 1. – С. 14-18.
4. Орлова Н. В., Муравьев А. Н., Виноградова Т. И. и др. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения // Мед. альянс. – 2016. – № 1. – С. 50-52.
5. Семенов С. А., Муравьев А. Н. Влияние хронической задержки мочеиспускания на качество жизни больных туберкулезом мочевого пузыря, перенесших аугментационную илеостопластику // Туб. и социально значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 13-18.
6. Холтобин Д. П., Кульчавеня Е. В., Хомяков В. Т. Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии: как восстановить мочеиспускание // Урология. – 2014. – № 5. – С. 26-29.
7. Coutu D. L., Mahfouz W., Loutochin O. et al. Tissue engineering of rat bladder using marrow-derived mesenchymal stem cells and bladder acellular matrix // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e111966.
8. Da Silva M. L., Chagastelles P. C., Nardi N. B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post natal organs and tissues // J. Cell Sci. – 2006. – Vol. 119. – P. 2204-2213.
9. Du T., Zhu Y. J. The Regulation of inflammatory mediators in acute kidney injury via exogenous mesenchymal stem cells // Mediat. Inflammation. – 2014. – Vol. 2014. – P. 261697.
10. Gupta N. P. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis // Indian J. Urol. – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 382-387.
11. Ho M. H., Hou L. T., Tu C. Y. et al. Promotion of cell affinity of porous PLLA scaffolds by immobilization of RGD peptides via plasma treatment // Macromol. Biosci. – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 90-98.
12. Liang J., Zhang H., Wang D. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 468-469.
13. Martínez-Montiel M. P., Gómez-Gómez G. J., Flores A. I. Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 1211-1227.
14. Oberpenning F., Meng J., Yoo J. J., Atala A. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering // Nat. Biotechnol. – 1999. – Vol. 17. – P. 149-155.
15. Onken J., Gallup D., Hanson J. et al. Successful outpatient treatment of refractory Crohn's disease using adult mesenchymal stem cells // ACG 2006 Final Program Book. – 2006. – P. 121.
16. Pariente J. L., Kim B. S., Atala A. In vitro biocompatibility evaluation of naturally derived and synthetic biomaterials using normal human bladder smooth muscle cells // J. Urol. – 2002. – Vol. 167, № 4. – P. 1867-1871.
17. Pittenger M. F., Mbalaviele G., Black M. et al. Mesenchymal Stem Cells // Human Cell Culture. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – Vol. 5. – Ch. 9. – P. 189-208.
18. Shao J., Cheng C., Wan Y. J. et al. Early stage structural evolution of PLLA porous scaffolds in thermally induced phase separation process and the corresponding biodegradability and biological property // Polymer Degradation and Stability. – 2012. – Vol. 97. – P. 955-963.
19. Snow-Lisy D. C., Diaz E. C., Bury M. I. The role of genetically modified mesenchymal stem cells in urinary bladder regeneration // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. e0138643.
20. Yan S., Deng X., Wei W. A big step forward in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: allogeneic mesenchymal stem cell transplantation // Acta Pharmacologica Sinica. – 2013. – Vol. 34. – P. 453-454.
21. Yoo J. J., Olson J., Atala A., Kim B. Regenerative medicine strategies for treating neurogenic bladder // Int. Neurourol. J. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 109-119.
22. Yuan H., Zhuang Y., Xiong J. et al. Human umbilical mesenchymal stem cells-seeded bladder acellular matrix grafts for reconstruction of bladder defects in a canine model // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e80959.
1. Zuban O.N., Komyakov B.K. *Khirurgicheskaya korrektsiya malogo mochevogo puzryra*. [Surgical treatment of the reduced volume of urinary bladder]. St. Petersburg, Stiks Publ., 2011, 227 p.
2. Muraviev A.N., Zuban O.N. Role of supravescical urine diversion in the complex treatment of patients suffering from tuberculosis of kidneys and ureters. *Urologiya*, 2012, no. 6, pp. 16-20. (In Russ.)
3. Muraviev A.N., Orlova N.V., Blinova M.I., Yudinseva N.M. Tissue engineering in urology, new opportunities for the urinary bladder reconstruction. *Tsitologiya*, 2015, vol. 57, no. 1, pp. 14-18. (In Russ.)
4. Orlova N.V., Muraviev A.N., Vinogradova T.I. et al. Experimental urinary bladder reconstruction in the rabbit using self-specific cells of various tissue origin. *Med. Alyans*, 2016, no. 1, pp. 50-52. (In Russ.)
5. Semenov S.A., Muraviev A.N. Impact of chronic urinary retention on the life quality of those suffering from urinary bladder tuberculosis and having undergone augmentation ileocystoplasty. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2014, no. 3, pp. 13-18. (In Russ.)
6. Kholto bin D.P., Kulchavenya E.V., Khomyakov V.T. Urinary bladder tuberculosis of the 4th degree: how to restore urination. *Urologiya*, 2014, no. 5, pp. 26-29. (In Russ.)
7. Coutu D.L., Mahfouz W., Loutochin O. et al. Tissue engineering of rat bladder using marrow-derived mesenchymal stem cells and bladder acellular matrix. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 12, pp. e111966.
8. Da Silva M.L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post natal organs and tissues. *J. Cell Sci.*, 2006, vol. 119, pp. 2204-2213.
9. Du T., Zhu Y.J. The Regulation of inflammatory mediators in acute kidney injury via exogenous mesenchymal stem cells. *Mediat. Inflammation*, 2014, vol. 2014, pp. 261697.
10. Gupta N.P. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis. *Indian J. Urol.*, 2008, vol. 24, no. 3, pp. 382-387.
11. Ho M.H., Hou L.T., Tu C.Y. et al. Promotion of cell affinity of porous PLLA scaffolds by immobilization of RGD peptides via plasma treatment. *Macromol. Biosci.*, 2006, vol. 6, no. 1, pp. 90-98.
12. Liang J., Zhang H., Wang D. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease. *Gut.*, 2012, vol. 61, pp. 468-469.
13. Martínez-Montiel M.P., Gómez-Gómez G.J., Flores A.I. Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 1211-1227.
14. Oberpenning F., Meng J., Yoo J.J., Atala A. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat. Biotechnol.*, 1999, vol. 17, pp. 149-155.
15. Onken J., Gallup D., Hanson J. et al. Successful outpatient treatment of refractory Crohn's disease using adult mesenchymal stem cells. *ACG 2006 Final Program Book*, 2006, pp. 121.
16. Pariente J.L., Kim B.S., Atala A. In vitro biocompatibility evaluation of naturally derived and synthetic biomaterials using normal human bladder smooth muscle cells. *J. Urol.*, 2002, vol. 167, no. 4, pp. 1867-1871.
17. Pittenger M.F., Mbalaviele G., Black M. et al. Mesenchymal Stem Cells. *Human Cell Culture*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2001, vol. 5, ch. 9, pp. 189-208.
18. Shao J., Cheng C., Wan Y.J. et al. Early stage structural evolution of PLLA porous scaffolds in thermally induced phase separation process and the corresponding biodegradability and biological property. *Polymer Degradation and Stability*, 2012, vol. 97, pp. 955-963.
19. Snow-Lisy D.C., Diaz E.C., Bury M.I. The role of genetically modified mesenchymal stem cells in urinary bladder regeneration. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 9, pp. e0138643.
20. Yan S., Deng X., Wei W. A big step forward in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: allogeneic mesenchymal stem cell transplantation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013, vol. 34, pp. 453-454.
21. Yoo J.J., Olson J., Atala A., Kim B. Regenerative medicine strategies for treating neurogenic bladder. *Int. Neurourol. J.*, 2011, vol. 15, no. 3, pp. 109-119.
22. Yuan H., Zhuang Y., Xiong J. et al. Human umbilical mesenchymal stem cells-seeded bladder acellular matrix grafts for reconstruction of bladder defects in a canine model. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. e80959.

23. Zhang Y., Zuo K., Zeng Y. Effects of gelatin addition on the microstructure of freeze-cast porous hydroxyapatite ceramics // *Ceramics International*. – 2009. – Vol. 35, № 6. – P. 2151-2154.
23. Zhang Y., Zuo K., Zeng Y. Effects of gelatin addition on the microstructure of freeze-cast porous hydroxyapatite ceramics. *Ceramics International*, 2009, vol. 35, no. 6, pp. 2151-2154.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Орлова Надежда Валерьевна

научный сотрудник, направление урологии,
гинекологии и абдоминальной хирургии.
Тел.: 8 (812) 297-89-88.
E-mail: nadinbat@gmail.com

Виноградова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
лаборатории экспериментального туберкулеза и новых
медицинских технологий.
E-mail: vinogradova@spbniiif.ru

Шейхов Магомедсадых Гасанович

аспирант.
Тел.: 8 (812) 297-89-88.

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (812) 579-25-54.
E-mail: lhirurgb2@mail.ru

ФГБУН «Институт цитологии РАН (ИНЦ РАН)»,
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д. 4.

Юдинцева Наталия Михайловна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник.
E-mail: yudintceva@mail.ru

Нащёкина Юлия Александровна

кандидат биологических наук, научный сотрудник.
E-mail: ulychka@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Nadezhda V. Orlova

Researcher in Urology,
Gynecology and Abdominal Surgery.
Phone: +7 (812) 297-89-88.
E-mail: nadinbat@gmail.com

Tatyana I. Vinogradova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Laboratory of Experimental Tuberculosis
and New Medical Technologies.
E-mail: vinogradova@spbniiif.ru

Magomedadyk G. Sheykhov

Post-Graduate Student.
Phone: +7 (812) 297-89-88.

Petr K. Yablonsky

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (812) 579-25-54.
E-mail: lhirurgb2@mail.ru

Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, 4,
Tikhoretsku Ave., St. Petersburg, 194064.

Natalia M. Yudintseva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
E-mail: yudintceva@mail.ru

Yulia A. Naschekina

Candidate of Biological Sciences, Researcher.
E-mail: ulychka@mail.ru

Поступила 24.03.2017

Submitted as of 24.03.2017

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ ИЗОНИАЗИДА И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

А. В. ЗАХАРОВ¹, А. Э. ЭРГЕШОВ², А. Л. ХОХЛОВ³, Б. С. КИБРИК³

¹ТБУЗ ЯО «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Ярославль, Россия

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ярославль, Россия

Цель исследования: изучить влияние изониазида в сочетании с наночастицами серебра на устойчивые к изониазиду штаммы микобактерий туберкулеза (МБТ) и течение экспериментального туберкулеза, вызванного этими штаммами.

Материалы и методы. Наночастицы серебра получали методом электрохимического растворения металла, средний размер наночастиц 3–60 нм. Изучаемые концентрации наночастиц серебра составили 5; 25; 50 мкг/мл. Изониазид использовали только в концентрации 1 мг/мл. Всего было проведено 651 исследование *in vitro*.

Экспериментальную модель туберкулеза создавали путем заражения мышей (всего 68 мышей) двухнедельной вирулентной культурой *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Результаты. Как показали исследования *in vitro*, сочетание изониазида с наночастицами серебра обеспечило полное и значительное подавление роста штамма МЛУ МБТ в 49,2% наблюдений. Минимальная подавляющая концентрация наночастиц в составе нанокompозита с изониазидом составила 2,5 мкг/мл, минимальная бактерицидная – 5 мкг/мл. Атомно-силовая микроскопия выявила изменения морфометрических параметров МЛУ МБТ после воздействия наночастиц серебра в сочетании с изониазидом в отличие от изолированного использования изониазида или наночастиц серебра. При лечении экспериментального туберкулеза по выживаемости и гистологической оценке легочной ткани было подтверждено преимущество сочетания изониазида с наночастицами серебра перед отдельным использованием компонентов.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, экспериментальный туберкулез, наночастицы серебра, изониазид

Для цитирования: Захаров А. В., Эргешов А. Э., Хохлов А. Л., Кибрик Б. С. Эффективность сочетания изониазида и наночастиц серебра в лечении экспериментального туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 51–58. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-51-58

EFFECTIVENESS OF COMBINATION OF ISONIAZID AND SILVER NANOPARTICLES IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

A. V. ZAKHAROV¹, A. E. ERGESHOV², A. L. KHOKHLOV³, B. S. KIBRIK³

¹Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Goal of the study: to investigate the impact of isoniazid combined with silver nanoparticles on the isoniazid resistant strains of tuberculous mycobacteria and the course of experimental of tuberculosis caused by the above strains.

Materials and methods. The electrochemical metal resolution was used to obtain silver nanoparticles, the average size of nanoparticles made 3–60 nm. The investigated concentrations of silver nanoparticles made 5; 25; 50 µg/ml. The isoniazid was used only in one concentration of 1 mg/ml. Totally there were 651 *in vitro* tests.

The experimental tuberculosis model included infecting mice (totally 68) with two-week virulent multiple drug resistant culture of *M. tuberculosis*.

Results. *In vitro* tests proved that isoniazid combined with silver nanoparticles fully or significantly suppressed the growth of MDR TB strain in 49.2% of cases. The minimal inhibitory concentration of nanoparticles in the combination with isoniazid made 2.5 µg/ml and minimal bactericidal concentration made 5 µg/ml. Atomic force microscopy detected the changes in morphometric parameters of MDR tuberculous mycobacteria after exposure to silver nanoparticles combined with isoniazid unlike the use of isoniazid only or silver nanoparticles. When treating experimental tuberculosis, survival rates and histological tests of the lung tissue confirmed that the combination of isoniazid and silver nanoparticles was preferable compared to the single use of the above components.

Key words: multiple drug resistance of tuberculosis mycobacteria, experimental tuberculosis, silver nanoparticles, isoniazid

For citations: Zakharov A.V., Ergeshov A.E., Khokhlov A.L., Kibrik B.S. Effectiveness of combination of isoniazid and silver nanoparticles in the treatment of experimental tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 51–58. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-51-58

Наряду с разработкой и апробацией новых противотуберкулезных препаратов, актуальным является поиск средств, потенцирующих действие известных химиопрепаратов, так называемых адъювантов химиотерапии [8].

В качестве такого адъюванта предлагается использование наночастиц серебра [2–4]. В литературе имеются результаты исследований, посвященных антибактериальным свойствам наночастиц серебра, а также их способности потенцировать противо-

микробное действие препаратов [1, 5-7, 10]. Эти исследования показали, что применение серебра в наноразмерном диапазоне позволяет снизить его концентрацию с кратным увеличением биоцидных свойств, что явилось предпосылкой для изучения потенцирующего влияния наночастиц серебра на противотуберкулезный препарат изониазид при его взаимодействии со штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ), характеризующихся устойчивостью к нему.

Цель исследования: изучить влияние изониазида в сочетании с наночастицами серебра на устойчивые к изониазиду штаммы МБТ и течение экспериментального туберкулеза, вызванного этими штаммами.

Материалы и методы

В исследовании использовали водный раствор наночастиц серебра. Наночастицы получали методом электрохимического растворения металла, при этом средний размер наночастиц составлял 3-60 нм. Исследовали *in vitro* подавляющую активность изониазида в сочетании с наночастицами серебра на устойчивые к изониазиду штаммы МБТ. Изучаемые концентрации наночастиц серебра составили 5; 25; 50 мкг/мл. Изониазид использовали только в концентрации 1 мг/мл. Всего было проведено 651 исследование. Лекарственную устойчивость МБТ определяли с помощью метода абсолютных концентраций. Рост микобактерии оценивали по схеме:

- «отсутствие роста» или «000» – при полном отсутствии роста,
- «скудный» или «+» – при росте от единичных до 20 колоний,
- «умеренный» или «++» – при росте от 20 до 100 колоний,
- «обильный» или «+++» – при росте более 100 колоний.

Антибактериальную активность рассчитывали по соотношению количества КОЕ в контрольных и опытных образцах (контроль/опыт) и оценивали как:

- «+++»/«000»; «++»/«00»; «+»/«0» – полное подавление роста,
- «+++»/«+» – значительное подавление,
- «+++»/«++»; «++»/«+» – умеренное подавление,
- «+++»/«+++»; «++»/«++»; «+»/«+» – отсутствие подавления.

Определяли минимальную подавляющую и минимальную бактерицидную концентрации композита наночастиц серебра с изониазидом (далее нанокompозит). МБТ, подвергнутые действию нанокompозита, исследовали в атомно-силовом микроскопе Фемто-Скан производства НПП «Центр перспективных технологий» (Москва). Изображение обрабатывали с использованием программы FemtoScan [9].

Изучение химиотерапевтической активности нанокompозита проводили на 68 белых мышах-самцах имбредной линии BALB/c, полученных из питом-

ника вивария Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН. Возраст мышей 2,0-2,5 месяца, масса 18-20 г. Экспериментальную модель туберкулеза создавали путем заражения мышей двухнедельными вирулентными культурами *M. tuberculosis*, которые в препаративных количествах были получены и аликвотированы в бактериологической лаборатории ГБУЗ ЯО «Областная клиническая туберкулезная больница». Инфицирующая доза для одной мыши составляла 5×10^6 КОЕ. Заражение проводили внутривенно в область ретроорбитального синуса. Основными критериями в комплексе оценки эффективности лечения модельного туберкулеза у животных считали индекс выживаемости и результаты гистологического исследования легочной ткани.

При статистической обработке материала рассчитывали среднее значение показателя и величину средней ошибки. Статистическую достоверность показателей оценивали с помощью коэффициента достоверности Стьюдента, считая разницу достоверной при вероятности 95% и более ($p < 0,05$). Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel 2007 и статистической компьютерной программы «Биостатика».

Результаты исследования

Результаты подавляющей активности нанокompозита с различной концентрацией серебра на штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ) представлены в табл. 1. Полное и значительное подавление роста МЛУ МБТ отмечалось соответственно в 145 ($22,3 \pm 3,4\%$) и 175 ($26,9 \pm 3,3\%$) наблюдениях из 651. Максимальная подавляющая активность нанокompозита наблюдалась при концентрации наночастиц серебра 5 мкг/мл. Полное и значительное подавление роста штаммов МЛУ МБТ наблюдалось при данной концентрации в 91,3% случаев.

При концентрациях серебра 50 мкг/мл подавляющий эффект нанокompозита был менее выражен. Проведенные исследования позволили установить, что минимальная подавляющая концентрация нанокompозита проявляется при концентрации серебра 2,5 мкг/мл, минимальная бактерицидная концентрация – при 5 мкг/мл.

Для визуальной оценки происходящих с МБТ изменений под влиянием нанокompозита использован атомно-силовой микроскоп. Исследовали 25 образцов МЛУ МБТ, обработанных реагентами: 5 образцов – изониазидом в концентрации 1 мкг/мл, 10 образцов – изолированными наночастицами серебра в концентрации 10 мкг/мл и 10 образцов – нанокompозитом (изониазид – 1 мкг/мл, наночастицы серебра – 5 мкг/мл).

Экспозиция МБТ отдельно только изониазидом или наночастицами серебра не приводила к изменениям морфологии возбудителя. На рис. 1 пред-

Таблица 1. Частота подавления роста МЛУ МБТ при разных концентрациях серебра в нанокompозите

Table 1. Frequency of inhibition of MDR tuberculosis mycobacteria growth under various concentrations of silver in the nanocomposite material

Подавление роста контроль/опыт	Концентрация серебра в нанокompозите (мкг/мл)			
	5	25	50	Всего
Полное «+++»/«000»	108	33	4	145
%	49,8 ± 4,8	15,2 ± 6,2	1,8 ± 6,7	22,3 ± 3,4
Значительное «+++»/«+»	90	56	29	175
%	41,5 ± 5,1	25,8 ± 5,8	13,4 ± 6,4	26,9 ± 3,3
Умеренное «+++»/«++»	6	89	75	170
%	2,8 ± 7,3	41,0 ± 5,2	34,6 ± 5,4	26,1 ± 3,3
Отсутствует «+++»/«+++»	13	39	109	161
%	6,0 ± 6,8	18,0 ± 6,1	50,2 ± 4,7	24,7 ± 3,4
Всего	217	217	217	651
%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

ставлена МБТ после 24-часовой экспозиции с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл. Микобактерия имеет вытянутую форму в виде палочки с размерами: длина – 2,5 мкм; ширина – 0,5 мкм. Видимых морфологических изменений не отмечается.

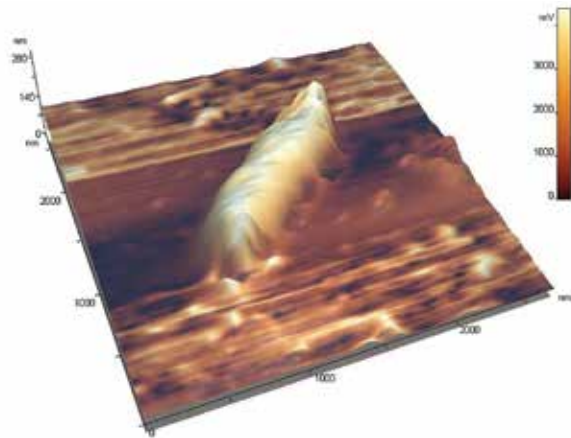


Рис. 1. МЛУ МБТ после 24-часовой экспозиции с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл (атомно-силовая микроскопия)

Fig. 1. MDR tuberculous mycobacteria after 24-hour exposure to isoniazid in the concentration of 1 µg/ml (atomic force microscopy)

На рис. 2 и 3 представлена МЛУ МБТ после 24-часовой экспозиции в растворе нанокompозита (изониазид 1 мкг/мл и наночастицы серебра 5 мкг/мл). Отчетливо видно появление продольного вдавления, связанного со снижением внутреннего упругого напряжения клетки и нарушением исходных параметров бактериальной стенки.

Химиотерапевтическую активность нанокompозита оценивали на модели экспериментального туберкулеза у имбредных мышей *in vivo*. Выделены следующие группы животных.

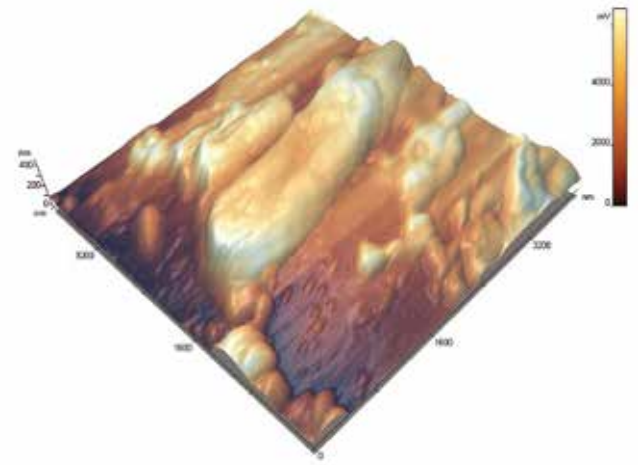


Рис. 2. МЛУ МБТ после 24-часовой экспозиции в растворе изониазида (концентрация 1 мкг/мл) с наночастицами серебра (концентрация 5 мкг/мл)

Fig. 2. MDR tuberculous mycobacteria after 24-hour exposure to the solution of isoniazid (concentration of 1 µg/ml) and silver nanoparticles (concentration of 5 µg/ml)

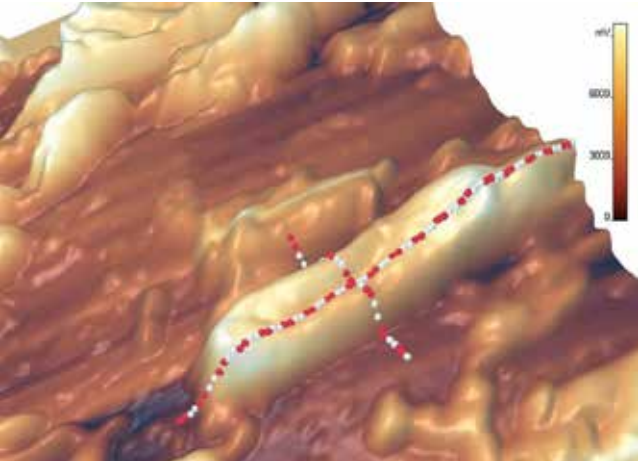


Рис. 3. Поперечный профиль поврежденного нанокompозитом МЛУ возбудителя туберкулеза

Fig. 3. Cross section of MDR tuberculous mycobacteria affected by the nanocomposite material

- Контрольные группы (К):
- а) незараженные животные – 5 животных;
 - б) зараженные, нелеченные – 10 животных;
 - в) зараженные, леченные изониазидом в дозе 50 мг/кг массы – 10 животных.
- Опытные группы (О):
- 1-я группа – зараженные, леченные наночастицами серебра (20 животных), в том числе 5 животных – в дозе 12,5 мкг/кг, 5 животных – в дозе 25 мкг/кг, 5 животных – в дозе 50 мкг/кг, 5 животных – в дозе 125 мкг/кг;
 - 2-я группа – зараженные, леченные нанокompозитом (20 животных): по изониазиду доза в композите была универсальной и составляла 50 мг/кг, по наночастицам серебра: доза 12,5 мкг/кг – 5 животных, доза 25 мкг/кг – 5 животных, доза 50 мкг/кг – 5 животных, доза 125 мкг/кг – 5 животных.

Дополнительно были инфицированы стандартной дозой культуры МБТ 3 мыши для верификации индуцирования у животных генерализованного туберкулезного процесса. Результаты макроскопических и микробиологических исследований убедительно свидетельствовали о создании у животных генерализованного туберкулеза, что позволяло проводить изучение противотуберкулезной активности нанокompозита. Лечение было начато через 14 дней после заражения и проводилось в течение 45 дней до момента гибели последнего животного из группы инфицированных, нелеченных (К «б»). Изониазид, наночастицы и нанокompозит вводили лабораторным животным внутримышечно ежедневно в виде растворов.

Данные по выживаемости мышей представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, все незараженные животные (группа К «а») к окончанию опыта остались живы, их состояние в ходе эксперимента не менялось. В группе К «б» зараженные животные не подвергались лечению, все 10 мышей погибли от генерализованного туберкулезного процесса. Индекс выживаемости – 0%. В группе К «в» лечение зараженных животных проводилось изониазидом в дозе 50 мг/кг массы, несмотря на устойчивость МБТ к изониазиду, индекс выживаемости составил 40%. В первой опытной группе (О1) лечение зараженных мышей проводили наночастицами

серебра, индекс выживаемости составил 35%. При этом имелись отличия выживаемости животных, получавших разные дозы серебра. Так, в подгруппе с дозой серебра 125 мкг/кг погибли все мыши с пиком падежа в сроки от 30 до 35 дней. Индекс выживаемости в подгруппах животных, получавших наночастицы в дозах 12,5 и 50 мкг/кг, составил 40%. Максимальная выживаемость при использовании только наночастиц серебра наблюдалась при дозе 25 мкг/кг – 60%, причем гибель отмечалась в более поздние сроки – от 35 до 40 дней. Таким образом, отмечается более выраженное влияние дозы наночастиц серебра 25 мкг/кг на увеличение продолжительности жизни зараженных животных.

Наиболее высокая выживаемость экспериментальных животных наблюдалась в опытной группе 2 (О2), где применяли для лечения нанокompозит со стандартной дозой изониазида 50 мг/кг и разными дозами серебра. В целом по группе индекс выживаемости составил 90%. По одному животному пали в подгруппах, где в нанокompозите концентрация серебра была 50 и 125 мкг/кг, при этом сроки падежа – после 35-го дня опыта. При использовании нанокompозита с содержанием серебра 12,5 и 25 мкг/кг индекс выживаемости составил 100%. Разница показателей индекса выживаемости при использовании нанокompозита в сравнении с группами, где применяли изолированный изониазид (К «в») и только наночастицы серебра (О1), статистически достоверна ($p < 0,05$).

Таким образом, по данным индекса выживаемости наибольшей химиотерапевтической активностью в лечении экспериментального туберкулеза у животных, инфицированных лекарственно-устойчивым штаммом МБТ, обладал нанокompозит на основе изониазида с содержанием наночастиц в дозах 12,5 и 25 мкг/кг. Следовательно, полученные на модели экспериментального туберкулеза данные свидетельствуют о потенцирующем действии наночастиц серебра и изониазида при лечении экспериментального туберкулеза, вызванного МЛУ МБТ.

Объективным критерием эффективности лечения является патоморфологическая оценка тканей. У животных контрольной группы К «б» (зараженные, нелеченные) в легочной ткани определялось значительное количество инфильтративных изменений. Сливной характер инфильтрации наблюдался у 9 (90%) животных (табл. 3). У всех мышей отмечалось выраженное снижение воздушности легочной ткани. В альвеолах определялись явления серозной и фибринозной экссудации. В периваскулярной зоне фиксировались крупные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

В то же время перибронхиальные отделы были свободны от лимфогистиоцитарных скоплений. В составе инфильтратов наблюдались лимфоциты, эпителиоидные клетки, крупные макрофаги (клетки типа Пирогова – Лангханса), нейтрофильные гранулоциты. В подавляющем большинстве случаев (у 9

Таблица 2. Выживаемость экспериментальных животных в наблюдаемых группах

Table 2. Survival of experimental animals in the investigated groups

№ группы	Число мышей	Погибло животных в ходе эксперимента (абс.)							Всего погибло	Всего выжили	Индекс выживаемости
		Сроки после начала лечения (дни)									
		10	20	25	30	35	40	45			
Контрольные группы											
К «а»	5	---	---	---	---	---	---	---	0	5	100%
К «б»	10	---	---	---	2	6	1	1	10	0	0%
К «в»	10	---	---	---	---	3	3		6	4°	40%
Зараженные, леченные наночастицами серебра разной концентрации (опытная группа 1)											
O1-12,5	5	---	---	---	1	1	1	---	3	2	40%
O1-25	5	---	---	---	---	---	2	---	2	3	60%
O1-50	5	---	---	---	2	1	---	---	3	2	40%
O1-125	5	---	---	---	1	3	1	---	5	0	0%
Всего:	20	---	---	---	4	5	4	---	13	7^	35%
Зараженные, леченные нанокompозитом с разной концентрацией серебра (опытная группа 2)											
O2-12,5	5	---	---	---	---	---	---	---	0	5	100%
O2-25	5	---	---	---	---	---	---	---	0	5	100%
O2-50	5	---	---	---	---	---	---	1	1	4	80%
O2-125	5	---	---	---	---	---	1	---	1	4	80%
Всего:	20	---	---	---	---	---	1	1	2	18*	90%

Примечание: между * и ^; * и ° ($p < 0,05$)

Таблица 3. Характер и распространенность специфического поражения легочной ткани
Table 3. Type and extent of the tuberculous lesions in the lung tissue

Группа	Сливной характер инфильтрации	Очаговый характер инфильтрации	Выраженное снижение воздушности	Множественные гранулемы	Отдельные гранулемы
Контрольные группы					
К «а» n = 5	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма
К «б» n = 10	9	1	10	–	–
К «в» n = 10	6	4	6	–	3
Опытные группы					
О1 n = 20	12	8	15	–	6
О2 n = 20	4	16	6	9	7

животных из 10) отмечались выраженные скопления нейтрофильных лейкоцитов с формированием детрита и участков казеозного некроза (табл. 4).

Таблица 4. Клеточный состав инфильтратов и гранулем
Table 4. Cell composition of infiltrates and granulomas

Группа	Единичные нейтрофилы	Скопления нейтрофилов	Скопления эпителиоидных клеток	Лимфоидные гранулемы	Эпителиоидные гранулемы
К «а» n = 5	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма
К «б» n = 10	1	9	4	–	–
К «в» n = 10	6	4	6	2	1
О1 n = 20	14	6	8	4	2
О2 n = 20	2	–	2	5	11

Наличие нейтрофильных гранулоцитов свидетельствовало о превалировании альтеративных воспалительных изменений с прогрессированием специфического туберкулезного процесса. Патоморфологическая картина изменений в легких экспериментальных животных, не получавших лечения, представлена на рис. 4.

Использование в лечении изониазида (группа К «в») способствовало некоторому уменьшению распространенности специфического воспаления. Зоны инфильтративных изменений имели тенденцию к фрагментации и располагались отдельными очагами, чаще периваскулярно и перибронхиально. Сливные инфильтративные изменения наблюдались в этой группе у 6 (60%) мышей, у 4 животных инфильтрация имела очаговый характер с относительно четкими границами, при этом лимфоциты располагались вокруг единичных эпителиоидных клеток или их скоплений. Таким образом, наме-

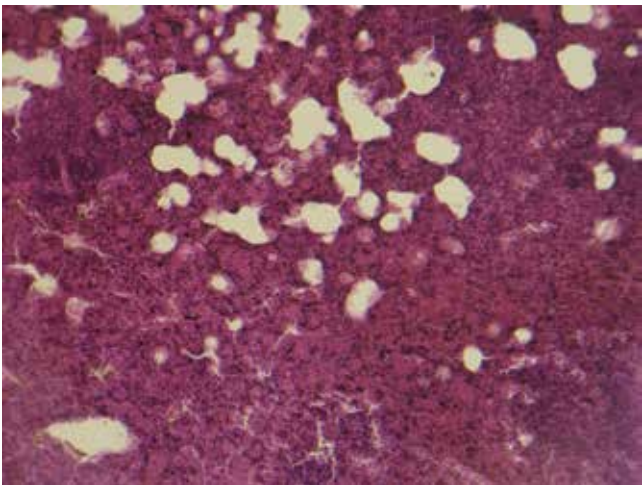


Рис. 4. Легочная ткань зараженной мыши, не получавшей лечения. Видны лимфогистиоцитарные инфильтраты, скопления макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов с формированием зон некроза. Резкое снижение воздушности легочной ткани. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$
Fig. 4. The lung tissue of the mouse receiving no treatment. One could see lymphohistiocytic infiltrates, clusters of macrophages and polymorphonuclear leukocytes with formation of necrotic parts. Abrupt reduction of the lung tissue airness. Hematoxylin-eosin staining, $\times 400$

чалось формирование лимфоидно-клеточных и эпителиоидно-клеточных гранулем. Лимфоидные гранулемы отмечены у 2 (20%) животных, эпителиоидные – у 1 (10%). В зонах специфической инфильтрации альвеолы и межальвеолярные перегородки были инфильтрированы лимфоцитами, клетками Пирогова – Лангханса, эпителиоидными клетками и их скоплениями. Таким образом, несмотря на лекарственную устойчивость возбудителя, использование изониазида в лечении экспериментальных животных данной группы способствовало некоторому снижению интенсивности воспалительных изменений. Характер патоморфологических изменений в легких мышей при монотерапии изониазидом представлен на рис. 5.

В группе О1, где применяли изолированные наночастицы серебра, также отмечали некоторое уменьшение распространенности зон специфического воспаления. Сливные инфильтративные изменения зафиксированы у 12 (60%) животных, у 8 мышей инфильтрация имела очаговый характер. Экссудативные изменения с выраженным снижением воздушности легочной ткани имели место у 15 (75%) животных. В 6 препаратах этой группы наблюдалось формирование отдельных гранулем, в 4 случаях гранулемы имели макрофагально-лимфоцитарный состав, в 2 – наблюдались эпителиоидные гранулемы.

Как показали гистологические исследования, использование нанокомпозита (группа О2) способствовало уменьшению распространенности специ-

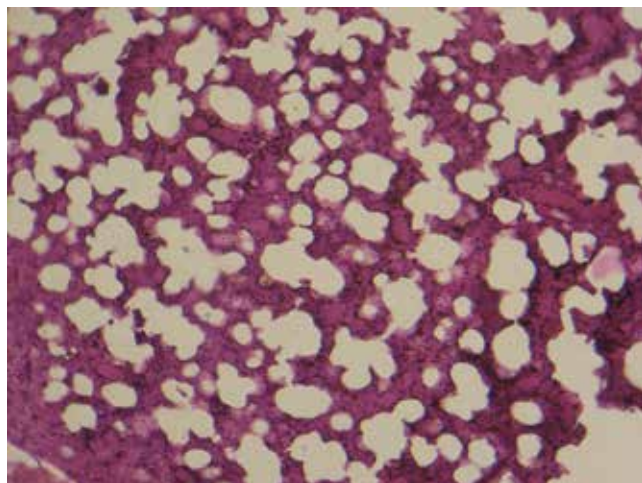


Рис. 5. Легочная ткань мыши, зараженной МЛУ МБТ и леченной изониазидом. Межальвеолярные перегородки резко утолщены за счет инфильтрации их клеточными элементами, сосуды полнокровны. Воздушность легочной ткани значительно снижена. Окраска гематоксилин-эозином, ×400

Fig. 5. The lung tissue of the mouse infected with MDR tuberculous mycobacteria and treated with isoniazid. Inter-alveolar septum is abruptly thickened due to infiltration by cellular elements; vessels are plethoric. The lung tissue airiness is significantly compromised. Hematoxylin-eosin staining, ×400

фических воспалительных изменений в легочной ткани животных. Выраженное снижение воздушности легочной ткани отмечалось у 6 (30%) животных. Сливные инфильтративные изменения зафиксированы у 1 (5%) мыши, у 7 инфильтрация носила крупно- и среднеочаговый характер, у 12 – мелкоочаговый. В 9 случаях наблюдались множественные гранулемы, у 7 животных – отдельные гранулемы. Нейтрофильные гранулоциты не встречались. В гранулемах в значительном количестве обнаружены макрофагально-эпителиоидные элементы, клетки типа Пирогова – Лангханса. Эпителиоидные гранулемы наблюдались у 11 (55%) животных, лимфоидные – у 5 (25%). Преобладание эпителиоидных клеток, многоядерных гигантских клеток Пирогова – Лангханса отражает преимущественно продуктивный тип тканевой реакции и свидетельствует о положительной динамике течения воспалительного процесса. Патоморфологические изменения в легких экспериментальных животных, получавших лечение нанокмппозитом, представлены на рис. 6.

Таким образом, наиболее выраженные положительные сдвиги в гистологической картине наблюдались у животных при использовании для лечения туберкулеза нанокмппозита. Как показали исследо-

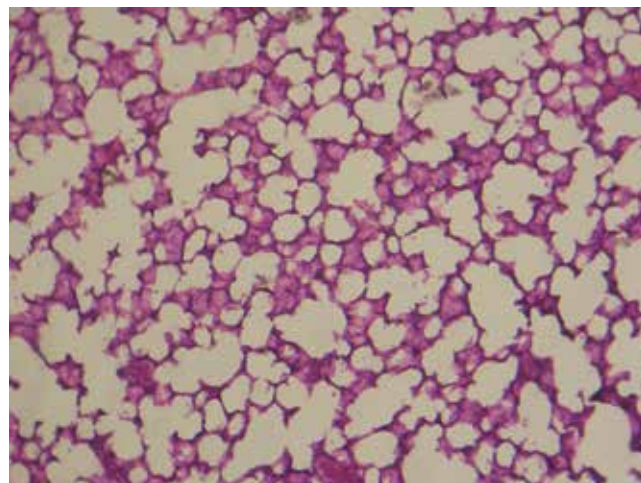


Рис. 6. Воздушная легочная ткань мыши, зараженной МЛУ МБТ и получавшей лечение нанокмппозитом. Окраска гематоксилин-эозином, ×400 (описание в тексте)

Fig. 6. The lung tissue of the mouse infected with MDR tuberculous mycobacteria and treated with the nanocomposite material. Hematoxylin-eosin staining, ×400. (described in the text)

вания, у них в легочной ткани отмечалось снижение распространенности специфического воспаления с уменьшением зон инфильтративных изменений, а характер специфического воспаления имел преимущественно продуктивный характер.

Выводы

1. В эксперименте *in vitro* воздействие нанокмппозита (изониазид и наночастицы серебра) обеспечило полное и значительное подавление роста МЛУ МБТ в 49,2% наблюдений.
2. Экспериментально установлено, что в сочетании с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл минимальная подавляющая концентрация наночастиц серебра составляет 2,5 мкг/мл при воздействии на штаммы МЛУ МБТ. Минимальная бактерицидная концентрация наночастиц при тех же параметрах изониазида зафиксирована на уровне 5 мкг/мл.
3. При атомно-силовой микроскопии выявлено изменение морфометрических характеристик МЛУ МБТ при воздействии нанокмппозита (изониазид в сочетании с наночастицами серебра) и не обнаружено таковых при раздельном воздействии его компонентов.
4. На модели экспериментального туберкулеза по данным патоморфологического исследования показано, что использование нанокмппозита дает лучшие результаты лечения туберкулеза, чем раздельное применение его компонентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова Е. М., Ревина А. А., Ростовщикова Т. Н., Киселева О. И. Бактерицидные и каталитические свойства стабильных металлических наночастиц в обратных мицеллах // Вестн. моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2001. – Т. 42, № 5. – С. 332-338.
2. Захаров А. В., Кибрик Б. С., Крейтсберг Г. Н. Оценка бактериостатических и бактерицидных параметров противотуберкулезных композитов на основе наночастиц серебра. // В кн. XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» по болезням органов дыхания: Сборник материалов конгресса. Тезисы докладов. – М., 2010. – С. 618.
3. Захаров А. В., Кибрик Б. С., Павлов А. В. Эффективность лечения экспериментального туберкулеза с использованием наночастиц серебра // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 151-152.
4. Кибрик Б. С., Павлов А. В., Захаров А. В. и др. Экспериментальное обоснование преодоления резистентности возбудителя туберкулеза на нанокompозитом изониазида и наночастиц серебра // Экспер. и клинич. фармакология. – 2011. – Т. 74, № 4. – С. 24-26.
5. Крутяков Ю. А., Кудринский А. А., Оленин А. Ю., Лисичкин Г. В. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы. // Успехи химии. – 2008. – № 3. – С. 242-269.
6. Радциг М. А. Взаимодействие клеток бактерий с соединениями серебра и золота: влияние на рост, образование биопленок, механизмы действия, биогенез наночастиц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 24 с.
7. Радциг М. А., Хмель И. А. Особенности антибактериального действия наночастиц серебра // 3-й Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». – М., 2010, 21-25 июня. – Т. 3. – Раздел: Нанотехнологии в медицине. – С. 324-326.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье // Утверждены на X съезде «Российского общества фтизиатров» 28.05.2015 г. и Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» Минздрава России 13.11.2015 г.
9. Яминский И. В. Взгляд в микромир: от атомов и молекул – до живых клеток. М., Наука, 2006. – 106 с.
10. Anh-Tuan Le, Huy P.T., Tran Quang Huy и др. Фотохимический синтез наночастиц серебра, обладающих высокой антибактериальной активностью // Рос. нанотехнологии. – 2010. – № 7-8. – С. 125-131.

REFERENCES

1. Egorova E.M., Revina A.A., Rostovshikova T.N., Kiseleva O.I. Bactericidal and catalytic properties of stable metal nanoparticles in inverted micelles. *Vestn. Mosk. Un-ta. Ser. 2. Khimiya*, 2001, vol. 42, no. 5, pp. 332-338. (In Russ.)
2. Zakharov A.V., Kibrik B.S., Kreitsberg G.N. Evaluation of bacteriostatic and bactericidal parameters of anti-tuberculosis nanocomposite materials based on silver nanoparticles. *V kn. XVII Rossiyskiy natsionalny kongress «Chelovek i lekarstvo» po boleznyam organov dykhaniya: Sbornik materialov kongressa. Tezisy dokladov*. [Abst. book of the XVIIth Russian National Congress on Man and Drug. Respiratory Diseases]. Moscow, 2010, pp. 618. (In Russ.)
3. Zakharov A.V., Kibrik B.S., Pavlov A.V. Treatment efficiency of experimental tuberculosis with the use of silver nanoparticles. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 151-152. (In Russ.)
4. Kibrik B.S., Pavlov A.V., Zakharov A.V. et al. Experimental justification of overcoming the resistance of tuberculous mycobacteria by the nanocomposite material consisting of isoniazid and silver nanoparticles. *Ekspierimental. i Klinich. Farmakologiya*, 2011, vol. 74, no. 4, pp. 24-26. (In Russ.)
5. Krutyakov Yu.A., Kudrinskiy A.A., Olenin A.Yu., Lisichkin G.V. Synthesis and properties of silver nanoparticles: achievements and perspectives. *Uspekhi Khimii*, 2008, no. 3, pp. 242-269. (In Russ.)
6. Radtsig M.A. *Vzaimodeystvie kletok bakteriy s soedineniyami serebra i zolota: vliyaniye na rost, obrazovaniye bioplenok, mekhanizmy deystviya, biogenez nanochastits* Diss. kand. med. nauk. [Interaction of bacterial cells with silver and gold compounds: impact on their growth, formation of biofilms, action mechanisms, biogenesis of nanoparticles. Cand. Diss.]. Moscow, 2013, 24 p.
7. Radtsig M.A., Khmel I.A. The specific antibacterial action of silver nanoparticles. *3-y Evraziyskiy kongress po meditsinskoy fizike i inzhenerii «Meditsinskaya fizika – 2010»*. [The 3rd Eurasian Congress on Medical Physics and Engineering - 2010]. Moscow, 2010, June 21-25, 2016 vol. 3, Part on Nanotechnologies in Medicine. pp. 324-326. (In Russ.)
8. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. 3rd Edition. Approved at the Xth Meeting of the Russian Society of Phthisiologists as of 28.05.2015 and Profile Commission in Phthisiology by the Russian Ministry of Health as of 13.11.2015.
9. Yaminskiy I.V. *Vzglyad v mikromir: ot atomov i molekul – do zhivyykh kletok*. [Insight into microworld – from atoms and molecules to living cells]. Moscow, Nauka Publ., 2006, 106 p.
10. Anh-Tuan Le, Huy P.T., Tran Quang Huy et al. Photochemical synthesis of silver nanoparticles possessing high anti-bacterial action. *Ros. Nanotekhnologii*, 2010, no. 7-8, pp. 125-131. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Захаров Андрей Владимирович

ГБУЗ ЯО «Областная клиническая туберкулезная больница»,
кандидат медицинских наук, заведующий отделением
легочного туберкулеза.
150000, г. Ярославль, ул. Собинова, д. 43.
Тел./факс: 8 (4852) 43-97-25.
E-mail: Yrzahan@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-19.
E-mail: cnit@ctri.ru

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

FOR CORRESPONDENCE:

Andrey V. Zakharov

Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Pulmonary Tuberculosis Department.
43, Sobinova St.,
Yaroslavl, 150000
Phone/Fax: +7 (4852) 43-97-25.
E-mail: Yrzahan@mail.ru

Atadzhan E. Ergeshov

Central Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-19.
E-mail: cnit@ctri.ru

Yaroslavl State Medical University,
5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl, 150000

Хохлов Александр Леонидович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАМН, заведующий кафедрой клинической фармакологии
с курсом института последипломного образования.
Тел.: 8 (4852) 45-84-61.
E-mail: al460935@yandex.ru.

Кибрик Борис Семёнович

доктор медицинских наук, профессор кафедры
туберкулеза.
Тел.: 8 (4852) 48-41-38.

Aleksandr L. Khokhlov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of RAMS, Head of Clinical Pharmacology Department
with Post-Graduate Training Course.
Phone: +7 (4852) 45-84-61.
E-mail: al460935@yandex.ru.

Boris S. Kibrik

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Tuberculosis Department.
Phone: +7 (4852) 48-41-38.

Поступила 25.11.2016

Submitted as of 25.11.2016

АМИЗОЛИД

Таблетки
200, 400, 600 мг
Инфузионный раствор
100, 200, 300 мл



ПРЕИМУЩЕСТВА:

Таблетки (200, 400, 600 мг.)

- ✓ **Удобство в применении:** 200, 400 мг - дополнительные дозировки, позволяющие обеспечить точный подбор препарата пациентам.
- ✓ **Экономическая выгода** - для лечебного учреждения при работе с дополнительными дозировками, которые позволяют обеспечить точный подбор препарата пациентам и нивелировать перерасход препарата.
- ✓ **Удобство в применении для детской практики,** благодаря наличию минимальной дозировки.

Инфузионный раствор (100, 200, 300 мл.)

- ✓ **Удобство в применении** - дополнительные дозировки позволяющие обеспечить точный подбор препарата пациентам.
- ✓ **Экономическая выгода** - для лечебного учреждения при работе с дополнительными дозировками, которые позволяют обеспечить точный подбор препарата пациентам и нивелировать перерасход препарата.
- ✓ **Удобство в применении для детской практики,** благодаря наличию минимальной дозировки.
- ✓ **Предложение по стоимости:** за комбинацию в 100 мл +200 мл при эксклюзивном предложении от АО «Фармасинтез» экономически более выгодно предложения за 300 мл от «других производителей».
- ✓ **Форма выпуска:** 200 мл(400мг) является самой выгодной при рекомендуемом режиме дозирования для детей младше 12 лет, т.к. разовая доза при среднем весе ребенка в 40 кг составляет 200 мл (400мг), в рамках рекомендованной дозы по инструкции - 10 мг/кг в/в каждые 8 ч.



123100, г. Москва, Пресненская наб., д. 12,
Башня Федерация (Запад), 42 этаж,
тел. (495) 750-54-37, 942-38-34
e-mail: moscow@pharmasintez.com

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3
для писем: 664040, Иркутск а/я 17
тел. (3952) 55-03-55, 55-03-20, факс: (3952) 55-03-25
e-mail: info@pharmasintez.com

АМИЗОЛИД

✓ **Международное наименование:** Линезолид

✓ **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, 400 мг, 600 мг; инфузионный раствор 100, 200, 300мл.

✓ **Фармакодинамика:**

Противомикробное средство, относится к классу оксазолидинонов. Механизм действия препарата обусловлен ингибированием синтеза белка в бактериях. Линезолид связывается с участком 23S на бактериальной рибосомальной РНК 50S субъединицы и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка. Линезолид активен *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

✓ **Показания:**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к линезолиду микроорганизмами; пневмония (внебольничная и госпитальная); инфекции кожи и мягких тканей; энтерококковые инфекции (в т.ч. вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*).

✓ **Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата; детский возраст до 12 лет и с массой тела менее 40 кг; период грудного вскармливания; одновременный прием с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение двух недель после прекращения приема названных препаратов; при отсутствии мониторинга артериального давления не следует применять препарат пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или пациентам, получающим следующие препараты: адреномиметики (например, псевдозедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминиметики (например, дофамин); при отсутствии тщательного наблюдения за пациентами с возможным развитием серотонинового синдрома не следует применять лицам с карциноидным синдромом и/или пациентам, получающим следующие препараты: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов (триптаны), меперидин или бупрон.

✓ **Режим дозирования:**

Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи. Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т. к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Срок годности 2 года.

На правах рекламы



123100, г. Москва, Пресненская наб., д. 12,
Башня Федерация (Запад), 42 этаж,
тел. (495) 750-54-37, 942-38-34
e-mail: moscow@pharmasynTEZ.com

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3
для писем: 664040, Иркутск а/я 17
тел. (3952) 55-03-55, 55-03-20, факс: (3952) 55-03-25
e-mail: info@pharmasynTEZ.com

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В. А. НИКИТИН¹, Л. В. ВАСИЛЬЕВА¹, Е. М. ТОЛСТЫХ¹, А. С. НОГОВИЦЫНА²

¹ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, Россия

²Липецкая городская поликлиника № 7, г. Липецк, Россия

Часто локальное воспаление приобретает системный характер с тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. В настоящее время изучение системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сосредоточено на двух аспектах. Во-первых, это оценка воспалительной нагрузки путем определения содержания в крови маркеров воспаления. Во-вторых, в настоящее время общепризнано, что для ХОБЛ характерно развитие ряда внелегочных патологий и сопутствующих заболеваний. Какими бы ни были эти общие патогенетические механизмы, ясно одно: сердечно-сосудистые заболевания, снижение массы тела, остеопороз и ряд других «внелегочных» проявлений ХОБЛ связаны с наличием хронического системного воспаления.

Ключевые слова: системное воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Никитин В. А., Васильева Л. В., Толстых Е. М., Ноговицына А. С. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 61-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66

ROLE OF SYSTEMATIC INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF COMORBIDITY IN CASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V. A. NIKITIN¹, L. V. VASILIEVA¹, E. M. TOLSTYKH¹, A. S. NOGOVITSYNA²

¹Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Lipetsk Municipal Polyclinic no. 7, Lipetsk, Russia

Often local inflammation develops into systemic one with total inflammatory response of endotheliocytes, plasma and cellular blood factors, connective tissue, and at the final stages it is manifested through microcirculatory disorders in vital organs and tissues. At present two aspects are being investigated related to systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Firstly, it is the evaluation of inflammatory load through testing the level of inflammation markers in blood. Secondly, now it is generally recognized that a number of typical extrapulmonary disorders and concurrent diseases develops in COPD patients. Regardless of these general pathogenic mechanisms, the one thing is clear: cardiovascular diseases, body weight loss, osteoporosis and a number of other extrapulmonary manifestations of COPD are related to systematic inflammatory response.

Key words: systemic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease

For citations: Nikitin V.A., Vasilieva L.V., Tolstykh E.M., Nogovitsyna A.S. Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 61-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66

Хроническое легочное воспаление – длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани (bronхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды) с участием воспалительных клеток и множества провоспалительных медиаторов [3]. Часто локальное воспаление приобретает системный характер. Хроническое системное воспаление (ХСВ) – это типовой, мультисиндромный, патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [15].

В основе как острого, так и ХСВ лежит единый патогенетический механизм – системная альтерация, провоцирующая генерализацию базовых механизмов программы воспалительного процесса,

предназначенных для реализации внутри очага воспаления, но не за его пределами. Хронические факторы системной альтерации, как правило, действуют кооперативно. В некоторых случаях можно выделить ключевые триггеры ХСВ, такие как иммунокомплексная патология при системных аутоиммунных заболеваниях или развитие пролонгированного краш-подобного синдрома при атеросклеротической окклюзии бедренной артерии. В других случаях изменяются многие параметры гомеостаза без признаков доминирующего звена хронической системной альтерации. Другой важной задачей является классификация заболеваний, имеющих риски развития ХСВ, исходя из степени вовлечения в их патогенез механизмов ХСВ [4].

Коморбидный фон пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) отягощен отнюдь не меньше, чем у «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОБЛ по ряду клинических

и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных заболеваний [1]. При хроническом воспалительном процессе в легких повышение уровня протеаз и оксидантов, вероятно, способствует деградации легочной ткани и прогрессированию ХОБЛ. Однако маркеры воспаления могут изменяться под воздействием и других заболеваний и, таким образом, при определенных обстоятельствах представляют не относящиеся к ХОБЛ фенотипы. Исследование биомаркеров относится к изучению молекул или материй (например, клеток, тканей), которые отражают прогрессирование заболевания [12].

В настоящее время изучение системного воспаления при ХОБЛ сосредоточено на двух аспектах. Во-первых, учитывая практические трудности обнаружения и количественного измерения бронхиального воспаления таким способом, который позволял бы при необходимости воспроизвести результат, представляется перспективной оценка воспалительной нагрузки путем определения содержания в крови маркеров воспаления. Во-вторых, в настоящее время общепризнано, что для ХОБЛ характерно развитие ряда внелегочных патологий и сопутствующих заболеваний. Какими бы ни были эти общие патогенетические механизмы, ясно одно: сердечно-сосудистые заболевания [22], снижение массы тела [37], остеопороз и ряд других «внелегочных» проявлений ХОБЛ связаны с наличием ХСВ [33].

Связь между системным воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, несомненно, существует [38]. Гаплотипы, связанные с повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ), сами по себе не сопряжены с риском сердечно-сосудистых патологий [26]. Поэтому более вероятно, что СРБ – это маркер, а не причина таких сопутствующих заболеваний. При ХОБЛ имеется прямая связь между величиной системного воспалительного ответа и жесткостью артерий [40].

Среди основных медиаторов ХСВ выделяют: провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18) [35], фактор некроза опухоли (ФНО- α) [24], матриксные металлопротеиназы [21], СРБ [18] и т. д. Биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, сегодня можно считать изомеры десмозина [32], лейкотриен-В₄ [20], ИЛ-8 [30], эластазу нейтрофилов и сурфактантный протеин Д [29].

Кроме того, необходимо отметить, что в крови пациентов с ХОБЛ обнаруживают повышенные концентрации фибриногена [39], атриального (тип А) и мозгового (тип В) натрий-уретического пептида (NTproBNP) [23], а также Т-тропонина [19]. У пациентов с ХОБЛ уже на ранней стадии заболевания выявляются нарушение вазоактивной функции эндотелия, баланса противовоспалительных цитокинов, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Развивающееся

системное воспаление и эндотелиальная дисфункция (ЭД) прямо и опосредованно способствуют не только формированию легочной гипертензии и хронического легочного сердца, но и развитию левожелудочковой недостаточности. Увеличение концентрации эндотелина в плазме крови при ХОБЛ может рассматриваться как один из признаков наличия ЭД. Этот биологически активный субстрат активизирует рецепторы на гладкомышечных клетках, вызывает стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов, стимулирует дальнейшую активацию провоспалительных цитокиновых каскадов, поддерживает персистенцию хронического воспаления, усиливает адгезию тромбоцитов и образование микротромбов [7].

Предполагается, что СРБ является более строгим предиктором кардиоваскулярных событий, чем холестерин липопротеидов низкой плотности [34]. Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» (ксантомных) клеток. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающего в основании атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий [28].

Частыми осложнениями ХОБЛ являются тромботические осложнения и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА). К факторам, предрасполагающим к развитию ТЭЛА у больных ХОБЛ, относятся легочное сердце с наличием муральных тромбов в правом желудочке (ПЖ), нарушения агрегации тромбоцитов и фибринолиза, полицитемия, снижение уровня физической активности, системная воспалительная реакция организма, прием кортикостероидов, курение и аритмии [8].

Другой составляющей синдрома гиперкоагуляции при ХОБЛ, обеспечивающей протромботическое и провоспалительное состояние всех систем организма, является ожирение, встречающееся у пациентов с ХОБЛ в 31% случаев. Жировая ткань является эндокринным органом, депонирующим множество провоспалительных цитокинов (в том числе СРБ, ФНО, ИЛ-6), гормонов и нейромедиаторов. Более того, адипоциты вырабатывают большие концентрации адипоцитокинов, среди которых наиболее изучены лептин, адипсин, адипонектин, резистин и грелин, которые усугубляют прогрессивно протекающее системное воспаление и усугубляют интермиттирующую гипоксию, способную изменять метаболизм глюкозы посредством влияния на периферическую чувствительность тканей к инсулину [36].

Несмотря на то что у пациентов с ожирением уровень лептина должен быть повышен, у больных ХОБЛ ввиду развития гиперadreнергического состояния, обусловленного гиперкапнией, и в силу активности высоких концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) количество его

ниже должного [25]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ имеет место так называемая резистентность к лептину, которая посредством активации супрессоров сигнальной системы цитокинов и подавления сигналов лептина способствует системному воспалению [31]. При сниженном уровне лептина у больных ХОБЛ с синдромом ожирения имеют место высокие титры концентраций другого гормона, продуцируемого жировой тканью, – адипонектина, который способствует у данных больных развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа (СД2). Примечательно, что в когорте пациентов с СД2 и сопутствующей ХОБЛ наблюдаются более высокие концентрации СРБ, фибриногена, ИЛ-6, ФНО- α , а также наименьший уровень плазменного альбумина по сравнению с лицами без obstructивных заболеваний легких независимо от их пола и возраста [2]. Уровни маркеров системного воспаления у пациентов с ХОБЛ остаются повышенными и без обострения заболевания. Сочетание ХОБЛ с метаболическим синдромом отягощает течение основного заболевания, что объясняется значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов, в избытке секретируемых висцеральной жировой тканью [13].

Установлено, что метаболический синдром у пациентов с ХОБЛ приводит к значительному повышению риска сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), у лиц молодого работоспособного возраста, ускоряя развитие коронарного атеросклероза в среднем на 10 лет [9]. Несмотря на то что основной причиной диастолических нарушений левого желудочка (ЛЖ) является гипертрофия его миокарда, в развитии диастолической дисфункции ЛЖ при ХОБЛ может играть роль нарушение межжелудочкового взаимодействия. В его основе лежат повышение жесткости миокарда желудочков и межжелудочковой перегородки, в том числе вследствие воздействия молекулярных компонентов воспаления непосредственно на миокард, нарушение синхронности функционирования ЛЖ и ПЖ. Кроме того, активация эластолиза при ХОБЛ приводит не только к деструктивным изменениям легочной ткани, но и к нарушению эластичности аорты, легочной артерии и миокарда обоих желудочков, что в сочетании с ЭД способствует формированию диастолической дисфункции и сердечной недостаточности. В свою очередь, диастолическая дисфункция ЛЖ впоследствии приводит к развитию левожелудочковой недостаточности. Повышение концентрации ЦИК свидетельствует о включении аутоиммунных механизмов в развитие заболевания. ЦИК, взаимодействуя с эндотелием сосудов большого и малого кругов кровообращения, могут усилить ЭД и замкнуть один из порочных кругов сосудистых изменений, приводя к прогрессированию основного заболевания и его осложнений. ЭД опосредует также и один из механизмов вовлечения

васкулярных процессов в патогенез хронического легочного сердца и лежит не только в основе развития микроциркуляторных расстройств у пациентов на ранних стадиях [11].

Артериальная гипертензия (АГ) и ХОБЛ представляют одно из самых частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. Среди патогенетических механизмов АГ у больных ХОБЛ ведущая роль принадлежит первичной активизации симпатoadреналовой системы (САС).

Таким образом, к патогенезу АГ при ХОБЛ подключается почечное звено, заключающееся в гиперреактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышении активности юкстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, при этом почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро становится доминирующим. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность РААС уже в начальной стадии ХОБЛ и отмечается гиперактивность ее тканевых компонентов. Повышенная активность РААС может стать причиной гипокалиемии у пациентов с ХОБЛ, которая приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности из-за снижения силы дыхательной мускулатуры [14].

Основными механизмами системной и легочной АГ на фоне ХОБЛ являются хроническая артериальная гипоксемия и гиперкапния [5]. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и далее усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность, которую повышают даже относительно короткие периоды гипоксии [16].

Помимо гипоксии, причиной повышения артериального давления у больных ХОБЛ могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации САС и развитию системной вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления влияют не только на симпатическую нервную систему, но и на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови (простагландины, NTproBNP) [17].

Кроме того, у больных «пульмогенной» АГ выявлено преобладание явлений застоя в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, к которым со временем присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, нарушением их функции и локальным стазом в микрососудах (эритроцитоз). Подавление механизмов активной модуляции тканевого крово-

тока сопровождается компенсаторным возрастанием роли пассивной модуляции, которая направлена прежде всего на разгрузку веноулярного звена микроциркуляторной системы [10].

Безусловно, что при освещенных выше механизмах патогенеза АГ и ХОБЛ взаимоотношению двух этих патологий способствуют неспецифическое персистирующее воспаление низкой градации и оксидативный стресс, которые приводят к развитию ЭД, повышению выработки эндотелина и тромбосана [27], а также к сосудистому ремоделированию и активации РААС [6].

Таким образом, для ХОБЛ характерно респираторное и системное воспаление, интенсивность которого нарастает в периоды обострений. Возможно, что распространение интенсивного локального воспаления в дыхательных путях в систему кровообращения способствует увеличению концентрации специфических системных воспалительных маркеров и с течением времени приводит к развитию сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, терапия ХОБЛ должна быть направлена не только на легочные нарушения, но и на коррекцию системных проявлений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А. Л. и др. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления // *Рус. мед. журнал.* – 2014. – № 11. – С. 811.
2. Воронкова О. О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и динамика их на фоне лечения бронхолитическими средствами: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 112 с.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.): пер. с англ. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 100 с.
4. Гусев Е. Ю. и др. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // *Цитокины и воспаление.* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 3-10.
5. Дворецкий Л. И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? // *Пульмонология.* – 2012. – № 6. – С. 5-11.
6. Жданов В. Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией // *Актуальные проблемы пульмонологии: сб. науч. тр. – Ленинград, 1991. – С. 89-93.*
7. Задюченко В. С. и др. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем // *Рос. кардиологический журнал.* – 2007. – Т. 63, № 1. – С. 84-87.
8. Задюченко В. С. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных ХОБЛ // *Рус. мед. журнал.* – 2003. – Т. № 9. – С. 535-539.
9. Зарубина Е. Г., Карпечкина Ю. Л., Прохоренко И. О. Влияние метаболического синдрома на скорость формирования ИБС у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье.* – 2011. – № 1. – С. 27-33.
10. Клинические рекомендации: хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2003. – С. 168.
11. Кузубова Н. А. и др. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* – 2013. – № 4. – С. 41-45.
12. Лещенко И. В., Баранова И. И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология.* – 2012. – № 2. – С. 108-117.
13. Рязанов А. С., Киреев С. А., Еременко Н. Н. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления // *Ожирение и метаболизм.* – 2010. – № 2. – С. 49-51.
14. Серебрякова В. И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 1998. – 55 с.

REFERENCES

1. Vertkin A.L. et al. Comorbidity in COPD: role of chronic systemic inflammation. *Russ. Med. Journal*, 2014, no. 11, pp. 811. (In Russ.)
2. Voronkova O.O. *Sostoyaniye sistemy provospalitelnykh tsitokinov i nespetsificheskikh markerov vospaleniya u bolnykh KHOBL i dinamika ikh na fone lecheniya bronkholiticheskimi sredstvami. Diss. kand. med. nauk.* [State of anti-inflammatory cytokine system and non-specific inflammation markers in COPD patients and its changes when treated by bronchodilators. Cand. Diss.]. Moscow, 2006, 112 p.
3. *Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2007).* (Russ. Ed.: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (revision as of 2011)). Edited by A.G. Chuchalin, Moscow, Atmoshera Publ., 2008, 100 p.
4. Gusev E.Yu. et al. Chronic systemic inflammation as a typical disorder. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2008, vol. 7, no. 4, pp. 3-10. (In Russ.)
5. Dvoretzkiy L.I. Anemia in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease: comorbidity or systemic manifestation? *Pulmonologiya*, 2012, no. 6, pp. 5-11. (In Russ.)
6. Zhdanov V.F. *Kliniko-statisticheskaya kharakteristika bolnykh nespetsificheskimi zabolevaniyami legkikh s sistemnoy arterialnoy gipertenziei. Aktualnye problemy pulmonologii: sb. nauch. tr.* [Clinical and statistic characteristics of those suffering from non-specific pulmonary diseases and systemic arterial hypertension. Actual issues of pulmonology. Coll. of articles]. Moscow, Leningrad, 1991, pp. 89-93.
7. Zadionchenko V.S. et al. Endothelium dysfunction and apoptosis process in those with chronic cor pulmonale. *Russ. Kardiologicheskyy Zhurnal*, 2007, vol. 63, no. 1, pp. 84-87. (In Russ.)
8. Zadionchenko V.S. et al. Clinical and functional specific features of arterial hypertension in COPD patients. *Russ. Med. Journal*, 2003, vol. 9, pp. 535-539. (In Russ.)
9. Zarubina E.G., Karpechkina Yu.L., Prokhorenko I.O. Impact of metabolic syndrome on the rate of development of ischemic heart disease in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Vestnik Meditsinskoy Instituta «REAVIZ»: Reabilitatsiya, Vrach i Zdorovye*, 2011, no. 1, pp. 27-33. (In Russ.)
10. *Klinicheskie rekomendatsii: khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh.* [Clinical recommendations: chronic obstructive pulmonary disease]. Edited by A.G. Chuchalin, Moscow, Atmoshera Publ., 2003, pp. 168.
11. Kuzubova N.A. et al. Role of systemic inflammation and endothelium dysfunction in the development of left ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pulmonologiya*, 2013, no. 4, pp. 41-45. (In Russ.)
12. Leschenko I.V., Baranova I.I. Inflammation biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2012, no. 2, pp. 108-117. (In Russ.)
13. Ryazanov A.S., Kireev S.A., Eremenko N.N. Specific clinical course of COPD in metabolic syndrome: role of systemic inflammation. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2010, no. 2, pp. 49-51. (In Russ.)
14. Serebryakova V.I. *Kliniko-patologicheskie osobennosti neyroendokrinnoy regulatsii pri sochetanii arterialnoy gipertenzii s labilnoy i stabilnoy obstruktsii bronkhov v vozrastnom i polovom aspekte, korrektsiya vyavlennykh narusheniy. Diss. dokt. med. nauk.* [Clinical and pathologic specific features of neuroendocrinal regulation with concurrent arterial hypertension with instable and stable bronchial obstruction in the age and gender aspect, management of detected disorders. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 1998, 55 p.

15. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Т. Н. Системное воспаление – миф или реальность? // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т. 74, № 3. – С. 219-227.
16. Чичерина Е. Н., Шипицина В. В., Мalykh С. В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 97-102.
17. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М., 2003.
18. Brajer B. et al. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59, Suppl. 6. – P. 145-152.
19. Brekke P. H. et al. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 563-570.
20. Cazzola M. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 416-469.
21. Francios L. G. et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 189-199.
22. Friedman G. D., Klatsky A. L., Siegelau A. B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 294. – P. 1071-1075.
23. Groenewegen K. H. et al. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 350-357.
24. He J. Q. et al. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 698-704.
25. Jenkins A. B., Markovic T. P. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40. – P. 348-351.
26. Kaptoge S. et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 132-140.
27. Kataoka H. et al. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, № 3. – P. 276-285.
28. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 169. – P. 203-214.
29. Majo J. et al. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 946-953.
30. Manisto J., Haahtela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors // *Nord. Med.* – 1997. – Vol. 112, № 4. – P. 122-125.
31. Mantzoros C. S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 671-680.
32. Pinto-Plata V. M. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 23-28.
33. Raisz L. G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling // *Clin. Chem.* – 1999. – Vol. 45. – P. 1353-1358.
34. Ridker P. M., Rifai N., Rose L. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1557-1565.
35. Sabit. R. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 1259-1265.
36. Sauerwein H. P., Schols A. M. Glucose metabolism in chronic lung disease // *Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 21. – P. 367-371.
37. Schols A. M. Pulmonary cachexia // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 85. – P. 101-110.
38. Schunemann H. J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study // *Chest.* – 2000. – Vol. 118. – P. 656-664.
39. Sin D. D. et al. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008. – № 2. – P. 65-74.
40. Zacho J. et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1897-1908.
15. Chereshevnev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko T.N. System inflammation – myth or reality? *Vestnik Rossiiskoy Akademii Nauk*, 2004, vol. 74, no. 3, pp. 219-227. (In Russ.)
16. Chicherina E.N., Shipitsina V.V., Malykh S.V. Comparative characteristics of clinical and functional disorders of the cardiovascular system in those suffering from chronic obstructive bronchitis. *Pulmonologiya*, 2003, no. 6, pp. 97-102. (In Russ.)
17. Shmelev E.I. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezнь legkikh*. [Chronic Obstructive Lung Disease]. Moscow, 2003,
18. Brajer B. et al. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008, vol. 59, suppl. 6, pp. 145-152.
19. Brekke P.H. et al. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 31, pp. 563-570.
20. Cazzola M. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 31, pp. 416-469.
21. Francios L.G. et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2006, vol. 19, pp. 189-199.
22. Friedman G.D., Klatsky A.L., Siegelau A.B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.*, 1976, vol. 294, pp. 1071-1075.
23. Groenewegen K.H. et al. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*, 2008, vol. 133, pp. 350-357.
24. He J.Q. et al. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax*, 2009, vol. 64, pp. 698-704.
25. Jenkins A.B., Markovic T.P. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans. *Diabetologia*, 1997, vol. 40, pp. 348-351.
26. Kaptoge S. et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 132-140.
27. Kataoka H. et al. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats. *Am. J. Hypertens.*, 2001, vol. 14, no. 3, pp. 276-285.
28. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. L. Lind. *Atherosclerosis*, 2003, vol. 169, pp. 203-214.
29. Majo J. et al. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 17, pp. 946-953.
30. Manisto J., Haahtela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors. *Nord. Med.*, 1997, vol. 112, no. 4, pp. 122-125.
31. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann. Intern. Med.*, 1999, vol. 130, pp. 671-680.
32. Pinto-Plata V.M. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 23-28.
33. Raisz L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin. Chem.*, 1999, vol. 45, pp. 1353-1358.
34. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 347, pp. 1557-1565.
35. Sabit. R. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, pp. 1259-1265.
36. Sauerwein H.P., Schols A.M. Glucose metabolism in chronic lung disease. *Clin. Nutr.*, 2002, vol. 21, pp. 367-371.
37. Schols A.M. Pulmonary cachexia. *Int. J. Cardiol.*, 2002, vol. 85, pp. 101-110.
38. Schunemann H.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*, 2000, vol. 118, pp. 656-664.
39. Sin D.D. et al. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD?. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2008, no. 2, pp. 65-74.
40. Zacho J. et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, pp. 1897-1908.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Никитин Владимир Анатольевич

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры терапии.
Тел.: 8 (473) 236-68-31.
E-mail: v.nikitin1@bk.ru

Васильева Людмила Валентиновна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой терапии.
Тел.: 8 (473) 236-68-31.
E-mail: ludmilvasil@mail.ru

Толстых Елена Михайловна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней.
Тел.: 8 (473) 236-68-31.
E-mail: tolstykh-1980@mail.ru

Ноговоцына Анна Сергеевна

Липецкая городская поликлиника № 7,
заместитель главного врача по медицинским вопросам.
398046, г. Липецк, ул. Меркулова, д. 34.
E-mail: anna.0776@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Voronezh State Medical Academy named
after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036

Vladimir A. Nikitin

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Therapy Department.
Phone: +7 (473) 236-68-31.
E-mail: v.nikitin1@bk.ru

Liudmila V. Vasilieva

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Therapy Department.
Phone: +7 (473) 236-68-31.
E-mail: ludmilvasil@mail.ru

Elena M. Tolstykh

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Department for Propedeutics of Internal Diseases.
Phone: +7 (473) 236-68-31.
E-mail: tolstykh-1980@mail.ru

Anna S. Nogovitsyna

Lipetsk Municipal Polyclinic no. 7
Deputy Head Doctor for Medical Issues
34, Merkulova St., Lipetsk, 398046
E-mail: anna.0776@mail.ru

Поступила 03.03.2017

Submitted as of 03.03.2017

ВИКТОР ВАСИЛЬЕВИЧ ПУНГА**(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

В 2017 г. исполняется 80 лет со дня рождения – 15 июня 1937 г. – и 57 лет врачебной и научной деятельности заведующего научно-организационным отделом ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», врача-фтизиатра высшей квалификационной категории, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного работника здравоохранения Российской Федерации Виктора Васильевича Пунга.

В 1960 г. В. В. Пунга окончил Кишиневский государственный медицинский институт, лечебно-профилактический факультет, и был направлен на работу в Корестуцкую туберкулезную больницу Окницкого района Молдавской ССР, где работал в должности врача-фтизиатра, а затем главного врача.

В 1962-1965 гг. учился в аспирантуре по фтизиатрии в Центральном НИИ туберкулеза. Диссертационное исследование выполнял под руководством профессоров Ф. Л. Элинсон и К. В. Помельцова, в ноябре 1966 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Взаимоотношения между клинической эффективностью химиотерапии легочного туберкулеза и локальными изменениями в легочной ткани и бронхах».

После окончания аспирантуры МЗ СССР направлен на работу в Молдавский НИИ туберкулеза в должности старшего научного сотрудника терапевтического отделения, а затем заведующего терапевтическим отделением.

В 1974 г. В. В. Пунга был назначен директором Молдавского НИИ туберкулеза и проработал в этой должности до октября 1980 г. В период работы в

Молдавии его научная деятельность была посвящена изучению эпидемиологии, клиники и лечения туберкулеза. При его непосредственном участии в республике внедрена массовая флюорография с картотечным учетом, проведена централизация бактериологических исследований биологических материалов на микобактерии туберкулеза, организованы базовые стационары для лечения впервые выявленных больных и хроников. Благодаря этим мероприятиям значительно улучшилась эпидемическая ситуация в Молдавии, повысилась эффективность лечения больных. По итогам работы за 1979 г. Молдавский НИИ туберкулеза занял III место среди всех НИИ туберкулеза СССР.

В 1980 г. В. В. Пунга прошел по конкурсу и стал работать в ЦНИИТ сначала старшим научным сотрудником (1980-1987 гг.), заведующим отделением организации планирования противотуберкулезной помощи (1987-1993 гг.), а затем заведующим научно-организационным отделом.

В 1991 г. В. В. Пунга защитил докторскую диссертацию «Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом в стационарах различного типа и ее эффективность».

В. В. Пунга – соавтор более 280 научных работ и многих методических материалов, инструкций, директивных документов, посвященных актуальным вопросам противотуберкулезной помощи населению. Под руководством В. В. Пунги защищены 8 кандидатских диссертаций. Большой объем работы В. В. Пунга проводил по внедрению рекомендаций ВОЗ, адаптированных к местным условиям, координировал работы по проекту МБРР «Профилактика, диагностика и лечение туберкулеза и СПИДа» в гражданских и пенитенциарных учреждениях РФ, по проекту Глобального фонда «Развитие стратегии лечения населения Российской Федерации, уязвимого к туберкулезу».

В. В. Пунга проходил стажировку во многих передовых центрах разных стран по контролю туберкулеза в гражданских и пенитенциарных медицинских организациях США, Швеции, Франции, Нидерландов, Польши, Румынии, Латвии.

Сфера научной деятельности в настоящее время очень широкая: туберкулез и ВИЧ-инфекция, МЛУ/ШЛУ-туберкулез, изучение смертности больных туберкулезом, формирование контингента больных фиброзно-кавернозным туберкулезом.

В. В. Пунга является членом секретариата рабочей группы высокого уровня Минздрава РФ и ВОЗ по борьбе с туберкулезом.

Виктор Васильевич пользуется заслуженным авторитетом не только среди сотрудников инсти-

туда, фтизиатров России и стран бывшего СССР, но и специалистов зарубежных стран. Деятельность В. В. Пунга высоко оценена государством. Виктор Васильевич Пунга награжден медалями «За освоение целинных и залежных земель», «За доблестный труд в ознаменовании 100-летия со дня рождения В. И. Ленина», «В память 850-летия Москвы», «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

В. В. Пунга в течение многих лет был внештатным консультантом по организации противотуберкулезной помощи в пенитенциарной системе России. За работу по внедрению современных методов профилактики, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза в лечебно-исправительных учреждениях Минюста России был награжден памятным знаком «УИС России 125 лет» и медалью «В память 200-летия Минюста России».

Виктор Васильевич Пунга – отличник здравоохранения СССР, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач Республики Ингушетия.

В течение многих лет В. В. Пунга был ученым секретарем межведомственного совета «Туберкулез и гранулематозные заболевания легких», активно работал в правлении РОФ, являясь председателем ревизионной комиссии, ныне почетный член РОФ. За большую организационную работу по совершенствованию противотуберкулезной помощи населению Северо-Кавказских Республик награжден грамотами Министерства здравоохранения Республики Дагестан, Республики Северная Осетия (Алания), Республики Калмыкия.

Виктор Васильевич Пунга всегда ответственно относится к порученному делу, он отличный организатор, мудрый наставник, доброжелательный человек с хорошим чувством юмора. Уважаем и любим своими сотрудниками и коллегами.

Коллектив ФГБНУ «ЦНИИТ», Российское общество фтизиатров и редколлегия журнала «Туберкулез и болезни легких» сердечно поздравляют Виктора Васильевича с юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия, долгих лет жизни и успехов во всех делах.

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 95, № 6, 2017**

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИ фтизиопульмонологии.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 — для индивидуальных подписчиков;

71461 — для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева
Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло
E-mail: TBL2015@yandex.ru

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна
быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru.**

Ответственность за достоверность информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова
E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная вёрстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 95, no.6, 2017**

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal
Service for Supervision of Communications, Information Technology,
and Mass Media.

Phthisiopulmonology Research Institute,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Tipographia PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva
Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo
E-mail: TBL2015@yandex.ru

**For publication in the journal the soft version of the manuscript
is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru**

Advertisers bear full responsibility for all information contained
in promotional and information materials.

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova
E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. A. Perunova
E-mail: Perunova@fiot.ru

**ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА
ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.**

**ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE
REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.**

Фтизоэтам®

**ДВА ПРЕПАРАТА — ДВА РЕШЕНИЯ:
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.**

- В 2 раза уменьшают количество потребляемых таблеток в сутки^{1,2,3}
- Применяются для профилактики и лечения туберкулеза легких^{2,3,4,5,6}
- Разрешены детям с 12 лет^{2,3}
- Полный цикл российского производства^{2,3}



Фтизоэтам®

Препарат первого выбора для лечения туберкулеза легких, включенный в ЖНВЛП^{2,4,5}

Фтизоэтам® B₆

Препарат выбора для профилактики и лечения туберкулеза легких^{3,6,7}

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.**

РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.
2. Инструкции на лекарственные препараты Фтизоэтам®, утвержденные МЗ РФ.
3. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам® B₆, утвержденные МЗ РФ.
4. Перечень ЖНВЛП на 2016 год утвержден распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год».
5. Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».
6. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых, больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Босильевский, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 14.03.2016 г.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых больных / Под ред. А.И. Мазуса. - М., 2013.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

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. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08