

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS  
AND LUNG DISEASES

*Том 95*

**7**  
**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](mailto:info@tibl-journal.com)

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

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

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: [info@tibl-journal.com](mailto:info@tibl-journal.com) [www.tibl-journal.com](http://www.tibl-journal.com)

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 95  
7  
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:

### **АКСЕНОВА 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

### **САФАРИЯН Марина Дмитриевна**

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

### **УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович**

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

### **ЧУГАЕВ Юрий Петрович**

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## Оригинальные статьи

<b>Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А.</b>	
Заболееваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза .....	8
<b>Зимица В. Н., Микова О. Е., Варещкая Т. А., Дегтярева С. Ю., Сергеевич В. И.</b>	
Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом .....	17
<b>Великая О. В., Акулова А. В., Каюкова С. И.</b>	
Медико-социальные аспекты туберкулеза женского населения Воронежской области .....	24
<b>Абдылаева Г. М., Кадыров А. С.</b>	
Заболееваемость туберкулезом среди работников медицинских организаций Кыргызской Республики .....	29
<b>Пасечник О. А., Дымова М. А., Стасенко В. Л., Татарничева М. П., Колесникова Л. П., Ляпина Е. С.</b>	
Генетическое разнообразие лекарственно-устойчивых штаммов <i>Mycobacterium tuberculosis</i> в Омской области .....	33
<b>Жданова С. Н., Огарков О. Б., Винокурова М. К., Алексеева Г. И., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д.</b>	
Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing <i>Mycobacterium tuberculosis</i> в Республике Саха (Якутия) .....	40
<b>Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф.</b>	
Эффективность применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в терапии туберкулеза органов дыхания у детей .....	48
<b>Кулько А. Б.</b>	
Изучение чувствительности к противогрибковым препаратам грибов рода <i>Aspergillus</i> – возбудителей бронхолегочных инфекций у больных туберкулезом ..	54
<b>Юбилей</b>	
Ольга Владимировна Демихова (к 70-летию со дня рождения) .....	61
Сергей Николаевич Скорняков (к 60-летию со дня рождения) .....	62

# TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 95

7

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 Phthysiologists' Society, Moscow,  
Russia

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

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

**Sergey S. SMERDIN**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,  
Moscow, Russia

**Vladimir A. STAKHANOV**

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

**Paul FARMER**

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

**Evgeny I. SHMELEV**

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

**Atadzhan E. ERGESHOV**

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

**Petr K. YABLONSKY**

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

**EDITORIAL COUNCIL:**

**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 Phthysiology, 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 Phthysiology  
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

**Yury P. CHUGAEV**

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

## CONTENTS

## Original Articles

<b>Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A.</b> Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 2. Tuberculosis mortality .....	8
<b>Zimina V. N., Mikova O. E., Varetskaya T. A., Degtyareva S. Yu., Sergevkin V. I.</b> Detection of tuberculous mycobacteria in sputum and intensity of bacillary excretion in tuberculosis patients with various HIV status .....	17
<b>Velikaya O. V., Akulova A. V., Kayukova S. I.</b> Medical and social aspects of the female population suffering from tuberculosis in Voronezh Region .....	24
<b>Abdylaeva G. M., Kadyrov A. S.</b> Tuberculosis incidence among health care workers in the Kyrgyz Republic .....	29
<b>Pasechnik O. A., Dymova M. A., Stasenko V. L., Tatarintseva M. P., Kolesnikova L. P., Lyapina E. S.</b> Genetic diversity of drug resistant strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in Omsk Region .....	33
<b>Zhdanova S. N., Ogarkov O. B., Vinokurova M. K., Alekseeva G. I., Kravchenko A. F., Savilov E. D.</b> Simulation of epidemic transmission of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in the Sakha Republic (Yukutia) .....	40
<b>Ovchinnikova Yu. E., Starshinova A. A., Dovgalyuk I. F.</b> The efficiency of using the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin in the treatment of respiratory tuberculosis in children .....	48
<b>Kulko A. B.</b> Investigation of sensitivity to antifungal agents in <i>Aspergillus</i> fungi causing bronchial pulmonary infection in tuberculosis patients .....	54
<b>Anniversary</b>	
Olga V. Demikhova (celebrating her 70th anniversary) .....	61
Sergey N. Skornyakov (celebrating his 60th anniversary) .....	62



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 международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулеза».*

### **Место проведения:**

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

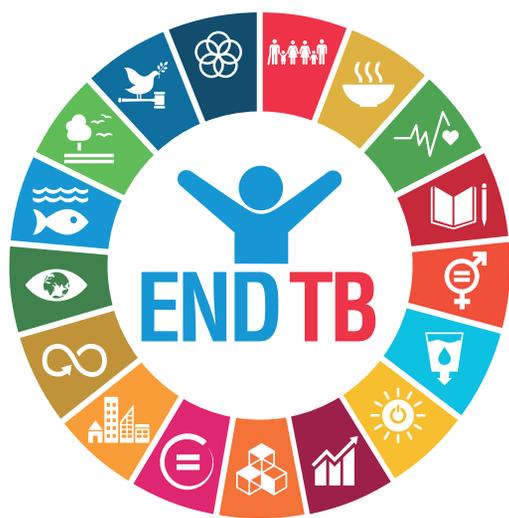
### **Цель конференции:**

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 (УПП).



#### 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 Советом 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



# ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАК ПОКАЗАТЕЛИ БРЕМЕНИ ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕГИОНАХ ВОЗ, СТРАНАХ МИРА И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ<sup>1</sup>

## Часть 2. Смертность от туберкулеза

И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1</sup>, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ<sup>2</sup>, С. Е. БОРИСОВ<sup>3</sup>, С. А. СТЕРЛИКОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

В статье представлены сведения об одном из основных эпидемиологических показателей, определяющих понятие «бремя туберкулеза» в системе мировой статистики ВОЗ – смертность от туберкулеза.

Рассматриваются вопросы формирования оценки ВОЗ данного показателя, приводятся основные сведения по оценке и регистрации случаев смерти от туберкулеза в странах мира, регионах ВОЗ и в мире в целом.

Данные, приводимые в статье, включают сравнение значений оценки показателя и значений регистрируемой смертности от туберкулеза, полученных в РФ, странах мира и странах Европейского региона ВОЗ.

Дается информация о достижимости индикаторных значений показателя, устанавливаемых в рамках стратегий ВОЗ «Остановить туберкулез» 1990-2015 гг. и «Ликвидировать туберкулез» 2016-2035 гг.

**Ключевые слова:** туберкулез, бремя туберкулеза, смертность от 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 2. Смертность от туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 8-16. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-8-16

---

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

### Part 2. Tuberculosis mortality

I. A. VASILYEVA<sup>1</sup>, E. M. BELILOVSKY<sup>2</sup>, S. E. BORISOV<sup>3</sup>, S. A. STERLIKOV<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

The article presents data on one of the main epidemiological rates defining the burden of tuberculosis in the system of WHO global statistics – tuberculosis mortality.

The article describes in detail the WHO assessment of this rate and provides main data on the evaluation and notification of lethal cases due to tuberculosis in certain countries, WHO regions and worldwide.

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

The article discusses if it is possible to achieve indicators set up in the WHO Stop TB Strategy (1990-2015) and WHO End TB Strategy (2016-2035).

**Key words:** tuberculosis, tuberculosis burden, tuberculosis mortality, 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 2. Tuberculosis mortality. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 8-16. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-8-16

---

<sup>1</sup> Данная статья продолжает серию материалов, посвященных формированию мировой статистики ВОЗ по туберкулезу, опубликованных в предыдущих номерах журнала [2, 3].

Контроль распространения туберкулеза остается одной из приоритетных задач мирового здравоохранения. Это обуславливает необходимость постоянного мониторинга эпидемической ситуации с использованием индикаторов, отражающих различные аспекты распространения туберкулеза и эффективность противотуберкулезных мероприятий.

Смертность от туберкулеза является одним из основных эпидемиологических показателей, определяющих понятие «бремя туберкулеза» [2, 3].

### 1. Особенности формирования статистической информации о случаях смерти от туберкулеза в странах мира и оценка ВОЗ данного показателя

Согласно определению показателя смертности, используемому ВОЗ в глобальных отчетах по туберкулезу [8-10], которое практически совпадает с определением, применяемым в Российской Федерации, в качестве смертности от туберкулеза (“TB mortality rate”) рассматривают случаи смерти, вызванные туберкулезом и описываемые в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) кодами A15-A19. Эти случаи не включают смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и): от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции и ВИЧ-инфекции с проявлениями множественных инфекций (коды B20.0 и B20.7)<sup>2</sup>. Оценка группы смертей (B20.0/B20.7) рассчитывается и публикуется отдельно.

Смертность от туберкулеза являлась одним из основных индикаторов, включенных в свое время в список целевых показателей Партнерства «Остановить туберкулез» и Глобальных целей тысячелетия («MDGs», Millennium Development Goals) до 2015 г. В настоящее время показатель смертности используют в качестве одного из важнейших индикаторов в планах стратегии ВОЗ «Ликвидировать ТБ» на 2016-2035 гг.

Кроме того, в изданиях ВОЗ широко используют понятие летальности (“Case fatality ratio”), которое определяется как доля больных туберкулезом, умерших от данного заболевания, что означает риск умереть от туберкулеза для больных туберкулезом.

Необходимо отметить, что в отчетах ВОЗ по исходам курсов лечения (химиотерапии) умерших больных туберкулезом не разделяют на «умерших от туберкулеза» и «умерших от других причин». По этой причине часто ошибочно считают, что в качестве показателя смертности в глобальных отчетах ВОЗ также рассматривают общую смертность больных туберкулезом независимо от причин смерти.

Как и в случае анализа заболеваемости и распространенности, в публикациях ВОЗ разделяют данные о регистрации случаев смерти и математи-

ческую оценку предполагаемого числа умерших от туберкулеза в странах мира и регионах. Причем ввиду наличия во многих странах проблем в регистрации причин смерти, именно **оценка** смертности от туберкулеза, как один из индикаторов бремени туберкулеза в странах, регионах и в мире в целом, является преобладающей в большинстве зарубежных публикаций. Таким образом, в публикациях ВОЗ, в частности в глобальных отчетах по туберкулезу [6, 9, 10], и во многих других зарубежных изданиях чаще приводят и анализируют не данные о зарегистрированных случаях смерти от туберкулеза, а **математические оценки показателя смертности**.

Можно предположить, что регистрируемые значения показателя смертности от туберкулеза с меньшей точностью отражают ее реальные величины, чем регистрируемые показатели заболеваемости туберкулезом. Это связано со следующими обстоятельствами [1, 6]. В отличие от формирования статистики по заболеваемости, когда возможна одновременная регистрация нескольких заболеваний у одного лица (например, туберкулеза и ВИЧ-инфекции), при кодировании случая смерти должна быть указана только одна ведущая причина. Это часто «маскирует» другие причины смерти, которые не указаны в свидетельстве о смерти в качестве основной, но, тем не менее, оказали значительное влияние на возникновение летального исхода. При определении и регистрации диагноза заболевания имеется значительно больше возможностей и времени для проведения дополнительных уточняющих диагностических исследований. В случае смерти проведение дальнейших исследований ее причин уже затруднено.

В конце концов, определение действительной причины смерти напрямую зависит от того, **была проведена аутопсия или нет**. Без проведения вскрытия процесс определения причины смерти часто становится достаточно приблизительным. Во многих странах, например в некоторых странах бывшего СССР, расположенных в Центральной Азии, вскрытие умерших может вообще не проводиться или производится в весьма ограниченном числе случаев смерти, что связано с религиозными представлениями и обычаями<sup>3</sup>.

Даже если вскрытие было произведено, то кодирование причины смерти существенно зависит **от опыта и квалификации патологоанатома**, и результат может быть достаточно субъективным.

Эти положения доказывают, что качество определения причины смерти, а значит, и точность формирования статистических данных о смертности от туберкулеза или ВИЧ-инфекции в общем случае более ограничены, чем качество диагностики

<sup>2</sup> Также показатель не включает смерти от силикотуберкулеза или пневмокониоза, связанного с туберкулезом (J65) и врожденного туберкулеза (P37), которые в то же время очень редки.

<sup>3</sup> Если в России доля случаев смерти от туберкулеза, которые сопровождалась вскрытием, в целом равна 78,1% (2013 г. данные формы № 30), то, например, в Северо-Кавказском федеральном округе – только 17%.

и регистрации заболевания. Именно сложность определения причины смерти больного туберкулезом является основанием отсутствия разделения в публикациях ВОЗ исхода курса химиотерапии – «умер» на «умер от туберкулеза» и «умер не от туберкулеза».

Сбор данных о смертности от туберкулеза должен обеспечиваться существующими национальными системами регистрации актов гражданского состояния, включающими регистрацию случаев рождений и смерти (система ЗАГС или т.н. "vital registration system"), с кодированием причин смерти в соответствии с МКБ-10. Точное определение значений показателя смертности и правильное кодирование причин смерти согласно МКБ-10 являются важными задачами общественного здравоохранения.

Обеспечение качественной и полной регистрации случаев смерти от туберкулеза является серьезной проблемой во многих странах мира (табл.). Во многих государствах случай смерти больного туберкулезом регистрируют и оценивают лишь как один из исходов лечения.

По данным 2009 г., только 89 стран (более чем из 200 стран мира), включая четыре государства из списка стран с наиболее высоким бременем туберкулеза (Российская Федерация, Бразилия, Южная Африка<sup>4</sup> и Филиппины), обладали хорошо функционирующей системой ЗАГС, удовлетворяющей следующим требованиям ВОЗ [8]: (1) покрытие системой более 70% населения (в России – 98%) и (2) случаев смерти с неточно обозначенными и неизвестными причинами смерти ("ill-defined causes

**Таблица. Оценка и регистрация случаев смерти от туберкулеза в странах мира<sup>5</sup>**

*Table. Estimation and notification of lethal cases due to tuberculosis in various countries of the world*

Страна, регион	Показатель смертности от туберкулеза				
	оценка ВОЗ, без учета больных ВИЧ-инфекцией, 2015 г. [10, 12] («Наилучшая оценка» или "best estimate", в скобках – границы неопределенности оценки)		регистрируемая смертность от ТБ [11] <sup>1</sup>		
	число (тыс.)	на 100 тыс. нас.	год	число умерших	на 100 тыс. населения
Весь мир	1 400 (1 200-1 600)	19 (17-21)	–	–	–
Юго-Восточная Азия	710 (600-830)	37 (31-43)	–	–	–
Африка	450 (350-560)	45 (35-57)	–	–	–
Европа	32 (31-33)	3,5 (3,4-3,6)	–	–	–
Америка	19 (17-20)	1,9 (1,8-2,0)	–	–	–
Индия <sup>#</sup>	480 (380-590)	32 (29-35)	н/д	н/д	н/д
Нигерия	180 (96-290)	99 (53-160)	н/д	н/д	н/д
Индонезия	100 (67-150)	40 (26-57)	н/д	н/д	н/д
Китай <sup>#</sup>	35 (34-37)	2,6 (2,5-2,7)	н/д	н/д	н/д
Южная Африка <sup>#</sup>	25 (21-29)	44 (39-50)	2014	38 404	71,2
Филиппины <sup>#</sup>	14 (8,8-19,0)	13 (8,7-19,0)	2011	24 362	25,8
Российская Федерация <sup>#</sup>	15 (15-16)	11 (10-11)	2015	13 484	9,2
Таиланд <sup>#</sup>	8,4 (6,9-10,0)	12 (10-15)	2014	5 939	8,8
Бразилия <sup>#</sup>	5,5 (5,2-5,9)	2,7 (2,5-2,8)	2014	4 833	2,4
США	0,59 (0,58-0,59)	0,18 (0,18-0,18)	2014	515	0,2
Белоруссия	0,45 (0,42-0,49)	4,8 (4,5-5,1)	2014	445	4,7
Эстония	0,025 (0,025-0,025)	1,9 (1,9-1,9)	2014	28	2,1
Чехия	0,039 (0,039-0,039)	0,37 (0,37-0,37)	2015	56	0,5

*Примечание:* <sup>#</sup> – государства, входящие в число 30 СНБТ,

<sup>1</sup> – за исключением Российской Федерации, сведения в этом разделе таблицы приводятся на основе информации из базы данных по смертности ВОЗ (WHO Mortality Database [11]). Для таблицы взяты сведения последнего года, для которого имеется информация. На основе этой информации, а также численности населения, приведенного в таблице "TB burden" базы данных глобального отчета ВОЗ по туберкулезу [12], были вычислены показанные в таблице значения показателя смертности на 100 тыс. населения. Число умерших от туберкулеза в России и показатель смертности приведены по данным национальной статистической отчетности [4]. В [11] последние данные по России даны только за 2011 г.

<sup>4</sup> ВОЗ не использует данные Южной Африки в качестве «ЗАГС» или "vital registration" статистики по смертности от туберкулеза, поскольку значительное число случаев смерти от ВИЧ-инфекции в данной стране классифицируется как смерть от туберкулеза.

<sup>5</sup> Данные табл. по оценке смертности от ТБ без учета больных ВИЧ-инфекцией приведены на основе прилагаемых к отчету [10] исходным таблицам, опубликованным на официальном сайте ВОЗ: [12], которые могут отличаться от указанных в тексте и внутренних таблицах самого издания Глобального отчета.

of death", коды МКБ-10 – R00-R99) не более 20% из всех зарегистрированных смертей (в России в 2012-2015 гг. этот показатель увеличился с 5,7 до 7,8%<sup>6</sup>).

В 2015 г. для глобального отчета ВОЗ были использованы данные 128 стран из 217 о случаях смерти, зарегистрированных в мире системами ЗАГС или полученных в результате проведения специальных исследований. Это составляет 52% от оценочного числа случаев смерти от туберкулеза лиц с отрицательным ВИЧ-статусом [5]. В число этих стран входят девять из 30 стран с наибольшим бременем туберкулеза (СНБТ). Для остальных стран число случаев смерти было рассчитано путем непрямых методов оценки.

Оценка ВОЗ числа случаев смерти проводилась отдельно для стран, имеющих систему регистрации ЗАГС или в которых были проведены специальные исследования, и для стран, где можно было провести оценку случаев смерти от туберкулеза лишь непрямими методами.

Для первой группы стран считалось, что часть случаев смерти от туберкулеза была зарегистрирована как случаи смерти с неточно обозначенными и неизвестными причинами смерти ("ill-defined causes of death", коды МКБ-10 – R00-R99) или с недокументированной причиной смерти (код В46). Предполагалось, что в этой группе стран смерть от туберкулеза была представлена в том же соотношении, как и в общей смертности. Полученное дополнительное предполагаемое число смертей от туберкулеза из случаев с кодами В46 и R00-R99 вместе с числом зарегистрированных случаев с кодами А15-А19 составляли для этих стран оценку смертности от туберкулеза.

Для других стран оценку значения показателя смертности от туберкулеза производили на основе ежегодной оценки заболеваемости и экспертных оценок летальности для нескольких подгрупп больных туберкулезом в зависимости от факта наличия ВИЧ-инфекции, лечения от туберкулеза и проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Согласно опубликованным результатам исследований и проведенному метаанализу [7] для случаев туберкулеза с так называемым ВИЧ-отрицательным статусом, оценка летальности больных, не взятых на лечение от туберкулеза, составляла 43% (95%-ный ДИ 28-53%), а для проходящих лечение – 3% (0-7%). Для ВИЧ-положительных больных, которым не проводится ВААРТ, летальность оценивается, соответственно, для больных, которым не проводится и проводится противотуберкулезная химиотерапия, как 78% (65-94%) и 9% (3-15%). Для больных, начав-

ших ВААРТ менее чем за год до заболевания туберкулезом, значения летальности составляют 62 и 6% соответственно, а для тех, которым ВААРТ начали проводить более чем за год до заболевания туберкулезом, – 49 и 4%.

Отметим, что в Российской Федерации, в отличие от большинства стран мира, помимо системы регистрации через органы ЗАГС ("vital registration system"), случаи смерти больных туберкулезом регистрируют в рамках системы диспансерного наблюдения. Это способствует повышению качества мониторинга и оценки смертности больных туберкулезом. Диспансерное наблюдение позволяет проводить дифференцированный анализ случаев смерти больных туберкулезом в зависимости от длительности заболевания или пребывания на учете как больного туберкулезом и проведенных лечебно-диагностических мероприятий, выделяя случаи посмертной диагностики [1].

Качество оценок показателей бремени туберкулеза, приводимых в последних глобальных отчетах ВОЗ [8-10], повысилось, причем прежде всего это коснулось оценок показателя смертности от туберкулеза. Повышение качества произошло в результате проведенной в 2009-2011 гг. серии консультаций с экспертами 96 стран и использования ставших доступными в последние годы результатов прямых измерений смертности, проведенных на основе национальных систем ЗАГС. В первую очередь значительно изменились значения оценочного показателя смертности от туберкулеза для Китая, Индии и 17 стран Африки. Причем изменились данные как за последние отчетные года, так и пересчитанные на основе новой информации данные за предыдущие годы. Поэтому оценки смертности для указанных стран, публикуемые в последнем глобальном отчете ВОЗ [10], могут в значительной степени отличаться от оценок, опубликованных ранее.

В разработанных Рабочей группой ВОЗ по туберкулезу ("The WHO Global Task Force on TB Impact Measurement") рекомендациях, посвященных оценкам прогресса в снижении заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза, указано, что одной из важнейших задач является усиление и развитие в странах мира системы "vital registration".

## 2. Смертность от туберкулеза в странах мира согласно данным ВОЗ

Согласно оценке ВОЗ, в мире в 2015 г. умерло от туберкулеза 1,4 млн человек (точность оценки находится в пределах 1,2-1,6 млн), что соответствует 19 (17-21) на 100 тыс. населения [10]. Эта цифра дана для населения, за исключением больных ВИЧ-инфекцией. Среди больных ВИЧ-инфекцией, согласно оценке ВОЗ, умирает от туберкулеза еще

<sup>6</sup> В России эти причины звучат как «симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках», куда входят «старость», «синдром внезапной смерти младенца» и «симптомы и другие недостаточно обозначенные состояния, другие виды внезапной смерти, неточно обозначенные и неуточненные причины смерти». Последние составляют 2,3% от общего числа смертей.

0,39 млн человек (0,32-0,46)<sup>7</sup>. В целом ежегодно в мире наступает около 1,8 млн смертей, так или иначе ассоциированных с туберкулезом, или чуть больше 24 на 100 тыс. населения.

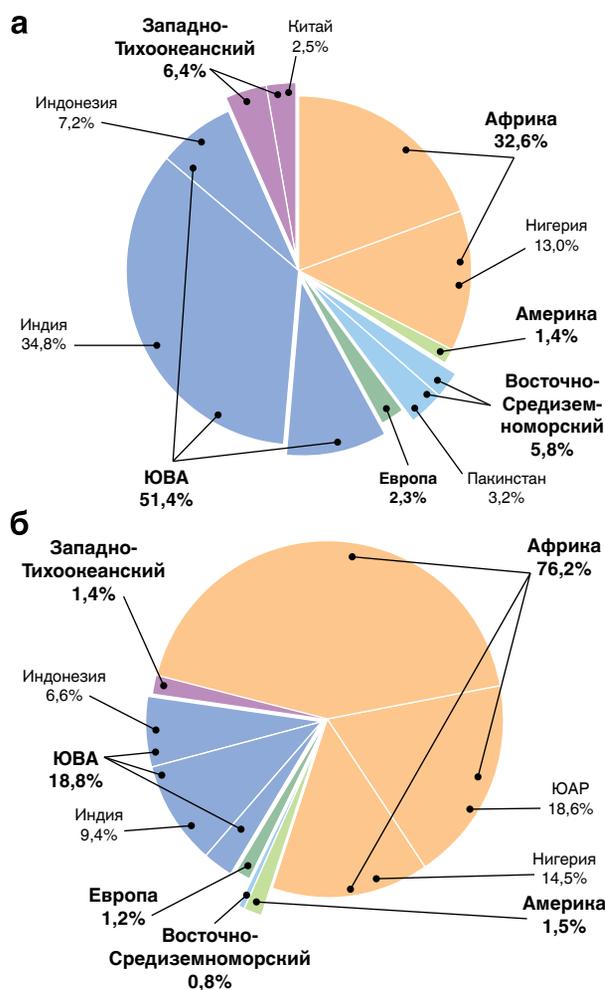
Наиболее высокие значения смертности от туберкулеза по оценке 2015 г., без учета ВИЧ-инфекции, получены для Африканского региона ВОЗ, Юго-Восточной Азии (ЮВА) и Восточно-Средиземноморского региона: 45 (35-57), 37 (31-43) и 12 (5,8-21,0) на 100 тыс. населения соответственно. Согласно оценке, абсолютное число больных, умерших от туберкулеза, достигает в ЮВА 710 тыс. человек, а в Африке – 450 тыс. (рис. 1 и табл.) или 51,4 и 32,6% соответственно от всех оцениваемых случаев смерти от туберкулеза. Значительная доля случаев смерти в ЮВА по-прежнему приходится на Индию – 480 тыс., или более одной трети всех смертей от туберкулеза в мире (34,8%)<sup>8</sup>.

Без учета больных сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ-и наибольшие значения показателя смертности от туберкулеза в 2015 г. [10, 11] имели место в Восточном Тиморе (100 на 100 тыс.), Нигерии (99), Гвинее-Бисау (85), Мозамбике (74) и Либерии (70). Оценочные значения показателя смертности, приведенные для этих стран, являются самыми высокими в мире.

Наибольшие значения оценки ВОЗ смертности от туберкулеза в 2015 г. в Европейском регионе ВОЗ отмечены в Кыргызстане (12 на 100 тыс. населения), на Украине и в Российской Федерации (по 11 на 100 тыс. населения).

Вызывает определенные сомнения, что оценка ВОЗ, публикуемая в настоящее время начиная с декабря 2012 г. для ряда стран бывшего СССР, достаточно адекватно отражает реальную смертность от туберкулеза. Основываясь на сведениях, получаемых из системы "vital registration", для некоторых из этих стран приведены крайне низкие значения оценки показателя для 2015 г., которые рассчитаны исходя из числа зарегистрированных случаев смерти от туберкулеза с добавлением определенной доли случаев "ill-defined", т. е. смертей от R00-R99.

Например, для Таджикистана, Азербайджана и Узбекистана оценки составили: 2,6, 0,4 и 8,8 на 100 тыс. населения с достаточно малым диапазоном неопределенности. Следует учесть, что преобладающая часть населения этих государств придерживается мусульманского вероисповедания, поэтому лишь



**Рис. 1.** Оценка ВОЗ смертности от туберкулеза, регионы ВОЗ, 2015 г. [10] Число умерших от туберкулеза в регионах ВОЗ и некоторых странах с наибольшим в регионе числе смертей от туберкулеза, 2015 г. Оценка ВОЗ без учета (а) и с учетом больных ТБ/ВИЧ (б)

**Fig. 1.** WHO estimate of tuberculosis mortality, WHO Regions, 2015. [10] Number of those died of tuberculosis in WHO regions and certain countries with the highest tuberculosis mortality in the Region, 2015. WHO assessment with no relevance to HIV status (a) and with relevance to TB/HIV patients (b)

незначительная доля случаев смерти сопровождается аутопсией для определения причин смерти. Этот фактор должен оказывать существенное влияние на зарегистрированное число смертей, для которых туберкулез был определен как причина смерти, а

<sup>7</sup> Как уже было указано выше, оценку числа смертей от туберкулеза проводят раздельно для ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных лиц, поскольку для больных ВИЧ-инфекцией, согласно Международному статистическому классификатору болезней (МКБ-10), смерть от туберкулеза классифицируется как смерть от ВИЧ-инфекции с кодом В20.0 [5, 8, 10].

<sup>8</sup> В статье о заболеваемости [3] было уже указано, что в результате проведения в Индии популяционного исследования и получения новой информации для Китая и 17 стран Африканского региона ВОЗ в обзоре 2016 г. заметно увеличилась оценка показателей бремени туберкулеза для 2013-2015 гг. по сравнению с данными, публиковавшимися ранее. Это относится как к оценке глобального числа случаев смерти от туберкулеза, так и к оценке показателя для Индии и ряда стран Африки. В результате для Индии значение показателя значительно увеличилось. Поскольку, согласно оценке ВОЗ, число умерших от туберкулеза в Индии составляло четверть от общего числа умерших от туберкулеза в мире, то изменение оценки показателя для этой страны оказало существенное влияние на глобальную величину этого показателя.

значит, и на оценку, которая для этих стран в последние годы в основном определяется, как уже было сказано, величиной зарегистрированных случаев.

Вызывают также определенное сомнение адекватность оценок, установленных в последнее время для этих стран, и тот факт, что их величина, пересчитываемая заново для предыдущих лет в результате смены методики оценки, существенно менялась для одного и того же года. Так, в базах данных глобальных отчетов ВОЗ по туберкулезу, опубликованных до марта 2012 г., после декабря 2012 г. и в 2016 г., сведения об оценке смертности от туберкулеза **для одного и того же 2010 г.** менялись следующим образом: 41; 16 и 5 – для Таджикистана, 10; 4,2 и 1,2 – для Азербайджана и 20; 7,4 и 13 – для Узбекистана. В то время как для России эта цифра была более-менее стабильной: 18; 17 и 16.

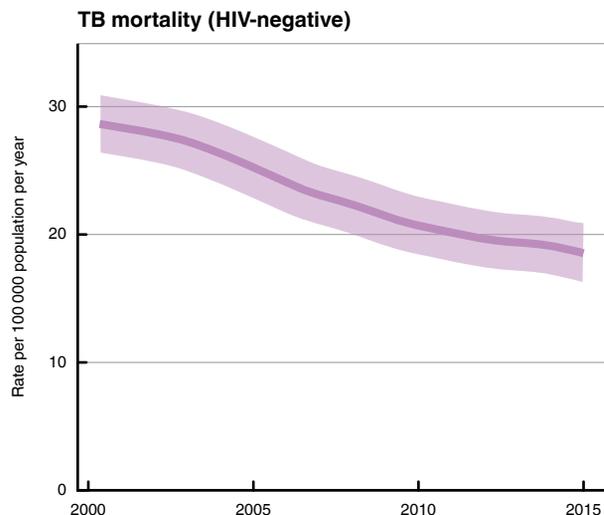
В то же время заметим, что общая смертность населения в этих трех странах (от всех причин), на которую мало влияет качество сбора данных, значительно ниже, чем в России: примерно 5, 6 и 5 на 1 000 населения соответственно, при 13 на 1 000 в Российской Федерации. Кроме того, принятый индикатор качества функционирования системы регистрации ЗАГС случаев смерти, который определяется долей случаев смерти от R00-R99 среди всех смертей, в этих трех странах аналогичен или лучше российского: 3,8; 8,3; 1,5% соответственно при 5-8% в России. Поэтому нельзя отрицать наличие определенных проблем в нашей стране с данным показателем и необходимости дальнейшего его уменьшения.

Заметим, что из 53 государств Европейского региона ВОЗ среди 16 стран, имеющих наибольшие значения смертности от туберкулеза, – 13 республик бывшего Советского Союза.

Оценочное абсолютное число смертей от туберкулеза начало снижаться с 2000 г. и за 2000-2015 гг. снизилось с 1,8 до 1,4 млн случаев в год. Значение показателя смертности из расчета на 100 тыс. населения за этот период уменьшилось на 34% (рис. 2), причем только за 2014-2015 гг. – на 2,7%. Это снижение наблюдалось во всех шести регионах ВОЗ.

Это означает, что если говорить о Целях развития тысячелетия (ЦРТ), то задача «остановить рост и начать снижение заболеваемости, смертности и распространенности» для туберкулеза была выполнена по смертности глобально в целом для всех стран мира и для всех регионов ВОЗ. С 1990 г. снижение показателя к 2015 г. составило 47%. Цели стратегии «Остановить туберкулез» – добиться снижения показателя за 1990-2015 гг. на 50% – глобально достигнуты не были (47%), но в четырех из шести регионов ВОЗ (Америка, Восточное Средиземноморье, Юго-Восточная Азия и Западно-Тихоокеанский регионы) и в 11 из 22 СНБТ показатель был выполнен.

Необходимо отметить, что сложности достижения цели стратегии ВОЗ «Остановить туберкулез» (снижение к 2015 г. в два раза по сравнению с 1990 г. значений основных эпидемиологических показате-



**Рис. 2.** Оценка ВОЗ изменения показателя смертности от туберкулеза в мире в 2000-2015 гг. (на 100 тыс. населения), фиолетовым оттенком отмечен диапазон «степени неопределенности» оценки. Данные графика не включают смертность от туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией [2]. *TB mortality (HIV-negative)* – смертность от туберкулеза без учета случаев сочетанной инфекции *TB-ВИЧ*, Rate per 100,000 population per year – число смертей за год из расчета на 100 тыс. населения

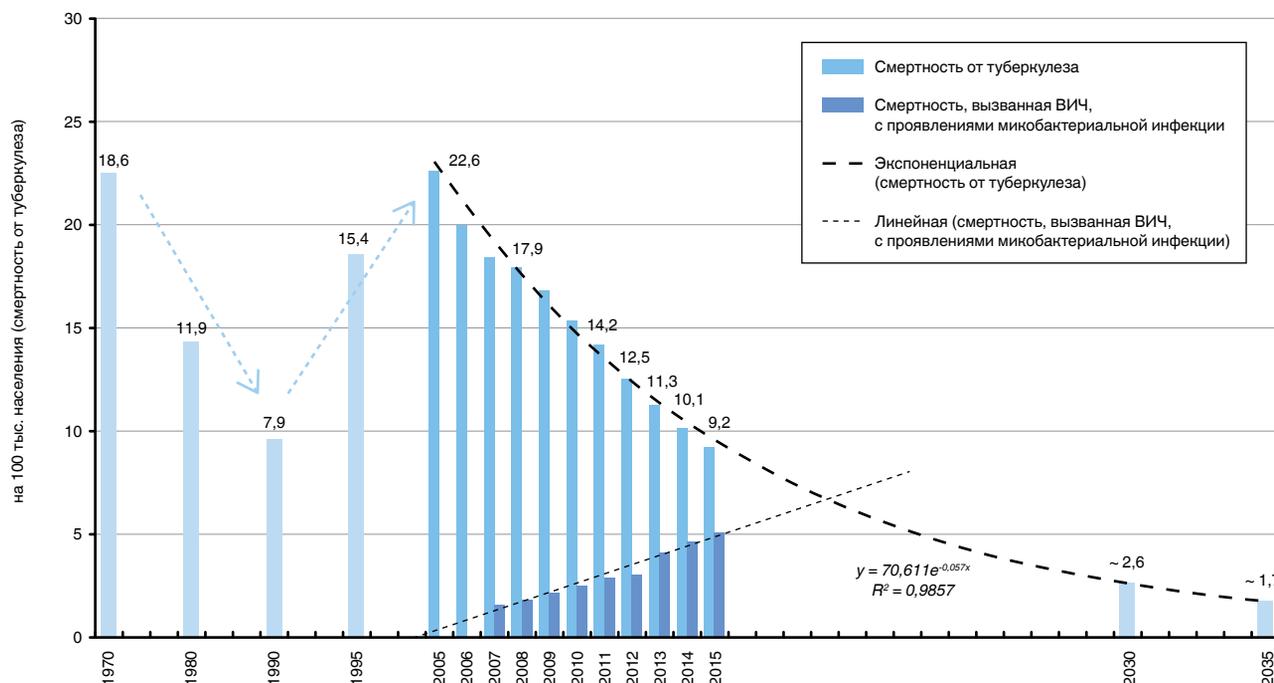
**Fig. 2.** WHO estimate of changes in tuberculosis mortality in 2000-2015 worldwide (per 100,000 population), ranges of the degree of uncertainty are marked by violet. Data of this curve do not include mortality due to tuberculosis in HIV patients [2].

*TB mortality (HIV-negative)* – tuberculosis mortality excluding cases of TB/HIV co-infection, Rate per 100,000 population per year – number of lethal cases per year per 100,000 population

телей), в частности, были связаны с тем, что для Российской Федерации и большинства стран бывшего СССР именно в начале девяностых годов были достигнуты минимальные значения показателей заболеваемости, смертности и распространенности туберкулеза, что сменилось резким, практически трехкратным их ростом в течение последующих десяти лет. Последнее было связано с серьезным социально-экономическим кризисом, охватившим большинство этих стран в связи с распадом Советского Союза. Только в начале текущего тысячелетия ситуация стабилизировалась и началось постепенное снижение показателей, но уже от существенно более высокого уровня, чем это было в 1990 г. Поэтому для этих стран такая постановка целей тысячелетия была не совсем адекватна сложившейся ситуации. Так, например, при сохранении достаточно высоких темпов снижения смертности от туберкулеза в Российской Федерации в 2006-2015 гг. (на 1,34 в среднем за год) достижение цели стратегии «Остановить туберкулез» (снижение значения показателя к 2015 г. до 3,8 на 100 тыс. населения или половины от уровня смертности 1990 г.) было заведомо практически недостижимо [6].

Для достижения цели стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез», также достаточно амбициозной, потребуется снижение показателя в Российской Федерации не менее чем на 0,5-0,6 смертей на 100 тыс. населения в течение каждого года (рис. 3), чтобы достичь 90% снижения к 2030 г. по сравнению с 2015 г. (до 0,9 на 100 тыс.) и 95% снижения к 2035 г. (до 0,5 на 100 тыс.).

Однако реальная ситуация со смертностью больных от туберкулеза все больше определяется наблюдаемым в последние годы ростом практически по линейному закону числа смертей больных туберкулезом, вызванных ВИЧ-инфекцией с проявлениями микобактериальной инфекции. Эта часть проблемы смертности больных туберкулезом в стране требует особо пристального рассмотрения.



**Рис. 3.** Прогноз темпа снижения показателя смертности от туберкулеза после 2015 г., который позволит достичь целей стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез» в 2030 и 2035 г. (полиномиальная аппроксимация данных 2005-2015 гг.) и смертность от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции V20.0 (линейная аппроксимация данных 2005-2015 гг.). Российская Федерация [4]

**Fig. 3.** Predicted rate of tuberculosis mortality reduction after 2015 which would allow achieving goals of WHO End TB Strategy in 2030 and 2035 (polynomial approximation of data for 2005-2015) and mortality due to HIV infection with manifestations of mycobacterial infection V20.0 (linear approximation of data for 2005-2015). Russian Federation [4]

## Заключение

Смертность от туберкулеза – важный показатель, используемый как для определения бремени туберкулеза, так и для определения прогресса в достижении успеха глобальных инициатив – Партнерства «Остановить туберкулез» (1990-2015 гг.) и стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез» (2015-2035 гг.).

Обеспечение качественной и полной регистрации случаев смерти от туберкулеза является серьезной проблемой во многих странах мира. На ее решение оказывают существенное влияние различные факторы, такие как охват умерших патолого-анатомическими вскрытиями, опыт и квалификация патологоанатомов, единство подходов

к определению причин смерти и, в конце концов, наличие и функционирование системы регистрации случаев смерти. Это делает необходимым использование математических оценок смертности от туберкулеза.

Поэтому сопоставление показателей различных стран, особенно принадлежащих к разным регионам ВОЗ, зачастую недостаточно корректно и требует особой осторожности.

Следует учитывать, что показатель смертности от туберкулеза постепенно утрачивает свое индикаторное значение, поскольку все большее число лиц умирает от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции. Это потребует в дальнейшем существенного пересмотра индикативной составляющей показателя.

**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. Богородская Е. М., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Сельцовский П. П., Рыбка Л. Н., Чижова О. В., Андрияхина Г. Я. Мониторинг смертности больных от туберкулеза в городе Москве // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 3-19.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу, формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-16. DOI:10.21
3. 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 // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.
4. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2015 г. 2016: Стат. справочник // Минздрав России. – М., 2016. – 254 с.
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – С. 280.
6. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
7. Global TB report 2016, Methods used by WHO to estimate the global burden of TB disease, Glaziou P., Sismanidis C., Zignol M., Floyd K., Global TB Programme, WHO, Geneva, Switzerland, 2016
8. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7)
9. Global tuberculosis report 2015, WHO
10. Global tuberculosis report, 2016, WHO
11. WHO Mortality Database, [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/) (дата доступа 14.02.2017). <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>
12. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Дата обращения: 01.03.2017 г.).

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Васильева Ирина Анатольевна**

НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО  
«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,  
директор института, главный внештатный  
специалист-фтизиатр МЗ РФ.  
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. Стромынка, д. 10.  
Тел.: 8 (499) 268-50-10.

**Белиловский Евгений Михайлович**

заведующий отделом эпидемиологического мониторинга  
туберкулеза.  
E-mail: belilovsky@gmail.com

**Борисов Сергей Евгеньевич**

заместитель директора по научно-клинической работе.  
E-mail: sebarsik@gmail.com

## REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Seltsovskiy P.P., Rybka L.N., Chizhova O.V., Andryukhina G.Ya. Monitoring of tuberculosis mortality in the city of Moscow. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 1, pp. 3-19. (In Russ.)
2. Vasilyeva 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. 7-16. (In Russ.) DOI:10.21
3. 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, pp. 9-21. (In Russ.)
4. *Mediko-demograficheskie pokazateli Rossiyskoy Federatsii v 2015 g. 2016: Stat. spravochnik*. [Medical and demographic rates in the Russian Federation in 2015-2016. Statistic data book]. Minzdrav Rossii Publ., Moscow, 2016, 254 p.
5. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2010 g. Analiticheskiy 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, pp. 280.
6. *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.
7. Global TB report 2016, Methods used by WHO to estimate the global burden of TB disease, Glaziou P., Sismanidis C., Zignol M., Floyd K., Global TB Programme, WHO, Geneva, Switzerland, 2016
8. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7)
9. Global tuberculosis report 2015, WHO
10. Global tuberculosis report, 2016, WHO
11. WHO Mortality Database, [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/) (дата доступа 14.02.2017). <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>
12. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Accesses as of 01.03.2017).

## FOR CORRESPONDENCE:

**Irina A. Vasilyeva**

Research Institute of Phthiopulmonology by I.M. Sechenov  
First Moscow State Medical University,  
Director of the Institute,  
Chief TB Expert.  
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, Stromynka St., Moscow, 107014  
Phone: 8 (499) 268-50-10.

**Evgeny M. Belilovsky**

Head of Tuberculosis Epidemiological  
Monitoring Department.  
E-mail: belilovsky@gmail.com

**Sergey E. Borisov**

Deputy Director for Research and Clinical Activities.  
E-mail: sebarsik@gmail.com

**Стерликов Сергей Александрович**

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,  
заместитель руководителя Федерального Центра противодействия распространению туберкулеза в РФ.  
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.  
Тел.: 8 (495) 507-82-21.  
E-mail: sterlikov@list.ru

**Sergey A. Sterlikov**

Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization,  
Deputy Head of Federal Center for Tuberculosis Control in the Russian Federation.  
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254  
Phone: +7 (495) 507-82-21.  
E-mail: sterlikov@list.ru

Поступила 13.05.2017

Submitted as of 13.05.2017

## ВЫЯВЛЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В МОКРОТЕ И МАССИВНОСТЬ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РАЗЛИЧНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ

В. Н. ЗИМИНА<sup>1</sup>, О. Е. МИКОВА<sup>2</sup>, Т. А. ВАРЕЦКАЯ<sup>2</sup>, С. Ю. ДЕГТЯРЕВА<sup>1</sup>, В. И. СЕРГЕВНИН<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>2</sup>ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь, Россия

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера», г. Пермь, Россия

**Цель исследования:** изучить информативность выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) различными методами и провести анализ массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.

**Материалы и методы.** Обследовано 360 больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез. Диагностический алгоритм включал двукратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ)/МБТ люминесцентной микроскопией, молекулярно-генетическим методом и посевом на жидкие и плотные питательные среды. Туберкулез установлен 178 (49,4%) больным. Группу сравнения составили 354 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, в том числе 113 пациентов, обследование которых включало полный диагностический алгоритм, как у больных коинфекцией.

**Результаты исследования.** У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии, чем у пациентов с коинфекцией (32,8 и 24,2% соответственно), при этом чувствительность остальных методов не различалась. У больных коинфекцией достоверно чаще регистрировали скудное и реже – обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Полный диагностический алгоритм продемонстрировал лучшую чувствительность у больных коинфекцией в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (87,1 и 71,2%).

**Ключевые слова:** туберкулез, коинфекция, ВИЧ-инфекция, массивность бактериовыделения, информативность выявления МБТ

**Для цитирования:** Зими́на В. Н., Мико́ва О. Е., Варе́цкая Т. А., Дегтя́рева С. Ю., Серге́внин В. И. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 17-23. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-17-23

## DETECTION OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN SPUTUM AND INTENSITY OF BACILLARY EXCRETION IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH VARIOUS HIV STATUS

V. N. ZIMINA<sup>1</sup>, O. E. MIKOVA<sup>2</sup>, T. A. VARETSKAYA<sup>2</sup>, S. YU. DEGTYAREVA<sup>1</sup>, V. I. SERGEVNIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia

<sup>3</sup>E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**Goal of the study:** to investigate the informativeness of tuberculous mycobacteria detection by various techniques and to analyze the intensity of bacillary excretion in tuberculosis patients depending on their HIV status.

**Materials and methods.** 360 HIV patients were examined due to suspected tuberculosis. The diagnostic procedure included two consecutive sputum test for acid fast bacilli (AFB)/tuberculous mycobacteria by fluorescent microscopy, molecular genetic tests and culture on liquid and solid media. Tuberculosis was diagnosed in 178 (49.4%) patients. The comparison group included 354 tuberculosis patients with negative HIV status including 113 patients who underwent the same diagnostic procedure as those suffering from TB/HIV co-infection.

**Results of the study.** AFB were more often detected by fluorescent microscopy in HIV negative tuberculosis patients compared to those with TB/HIV co-infection (32.8 and 24.2% respectively), and the sensitivity of the other testing methods did not differ. Scarce bacillary excretion was confidently more often registered in those suffering from TB/HIV co-infection and less frequently they had massive bacillary excretion detected by culture on solid media compared to HIV negative tuberculosis patients. The complete diagnostic procedure demonstrated better sensitivity in those with TB/HIV co-infection compared to tuberculosis patients with negative HIV status (87.1 and 71.2%).

**Key words:** tuberculosis, co-infection, HIV infection, intensity of bacillary excretion, informativeness of tuberculous mycobacteria detection

**For citations:** Zimina V.N., Mikova O.E., Varetskaya T.A., Degtyareva S.Yu., Sergevnin V.I. Detection of tuberculous mycobacteria in sputum and intensity of bacillary excretion in tuberculosis patients with various HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 17-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-17-23

Всемирная организация здравоохранения и Российское общество фтизиатров рекомендуют обследовать на туберкулез людей, живущих с ВИЧ, при выявлении как минимум одного из четырех клинических симптомов: кашля; лихорадки; ночной потливости; потери массы тела. Считается, что при

отсутствии всех обозначенных симптомов туберкулез у больного ВИЧ-инфекцией маловероятен и пациентам показана химиопрофилактика туберкулеза [1, 4]. Сведения о частоте обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер.

## Материалы и методы

Часть авторов считают, что бактериовыделение при туберкулезе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживается реже, чем у ВИЧ-негативных пациентов, и колеблется от 17,4 до 36,3% [6, 8, 10, 13, 14].

По некоторым данным, частота бактериовыделения не отличается у пациентов с различным ВИЧ-статусом [5, 11].

По мнению других исследователей, бактериовыделение у больных с ВИЧ-инфекцией встречается даже чаще, чем у ВИЧ-негативных (81% против 65%) [17]. Анализ клинических данных в странах Африки показал, что обнаружение МБТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции встречается чаще, чем на ранних [7]. Однако в большинстве вышеупомянутых работ анализировали лишь фенотипические методы выявления микобактерий (микроскопия и посевы на плотные среды).

В Российской Федерации с 2014 г. приказом МЗ РФ № 951 от 29.12. 2014 г. больным с подозрением на туберкулез органов дыхания рекомендовано для выявления МБТ исследовать как минимум два образца мокроты с помощью трех дополняющих друг друга методов: люминесцентной микроскопии или с окраской по Цилю – Нильсену, посева на жидкие среды с использованием автоматизированных систем и молекулярно-генетических исследований [3].

В последние годы в научной литературе достаточно активно обсуждается сравнительный анализ информативности выявления МБТ у больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами молекулярно-генетическими методами. Однако и в этом направлении данные исследований разноречивы. Так, в бразильском исследовании показано, что чувствительность выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом микроскопии мокроты с окраской по Цилю – Нильсену у ВИЧ-положительных была ниже в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции (43% против 68%), при этом чувствительность молекулярно-генетических методов детекции МБТ не имела значимых различий (72 и 75% соответственно) [16]. Схожие данные эти же авторы получили и в другом исследовании [15], а также исследователи из Кении [12].

Однако, согласно другим исследованиям, молекулярно-генетические методы детекции МБТ у больных ВИЧ-инфекцией обладают меньшей информативностью [9].

При этом не встретилось работ по сравнительному изучению массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.

Цель исследования: изучить клиническую характеристику больных ВИЧ-инфекцией с симптомами, подозрительными на туберкулез, информативность выявления МБТ различными методами и провести сравнительный анализ массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов.

Обследование для диагностики туберкулеза выполнено 360 больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез, обратившимся за медицинской помощью в ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» или госпитализированным в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу с 01.07.14 г. по 01.08.15 г. (сплошная выборка). Диагностический алгоритм включал двукратное исследование мокроты на КУМ/МБТ тремя методами: люминесцентной микроскопией, выявлением ДНК МБТ в ПЦР реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин» («Синтол», Россия) и посевом с использованием автоматизированной системы Vactec MGIT 960 (с контрольным посевом на плотные среды). Все три исследования проводили из одного деконтаминированного осадка мокроты.

Обследование назначалось при наличии как минимум одного из четырех клинических симптомов (кашля, лихорадки, снижения массы тела, потливости) и/или при выявлении изменений на рентгенограмме, расцененных рентгенологом как подозрительные на туберкулез. Обследование назначалось врачами при минимальном подозрении на туберкулез в подавляющем большинстве случаев до начала неспецифической антибактериальной терапии и во всех случаях до начала противотуберкулезной.

Данные о результатах обследования каждого пациента вносили в специально разработанную базу данных электронной таблицы Microsoft Excel 2003. Кроме информации об исследовании на МБТ, из медицинской документации вносили все сведения о пациенте, которые можно получить при сборе анамнеза и рутинном обследовании.

Для сравнительного анализа массивности бактериовыделения, определяемого фенотипическими методами (микроскопией и посевом на плотные среды), группу сравнения составили 354 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, проходивших обследование в этот же период времени. В группу включены больные с установленным диагнозом туберкулеза по решению Центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК). Для изучения информативности каждого из методов выявления МБТ у больных с различным ВИЧ-статусом сформирована подгруппа пациентов с моноинфекцией туберкулеза ( $n = 113$ ), обследование которых включало все идентичные методы, как у больных ВИЧ-инфекцией.

Лабораторные исследования всех пациентов проводили в бактериологической лаборатории ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Лаборатория регулярно участвует в системе внешней оценки качества исследований – ФСВОК (Россия). Результаты референс-контроля проведе-

ния бактериологических исследований соответствуют предъявленным нормативам.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica v. 6, а также использовали вычислительные и графические возможности электронной таблицы Excel. При оценке различий значений в группах сравнения использовали для качественных показателей критерий хи-квадрат и для количественных – дисперсионный анализ. При  $p < 0,05$  считали статистические различия достоверными.

### Результаты исследования

#### Характеристика больных с ВИЧ-инфекцией

Из 360 обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией решением ЦВКК туберкулез установлен 178 (49,4%) пациентам от числа обследованных: доказанный – 167 больным (у 155 больных выявлен возбудитель, у 12 – диагноз подтвержден результатами аутопсии); вероятный – в 11 случаях. Остальным 182 (50,6%) больным установлено альтернативное заболевание. Таким образом, туберкулез был установлен каждому второму больному ВИЧ-инфекцией с жалобами или изменениями в легких, подозрительными на специфическое воспаление. В табл. 1 представлен нозологический ряд окончательных диагнозов обследованных пациентов. Наиболее часто туберкулез приходилось дифференцировать с бактериальной пневмонией, реже – с бронхитом. СПИД-индикаторные поражения легких встречались значительно реже, только в 3,6% наблюдений.

**Таблица 1. Окончательные диагнозы обследуемых больных**

**Table 1. Final diagnosis of the examined patients**

Заболевания	N	%	CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты медиана (M ± SD)
Туберкулез	178	49,4	82 (132,5 ± 108,1)
Альтернативные заболевания:	182	50,6	200 (225,4 ± 162,3)
СПИД-индикаторные (исключая ТБ):	13	3,6	37,5 (68,7 ± 55,6)
- Пневмоцистная пневмония	5		
- ЦМВ-инфекция	2		
- Криптококкоз	3		
- Церебральный токсоплазмоз + ИП*	1		
- Микобактериоз	1		
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия + ИП	1		
Не СПИД-индикаторные:	169	46,9	200 (246,9 ± 159,1)
- Бактериальная пневмония	71		
- Бронхит	78		
- Сепсис	15		
- ОРВИ	5		
Всего:	360	100	120 (184,4 ± 142,6)

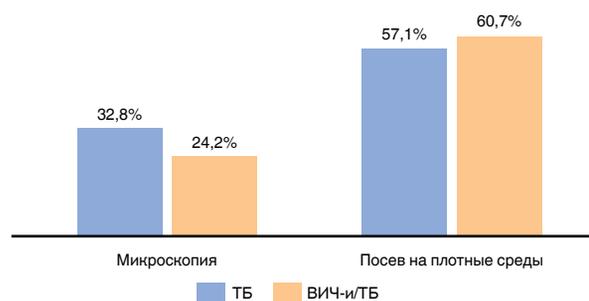
*Примечание:* \* ИП – интерстициальная пневмония

Социальный портрет пациентов с туберкулезом оказался крайне неблагоприятным (94,3% были неработающими в трудоспособном возрасте, 89,3% пациентов имели в анамнезе или сохраняли наркотребление, 37,1% ранее находились в ме-

стах лишения свободы). Подавляющее большинство пациентов имели выраженный иммунодефицит (медиана CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов – 82 клеток/мкл). Так, у 78,1% больных количество CD4-клеток не превышало 200/мкл, что, безусловно, отразилось на клинической характеристике пациентов. На момент госпитализации у 17,9% больных состояние было расценено как тяжелое, у 20,2% пациентов развился туберкулезный менингоэнцефалит, в 8,4% случаев, помимо туберкулеза, регистрировали другие СПИД-индикаторные заболевания. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями являлись хронические вирусные гепатиты, маркеры которых выявлены у 93,2% больных.

#### Сравнительный анализ выявления МБТ у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом

Проведен анализ выявления МБТ классическими фенотипическими методами (люминесцентной микроскопией и посевом на плотные среды) у пациентов с моноинфекцией туберкулеза ( $n = 354$ ) и коинфекцией ВИЧ-и/ТБ ( $n = 178$ ) (сплошная выборка больных с установленным диагнозом за 12 мес.). Результаты исследования показали, что у больных без ВИЧ-инфекции выявить КУМ с помощью люминесцентной микроскопии удалось достоверно чаще (32,8%;  $n = 116$  и 24,2%;  $n = 43$  соответственно;  $p = 0,032$ ), а информативность культуральной диагностики оказалась сопоставимой у больных туберкулезом вне зависимости от ВИЧ-статуса (57,1%;  $n = 202$  и 60,7%;  $n = 108$  соответственно;  $p > 0,05$ ) (рис.).



**Рис.** Частота выявления МБТ у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса

**Fig.** Frequency of tuberculous mycobacteria detection in tuberculosis patients depending on their HIV status

Во фтизиатрической лабораторной диагностике существуют стандартизованные методы не только качественной, но и количественной оценки бактериовыделения. При обнаружении КУМ методом микроскопии в ответе указывается точное число найденных КУМ при их обнаружении в 100 полях зрения, в остальных случаях в соответствии со следующей градацией: 1+ – единичные КУМ в поле зрения; 2+ – умеренное количество КУМ; 3+ – значительное количество КУМ. Для оценки выросшей культуры проводят количественную оценку интенсивности роста. Интенсивность роста обозначают

по 3-балльной системе: 1+ 1-20 КОЕ (колониеобразующие единицы) – скудное бактериовыделение; 2+ 21-100 КОЕ – умеренное бактериовыделение; 3+ более 100 КОЕ – обильное бактериовыделение [2].

Провели сравнительный анализ массивности бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом. Для увеличения статистической мощности небольших групп положительные результаты микроскопии, указанные точным числом, объединили с группой оцененных как 1+.

Достоверных различий по нагруженности образцов мокроты КУМ у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом не выявлено. Однако при анализе роста культуры отмечено, что массивное бактериовыделение (3+) у больных без ВИЧ-инфекции встречалось более чем в 2 раза чаще, чем у больных коинфекцией (33,2 и 14,6% соответственно, различия достоверны). У больных ВИЧ-инфекцией превалирующим было скудное бактериовыделение (в 72,2% случаев) (табл. 2, 3).

**Таблица 2. Массивность бактериовыделения по результатам прямой бактериоскопии мокроты у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом**

*Table 2. Intensity of bacillary excretion according to results of direct sputum microscopy in tuberculosis patients with various HIV status*

Нагруженность мазков КУМ	ТБ		ВИЧ-и/ТБ		p
	n	%	n	%	
1+	53	45,7	22	51,2	0,427
2+	21	18,1	12	27,9	0,115
3+	42	36,2	9	20,9	0,100
Всего	116	100	43	100	

**Таблица 3. Массивность бактериовыделения методом посева на плотные среды у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом**

*Table 3. Intensity of bacillary excretion according to results of culture on solid media in tuberculosis patients with various HIV status*

КОЭ	ТБ		ВИЧ-и/ТБ		p
	n	%	n	%	
1+	77	38,1	78	72,2	0,000*
2+	58	28,7	14	12,9	0,002*
3+	64	33,2	16	14,9	0,002*
Всего	202	100	108	100	

*Примечание:* здесь и в табл. 4 \* – различия достоверны

Из 354 больных с моноинфекцией у 113 человек алгоритм обследования включал, помимо традиционных, еще и ускоренные методы выявления МБТ (посев на жидкие среды и молекулярно-генетические исследования). Это позволило провести сравнительный анализ чувствительности различных тестов на выявление МБТ в зависимости от ВИЧ-статуса пациента (табл. 4).

**Таблица 4. Чувствительность различных методов выявления МБТ у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса**

*Table 4. Sensitivity of various methods of tuberculous mycobacteria detection in tuberculosis patients depending on their HIV status*

Методы выявления МБТ	ВИЧ-и/ТБ (n = 178)			ТБ (n = 113)			p
	Тест+ (n)	Тест- (n)	Se	Тест+ (n)	Тест- (%)	Se	
ЛМ	43	135	24,2	43	70	38,1	0,008*
МГМ	127	51	71,3	74	39	65,5	0,355
Посев на ЖС	104	74	58,4	73	40	64,6	0,240
Посев на ПС	108	70	60,7	71	42	62,8	0,623
Сумма методов	155	23	87,1*	81	32	71,2	0,002*

Выявлено, что чувствительность каждого из методов не имела различий у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом (за исключением люминесцентной микроскопии, посредством которой чаще удавалось выявить КУМ у больных с моноинфекцией). Однако при использовании всего алгоритма в целом по сумме методов выявить возбудителя из мокроты у ВИЧ-инфицированных пациентов удавалось достоверно чаще (в 87,1 и 71,2% случаев соответственно).

Согласно современным представлениям о туберкулезе наиболее эпидемически опасными являются пациенты, имеющие положительный результат бактериоскопии мокроты. По нашим данным, у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией бактериоскопия мокроты чаще отрицательна, чем у больных с монотуберкулезом. Кроме того, среди ВИЧ-позитивных больных с положительным посевом чаще встречался скудный рост МБТ. Однако в целом, применяя все современные методы для выявления МБТ и детекции ДНК МБТ, выявить возбудителя туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией удавалось чаще, что, безусловно, оправдывает назначение столь дорогостоящего алгоритма, так как ведет к сокращению сроков диагностики и раннему началу этиотропной терапии. Полученные результаты дают основание предполагать, что больные с сочетанием ВИЧ-и/ТБ представляют меньшую эпидемическую опасность, нежели больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Основанием для такого предположения, помимо полученных данных, являются и особенности течения заболевания: туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией при иммуносупрессии развивается стремительно и сопряжен с высоким риском летального исхода. В свою очередь, у таких пациентов на фоне адекватной химиотерапии туберкулеза достаточно быстро происходит прекращение бактериовыделения, так как редко формируются полости распада, которые являются источником массивного бактериовыделения. У больных ВИЧ-инфекцией с иммунодефицитом нет склонности к хронизации туберкулезного процесса, поэтому как при благо-

## Выводы

приятном, так и неблагоприятном исходе период заразности ВИЧ-инфицированного пациента, по-видимому, меньше, чем у иммунокомпетентного пациента. Однако для окончательного суждения об эпидемиологической опасности коинфекцией ВИЧ-и/ТБ необходимы исследования по изучению их контактов.

При анализе клинического материала получены данные о чрезвычайно низкой доле СПИД-индикаторных заболеваний (3,6%) в группе пациентов с жалобами, подозрительными на туберкулез. Оказалось, что в группе больных ВИЧ-инфекцией, так же как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом, дифференциальную диагностику в основном приходилось проводить с неспецифическими бронхолегочными заболеваниями. Сделали предположение, что это связано с достаточно высокой специфичностью клинических симптомов пневмоцистной пневмонии, поэтому у пациентов с данными симптомами полный алгоритм обследования не использовали. У остальных пациентов, у которых респираторная симптоматика не являлась лидирующей, обследование на предполагаемую оппортунистическую инфекцию было первоочередным. Соответственно, в случаях ее диагностики исследование на туберкулез не являлось целесообразным.

1. Больные ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, выявленные по скринингу четырех клинических симптомов, имеют значительно более выраженную иммуносупрессию, чем пациенты с ВИЧ-инфекцией с нетуберкулезными заболеваниями и теми же симптомами (медиана CD4-клеток: 82 и 200/мкл соответственно).

2. У больных туберкулезом чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии при ВИЧ-негативном, чем при ВИЧ-положительном статусе (32,8 и 24,2% соответственно), чувствительность других бактериологических методов не различалась.

3. У больных коинфекцией достоверно чаще регистрировали скудное и реже – обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

4. Современный алгоритм обследования, который включал двукратное исследование мокроты тремя методами (бактериоскопия, молекулярно-генетические методы и посев на жидкие и плотные среды), продемонстрировал более частый положительный результат у больных коинфекцией в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (87,1 и 71,2%).

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – Женева: ВОЗ, 2015. – 40 с.
- Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», с изм. на 29 октября 2009 г. – М., 2003. – 347 с.
- Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – URL: <http://docs.cntd.ru/document/420248060> (дата обращения: 08.09.2016).
- Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. – М., 2014. – URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-tr eat-HIV-TB-2014.pdf> (дата обращения 09.09.2016).
- Apers L., Wijarajah C., Mutsvangwa J. et al. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area of high HIV prevalence // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 8. – P. 945-951.
- Cain K. P., McCarthy K. D., Heilig C. M. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 8. – P. 707-716. doi: 10.1056/NEJMoa0907488.
- Chartier L., Leng C., Sire J. M. et al. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260) // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 6. – e21212. doi: 10.1371/journal.pone.0021212.
- Colebunders R., Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 2. – P. 97-107.
- Da Silva R. M., Machado T., Bazzo M. L. Diagnosis of the pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction: a comparative study between HIV-positive and -negative individuals // *Braz. J. Microbiol.* – 2012. – Vol. 43, № 1. – P. 261-265. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822012000100030>.

## REFERENCES

- ВОЗ. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (Russ. Ed.: WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection) Geneva, WHO, 2015, 40 p.
- Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation, with changes as of October 29, 2009. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)
- Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420248060> (Accessed as of 9/8/2016). (In Russ.)
- Russian Phthisiologists' Society. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014, URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-tr eat-HIV-TB-2014.pdf> (Accessed as of 09.09.2016).
- Apers L., Wijarajah C., Mutsvangwa J. et al. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area of high HIV prevalence. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 8, pp. 945-951.
- Cain K.P., McCarthy K.D., Heilig C.M. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, no. 8, pp. 707-716. doi: 10.1056/NEJMoa0907488.
- Chartier L., Leng C., Sire J.M. et al. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260). *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, e21212. doi: 10.1371/journal.pone.0021212.
- Colebunders R., Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, no. 2, pp. 97-107.
- Da Silva R.M., Machado T., Bazzo M.L. Diagnosis of the pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction: a comparative study between HIV-positive and -negative individuals. *Braz. J. Microbiol.*, 2012, vol. 43, no. 1, pp. 261-265. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822012000100030>.

10. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. WHO, 2007. –URL: [http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf) (дата обращения 09.09.2016).
11. Kennedy D.J., Lewis W.P., Barnes P.F. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection // *Chest*. – 1992. – Vol. 102, № 4. – P. 1040-1044.
12. Kivihya-Ndugga L., van Cleeff M., Juma E. et al. Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalences of tuberculosis and human immunodeficiency virus // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 1012-1015.
13. Linguissi L.S., Mayengue P.I., Sidibé A. et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo // *BMC Res. Notes*. – 2014. – Vol. 7. – P. 578. doi: 10.1186/1756-0500-7-578.
14. Monkongdee P., McCarthy K. D., Cain K. P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, № 9. – P. 903-908. doi: 10.1164/rccm.200905-0692OC.
15. Scherer L. C., Sperhake R. D., Jarczewski C. et al. Comparison of two laboratory-developed PCR methods for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazilian patients with and without HIV infection // *BMC Pulm. Med.* – 2011. – Vol. 11. – P. 15. doi: 10.1186/1471-2466-11-15.
16. Scherer L. C., Sperhake R. D., Rossetti M. L. et al. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals // *Infect. Dis. Rep.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – e3. doi: 10.4081/idr.2011.e3.
17. Seni J., Kidenya B. R., Obassy E. et al. Low sputum smear positive tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania // *Tanzan. J. Health Res.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 115-120.
10. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. WHO, 2007. URL: [http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf) (Accesses as of 09.09.2016).
11. Kennedy D.J., Lewis W.P., Barnes P.F. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*, 1992, vol. 102, no. 4, pp. 1040-1044.
12. Kivihya-Ndugga L., van Cleeff M., Juma E. et al. Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalences of tuberculosis and human immunodeficiency virus. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 3, pp. 1012-1015.
13. Linguissi L.S., Mayengue P.I., Sidibé A. et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo. *BMC Res. Notes*, 2014, vol. 7, pp. 578. doi: 10.1186/1756-0500-7-578.
14. Monkongdee P., McCarthy K.D., Cain K.P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 180, no. 9, pp. 903-908. doi: 10.1164/rccm.200905-0692OC.
15. Scherer L.C., Sperhake R.D., Jarczewski C. et al. Comparison of two laboratory-developed PCR methods for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazilian patients with and without HIV infection. *BMC Pulm. Med.*, 2011, vol. 11, pp. 15. doi: 10.1186/1471-2466-11-15.
16. Scherer L.C., Sperhake R.D., Rossetti M.L. et al. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals. *Infect. Dis. Rep.*, 2011, vol. 3, no. 1, e3. doi: 10.4081/idr.2011.e3.
17. Seni J., Kidenya B.R., Obassy E. et al. Low sputum smear positive tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania. *Tanzan. J. Health Res.*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 115-120.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.  
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.

**Зими́на Вера Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии  
и фтизиатрии медицинского института.  
E-mail: vera-zim@yandex.ru

**Дегтярева Светлана Юрьевна**

ассистент кафедры инфекционных болезней  
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского  
института.  
E-mail: degtyareva\_svet@mail.ru

ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике  
и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,  
614088 г. Пермь, ул. Свйазева, д. 21.

**Микова Оксана Евстегнеевна**

заместитель главного врача.  
Тел.: 8 (342) 223-60-13.  
E-mail: mikovaoe@mail.ru

**Варецкая Татьяна Альбертовна**

заведующая бактериологической лабораторией.  
Тел.: 8 (342) 223-64-12.  
E-mail: varetskaya.tatiana@yandex.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

RUDN University,  
6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198  
Phone: 8 (495) 365-25-33.

**Vera N. Zimina**

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Infectious Diseases  
Department with Training Courses on Epidemiology and  
Phthysiology of the Medical Institute.  
E-mail: vera-zim@yandex.ru

**Svetlana Yu. Degtyareva**

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training  
Courses on Epidemiology and Phthysiology of the Medical  
Institute.  
E-mail: degtyareva\_svet@mail.ru

Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and  
Infectious Diseases,  
21, Sviyazeva St., Perm, 614088

**Oksana E. Mikova**

Deputy Chief Doctor.  
Phone: +7 (342) 223-60-13.  
E-mail: mikovaoe@mail.ru

**Tatiana A. Varetskaya**

Head of Bacteriological Laboratory.  
Phone: +7 (342) 223-64-12.  
E-mail: varetskaya.tatiana@yandex.ru

**Сергеев Виктор Иванович**

*ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера»,  
доктор мед наук, профессор.  
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.  
Тел.: 8-(342)-212-04-04.  
E-mail: viktor-sergevin@mail.ru*

**Viktor I. Sergevin**

*E.A. Vagner Perm State Medical University,  
Doctor of Medical Sciences, Professor.  
26, Petropavlovskaya St.,  
Perm, 614000  
Phone: +7 (342) -212-04-04.  
E-mail: viktor-sergevin@mail.ru*

Поступила 29.12.2016

Submitted as of 29.12.2016

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

О. В. ВЕЛИКАЯ<sup>1</sup>, А. В. АКУЛОВА<sup>1</sup>, С. И. КАЮКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

**Цель исследования:** изучить факторы риска и структуру клинических форм впервые выявленного туберкулеза легких в женской популяции Воронежской области.

**Материалы и методы.** В течение 2011-2015 гг. на базе КУЗ ВО «ВОКПТД им. Н. С. Похвисневой» проведено ретроспективное исследование 909 случаев впервые выявленного туберкулеза легких у женщин, проживающих на территории Воронежской области. Проанализированы данные статистической формы 089/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза». Проведен ретроспективный сравнительный анализ полученных данных у женщин, больных туберкулезом, проживающих в г. Воронеже и районах Воронежской области.

**Результаты.** Среди женщин, больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, преобладали лица репродуктивного возраста. Туберкулезный процесс у женщин, проживающих в городе, характеризовался высокой частотой выявления инфильтративного туберкулеза легких, наличием бактериовыделения. Особенности туберкулеза легких среди жительниц районов Воронежской области по сравнению с женщинами, проживающими в городе, являлись: более частое развитие тяжелых клинических форм заболевания (диссеминированный туберкулез и казеозная пневмония) и посмертное выявление туберкулеза легких, а также высокая частота бактериовыделения.

**Ключевые слова:** туберкулез, факторы риска, женщины, репродуктивный возраст

**Для цитирования:** Великая О. В., Акулова А. В., Каюкова С. И. Медико-социальные аспекты туберкулеза женского населения Воронежской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 24-28. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-24-28

## MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF FEMALE POPULATION SUFFERING FROM TUBERCULOSIS IN VORONEZH REGION

O. V. VELIKAYA<sup>1</sup>, A. V. AKULOVA<sup>1</sup>, S. I. KAYUKOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

<sup>2</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

**Goal of the study:** to investigate risk factors and structure of clinical forms of new pulmonary tuberculosis in women in Voronezh Region

**Materials and methods.** During 2011-2015 in Pokhvisneva Voronezh Regional TB Dispensary the retrospective study was conducted enrolling 909 new female pulmonary tuberculosis cases living on the territory of Voronezh Region. The data of Statistic Report 089/y on New Case Notification were analyzed. The retrospective comparative analysis of data on female tuberculosis patients living in Voronezh and Voronezh Region was conducted.

**Results.** Women of reproductive age prevailed among new female respiratory tuberculosis cases. Women living in urban settings suffered more often from infiltrate pulmonary tuberculosis with bacillary excretion. The specific features of pulmonary tuberculosis among female patients living in rural settings of Voronezh Region compared to those residing in urban areas are the following: higher frequency of severe forms of the disease (disseminated tuberculosis and caseous pneumonia) and post mortem detection of pulmonary tuberculosis and higher frequency of bacillary excretion.

**Key words:** tuberculosis, risk factors, women, reproductive age

**For citations:** Velikaya O.V., Akulova A.V., Kayukova S.I. Medical and social aspects of the female population suffering from tuberculosis in Voronezh Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 24-28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-24-28

Несмотря на напряженную демографическую ситуацию, сложившуюся в Российской Федерации в XX в., за последние годы показатель рождаемости начал медленно повышаться, а смертности – снижаться. Естественный прирост населения составил в 2010 г. 7,5; в 2011 г. – 7,4; в 2012 г. – 8,6; в 2013 г. – 8,2; в 2014 г. – 7,7 на 1 000 человек населения [1]. Отдельной социально-демографической проблемой является бесплодие в браке. В нашей стране в 2013 г. частота бесплодных браков достигала 17% (4,0-4,5 млн супружеских пар), что, по определению Всемирной организации здравоохранения, свидетельствует о критическом демографическом уровне [5]. В Воронежской области в 2014 г. впервые за последние двадцать лет миграционный прирост

полностью компенсировал естественную убыль населения, однако основная цель демографической политики – обеспечение сохранения численности населения – пока не достигнута [6].

Особой группой населения, составляющей трудовой и репродуктивный потенциал государства, являются женщины. Одним из важнейших факторов, влияющих на их соматическое и репродуктивное здоровье, является инфекционная патология, в структуре которой особое место занимает туберкулез. Ежегодно в мире более 900 млн женщин инфицируются микобактериями туберкулеза, 2,5 млн женщин страдают впервые выявленным туберкулезом, 1 млн женщин умирают от туберкулеза, чаще в репродуктивном возрасте (15-44 года) [6].

В Российской Федерации туберкулез органов дыхания у женского населения характеризуется учащением деструктивных процессов, высокой частотой бактериовыделения, тенденцией к развитию множественной лекарственной устойчивости возбудителя [4].

Среди женщин, больных туберкулезом органов дыхания, наблюдается низкий уровень репродуктивного здоровья [2, 3]. Отмечается высокая частота бесплодия с развитием выраженного спаечного процесса в полости малого таза (40-72%) [2]. В структуре трубного бесплодия туберкулез гениталий составляет 10-28%. Этот показатель находится в прямой зависимости от уровня жизни и государственной политики в отношении туберкулеза [7]. Поэтому изучение медико-социальных факторов туберкулеза среди женского населения индустриально развитого сельскохозяйственного региона Российской Федерации является актуальной научно-практической проблемой.

Цель исследования: изучить факторы риска и структуру клинических форм впервые выявленного туберкулеза легких в женской популяции Воронежской области.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 909 случаев впервые выявленного туберкулеза легких у женщин, проживающих на территории Воронежской области, выявленных в течение 2011-2015 гг., на базе КУЗ ВО «ВОКПТД им. Н. С. Похвисневой». Проанализированы данные статистической формы 089/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза».

Пациентки были разделены на две группы по территориальному признаку: 1-я группа – 452 жительницы г. Воронежа, 2-я группа – 457 жительниц Воронежской области.

За исследуемый период оценивали: долю женщин, больных туберкулезом; их возрастную и социальный состав, в том числе наличие вредных привычек; структуру клинических форм туберкулеза легких, частоту бактериовыделения, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя; сопутствующую соматическую патологию. Анализировали сроки выполнения предыдущего флюорографического обследования и особенности выявления туберкулезного процесса.

Полученные данные клинических и лабораторных исследований заносили в разработанные карты для статистической обработки, далее проводили электронное форматирование с использованием лицензионных программ Microsoft Excel, Biostat. При этом определяли: процентное выражение ряда данных (%), среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего (m), среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ), 95%-ный доверительный интервал,

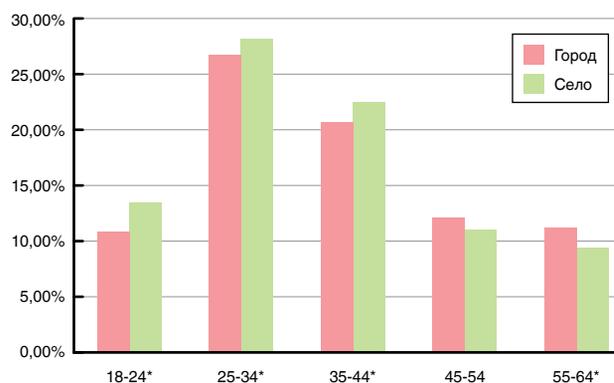
медиану (Me). Для оценки существенности различий использовали критерий  $\chi^2$ . Значения считали достоверными при  $p < 0,05$ , высокодостоверными при  $p < 0,001$ , недостоверными при  $p > 0,05$ .

### Результаты исследования

В течение 2011-2015 гг. в Воронежской области среди женщин в возрасте от 18 до 64 лет было выявлено 909 случаев заболевания туберкулезом легких. Доля женщин среди впервые выявленных больных туберкулезом легких в 2011 г. составила 28,5%, в 2012 г. – 25,42%, в 2013 г. – 20,89%, в 2014 г. – 18,01% и в 2015 г. – 25,51%. Из общего числа заболевших туберкулезом легких женщин в 2011-2015 гг. на долю города приходилось  $49,73 \pm 0,70\%$ , на долю районов области –  $50,27 \pm 0,70\%$ . Частота выявления случаев впервые выявленного туберкулеза легких у женщин стабильно снижалась как среди жительниц города, так и жительниц районов области за период 2011-2014 гг. В 2015 г. по сравнению с 2014 г. зарегистрировано увеличение данного показателя.

Анализ возрастного состава пациенток 1-й группы показал, что впервые выявленный туберкулез легких чаще обнаруживали в возрасте 25-34 лет – 121 (26,77%) и 35-44 лет – 94 (20,8%), реже – в возрасте 45-54 лет – 55 (12,17%) и 55-64 лет – 51 (11,28%). Во 2-й группе наблюдали аналогичную тенденцию – в возрасте 25-34 лет – 129 (28,23%), в возрасте 35-44 лет – 103 (22,54%), в возрасте 45-54 лет – 51 (11,16%), в возрасте 55-64 лет – 43 (9,41%) соответственно. Частота впервые выявленного туберкулеза легких была достоверно выше среди женщин активного и позднего репродуктивного возраста, ниже – среди пациенток перименопаузального и менопаузального возраста ( $p < 0,05$ ) (рис.).

Анализ социального статуса показал, что 48,18% женщин, больных туберкулезом легких,



**Рис.** Возрастная характеристика больных, \* –  $p < 0,05$  между показателями жительниц г. Воронежа и районов Воронежской области

**Fig.** Age characteristics of patients,

\* –  $p < 0,05$  between female patients living in the city of Voronezh and those living in rural areas of Voronezh Region

были неработающими лицами трудоспособного возраста. Среди них преобладали жительницы районов области (56,89%) в отличие от жительниц города (43,11%).

Доля занятых трудом женщин среди пациенток с впервые выявленным туберкулезом составила 25,96%. В 1-й группе чаще регистрировали служащих – 62 (13,72%) пациентки, рабочих – 58 (12,83%), реже – студентов и учащихся – 30 (6,64%), во 2-й группе их частота была достоверно ниже – 19 (4,16%), 35 (7,66%), 6 (1,31 ± 0,10%) соответственно ( $p \leq 0,05$ ). По данным анамнеза, 17 (1,87 ± 0,10%) женщин пребывали в местах лишения свободы, 72 (7,92 ± 0,10%) пациентки являлись лицами без определенного места жительства. Женщин без определенного места жительства и пребывавших в местах лишения свободы достоверно чаще выявляли во 2-й группе – 53 (59,55 ± 1,20%) пациентки – по сравнению с 1-й группой – 36 (40,45 ± 1,20%) ( $p \leq 0,05$ ). Доля иностранных гражданок среди обследуемых женщин составила 4,4% (в 1-й группе – 4,87%, во 2-й группе – 3,94%).

Наличие вредных привычек регистрировали в виде курения у 39,35 ± 1,20% пациенток и злоупотребления алкогольными напитками у 16,28 ± 0,30%. При этом в 1-й группе курение отмечалось у 161 (35,62 ± 1,20%) пациентки, что достоверно реже, чем во 2-й группе – 196 (42,88 ± 1,20%) ( $p < 0,05$ ). Аналогичную тенденцию наблюдали при оценке частоты алкогольной зависимости: в 1-й группе – 50 женщин (11,06 ± 0,30%), что меньше, чем во 2-й группе – 98 пациенток (21,44 ± 1,20%) ( $p < 0,05$ ). Таким образом, достоверно чаще зависимость от вредных привычек отмечалась у жительниц районов Воронежской области по сравнению с женщинами, проживающими в городе.

Контакт с больными туберкулезом в анамнезе отмечался у 303 (33,33 ± 1,2%) пациенток, достоверно чаще среди женщин 2-й группы – 189 (41,36 ± 1,20%) по сравнению с 1-й группой – 114 (25,22 ± 1,20%) ( $p < 0,05$ ).

Туберкулез легких среди женщин в течение года после родов и в период отпуска по уходу за детьми до трех лет выявляли у 17 (3,72 ± 0,10%) женщин 1-й группы и 9 (1,97 ± 0,10%) пациенток 2-й группы.

Сопутствующую соматическую патологию наблюдали у 35,64 ± 1,20% женщин, больных туберкулезом. Наиболее часто регистрировали заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания: 45,72 ± 1,50 и 35,70 ± 1,50% соответственно; реже отмечали сахарный диабет – 5,24 ± 0,10%; патологию сердечно-сосудистой системы – 13,45 ± 0,30%; психические заболевания – 3,39 ± 0,10%; сочетание двух сопутствующих заболеваний и более выявлено в 3,5 ± 0,1% случаев.

Проанализированы особенности выявления туберкулеза легких у женщин исследуемых групп. Установлено, что доля активно выявленных женщин, больных туберкулезом легких, составила

70,85 ± 2,70%, при этом частота активного выявления среди районных и городских жительниц значительно не отличалась: 70,68 ± 2,70 и 71,02 ± 2,70% соответственно. В 456 (50,21 ± 2,70%) случаях туберкулез легких выявляли при проведении планового флюорографического обследования: в 1-й группе – 237 (52,43 ± 2,70%), во 2-й группе – 219 (47,92 ± 2,50%), достоверно чаще среди жительниц города ( $p < 0,05$ ). В стационарах общей лечебной сети туберкулез легких был выявлен у 25 (2,81 ± 0,10%) пациенток: в 1-й группе – 11 (2,43 ± 0,10%), во 2-й группе – 14 (3,06 ± 0,10%). В противотуберкулезных учреждениях туберкулезный процесс был диагностирован в 61 (6,75 ± 0,30%) случае: в 1-й группе – 34 (7,52 ± 0,30%), во 2-й группе – 27 (5,91 ± 0,10%). В поликлинических учреждениях общей лечебной сети туберкулез легких был выявлен у 80 (8,8 ± 0,3%) пациенток: в 1-й группе – 48 (10,62 ± 0,30%), во 2-й группе – 32 (7,0 ± 0,1%), достоверно чаще среди жительниц города ( $p < 0,05$ ).

Посмертное выявление туберкулеза легких у женщин в течение исследуемого периода зарегистрировано в 8 (0,8 ± 0,1%) случаях: в 1-й группе – 1 (0,22 ± 0,10%), во 2-й группе – 7 (1,53 ± 0,10%); достоверно чаще среди жительниц районов области ( $p < 0,05$ ).

Анализ сроков проведения флюорографического исследования у женщин, больных туберкулезом легких, показал, что большинство пациенток обеих групп проходили плановое обследование в срок до 2 лет – 730 (80,30%) женщин: 1-я группа – 362 (80,09%) пациентки и 2-я группа – 368 (80,52%) (табл. 1).

**Таблица 1. Сроки предыдущего флюорографического обследования женщин с впервые выявленным туберкулезом легких**

*Table 1. Dates of previous fluorography examination in new female cases of pulmonary tuberculosis*

Сроки предыдущего флюорографического обследования	1-я группа, n = 452		2-я группа, n = 457		Общее число случаев, n = 909	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 2 лет	362	80,09	368	80,52	730	80,30
Более 2 лет	90	19,91	89	19,47	179	19,69

Исследована структура клинических форм туберкулеза у пациенток исследуемых групп. Очаговый туберкулез легких выявлен у 125 (13,75 ± 0,30%) женщин: в 1-й группе – 45 (9,96 ± 0,30%), во 2-й группе – 80 (17,51 ± 0,30%), достоверно чаще среди жительниц районов области ( $p < 0,05$ ). Диссеминированный туберкулез легких отмечался у 49 (5,4 ± 0,1%) пациенток: в 1-й группе – 19 (4,2 ± 0,1%), во 2-й группе – 30 (6,56 ± 0,10%), достоверно чаще среди жительниц районов области ( $p < 0,05$ ). Казеозная пневмония диагностирована у 27 (3,06 ± 0,10%) больных женщин: в 1-й группе –

8 ( $1,77 \pm 0,10\%$ ), во 2-й группе – 19 ( $4,16 \pm 0,10\%$ ), достоверно чаще среди жительниц районов области ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Таблица 2. Структура клинических форм туберкулеза легких у жительниц г. Воронежа и районов Воронежской области**

*Table 2. Structure of clinical forms of pulmonary tuberculosis in female population of the city of Voronezh and rural areas of Voronezh Region*

Форма туберкулезного процесса	1-я группа, n = 452		2-я группа, n = 457		Общее число случаев, n = 909	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфильтративная	331	$73,3 \pm 3,6$	357	$78,1 \pm 3,6$	688	$75,69 \pm 3,60$
Очаговая	49	$9,96 \pm 0,30^*$	80	$17,51 \pm 0,30^*$	125	$13,75 \pm 0,30$
Диссеминированная	19	$4,2 \pm 0,1^*$	30	$6,56 \pm 0,10^*$	49	$5,4 \pm 0,1$
Фиброзно-кавернозная	8	$1,77 \pm 0,10$	11	$2,41 \pm 0,10$	19	$2,1 \pm 0,1$
Казеозная пневмония	8	$1,77 \pm 0,10^*$	19	$4,16 \pm 0,10^*$	27	$3,06 \pm 0,10$

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  между показателями жительниц г. Воронежа и районов Воронежской области

Оценка распространенности туберкулезного процесса среди женщин обеих групп показала наличие двустороннего процесса в 265 ( $29,15 \pm 1,30\%$ ) случаях: в 1-й группе – 139 ( $30,75 \pm 1,30\%$ ), во 2-й группе – 126 ( $27,57 \pm 1,30\%$ ). Одностороннее поражение легких выявлено в 644 ( $70,85 \pm 1,30\%$ ) случаях: в 1-й группе – у 330 ( $51,24 \pm 1,30\%$ ) женщин, во 2-й группе у 314 ( $48,75 \pm 1,30\%$ ). Распад легочной ткани наблюдали у 367 ( $40,37 \pm 2,20\%$ ) пациенток: в 1-й группе – у 178 ( $39,38 \pm 2,20\%$ ), во 2-й груп-

пе – у 189 ( $41,36 \pm 2,20\%$ ) жительниц районов области. Наличие бактериовыделения установили у 416 ( $45,77 \pm 2,00\%$ ) женщин: в 1-й группе – у 187 ( $41,37 \pm 2,70\%$ ), во 2-й группе – у 229 ( $50,11 \pm 2,70\%$ ), достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) среди сельских жительниц, в отличие от женщин, проживающих в городе.

## Выводы

1. В Воронежской области, так же как и в Российской Федерации, в течение последних 5 лет на фоне снижения заболеваемости населения туберкулезом доля впервые выявленных больных туберкулезом легких значительно не изменилась: в 2011 г. – 28,5%, в 2015 г. – 25,51%.

2. Среди женщин, больных впервые выявленным туберкулезом легких, преобладали лица репродуктивного возраста ( $48,18 \pm 1,20\%$ ), с наличием вредных привычек в виде табакокурения ( $39,35 \pm 1,20\%$ ) и алкогольной зависимости ( $16,28 \pm 0,30\%$ ).

3. Среди жительниц районов Воронежской области по сравнению с жительницами города чаще выявлялись факторы риска развития туберкулеза легких: курение, злоупотребление алкоголем, контакт с больными туберкулезом, отсутствие определенного места жительства и пребывание в местах лишения свободы.

4. Особенности туберкулеза легких среди жительниц районов Воронежской области по сравнению с женщинами, проживающими в городе, являлись: более частое развитие тяжелых клинических форм заболевания (диссеминированный туберкулез и казеозная пневмония) и посмертное выявление туберкулеза легких, а также высокая частота бактериовыделения.

**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. Аврамова Е. М. и др. Демография и миграция 2014–2015 гг.: экономический кризис – социальное измерение // Информационно-аналитический бюллетень. – 2016. – С. 54–56.
2. Великая О. В. и др. Оценка качества жизни женщин, больных туберкулезом легких, с использованием анкеты SF-36 // Научные ведомости. – 2015. – № 16. – С. 110–116.
3. Каюкова С. И. и др. Диагностика репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 15–18.
4. Корецкая Н. М. и др. Характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин Красноярского края // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 29–32.
5. Малушко А. В. и др. Туберкулез половых органов и спаечная болезнь: факторы риска репродуктивных потерь и женского бесплодия // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 3–9.
6. Маслова Е. В. О демографической ситуации в Воронежской области и перспективах на 2015 г. // Демографический вестник. – 2014. – № 1. – С. 5–13.
7. Соцкая О. Л. и др. Бесплодие при туберкулезе гениталий у женщин и экстракорпоральное оплодотворение // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 9. – С. 25–30.

## REFERENCES

1. Avraamova E.M. et al. Demography and migration in 2014–2015: economic crisis - social measurement. *Informatsionno-Analitcheskiy Byulleten*, 2016, pp. 54–56. (In Russ.)
2. Velikaya O.V. et al. Evaluation of life quality of female pulmonary tuberculosis patients using SF-36 questionnaire. *Nauchnye Vedomosti*, 2015, no. 16, pp. 110–116. (In Russ.)
3. Kayukova S.I. et al. Diagnostics of reproductive disorders in female patients suffering from respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 2, pp. 15–18. (In Russ.)
4. Koretskaya N.M. et al. Typical features of new respiratory tuberculosis in women in Krasnoyarsky Kray. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 4, pp. 29–32. (In Russ.)
5. Malushko A.V. et al. Genital tuberculosis and peritoneal commissures: risk factors of reproductive losses and female infertility. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 3, pp. 3–9. (In Russ.)
6. Maslova E.V. About demographic situation in Voronezh Region and future trends for 2015. *Demograficheskiy Vestnik*, 2014, no. 1, pp. 5–13. (In Russ.)
7. Sotskaya O.L. et al. Infertility in genital tuberculosis in women and in vitro fertilization. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 9, pp. 25–30. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

**Великая Ольга Викторовна**

доктор медицинских наук,  
заведующая кафедрой фтизиатрии.  
Тел.: 8 (473) 237-28-53.  
E-mail: alexvel@rambler.ru

**Акулова Анна Владимировна**

аспирант кафедры фтизиатрии.  
Тел.: 8 (951) 557-76-92.  
E-mail: akulova-vm@mail.ru

**Каюкова Светлана Ивановна**

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: 8 (499) 785-90-26.  
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

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

**Olga V. Velikaya**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Phthiology Department.  
Phone: +7 (473) 237-28-53.  
E-mail: alexvel@rambler.ru

**Anna V. Akulova**

Post Graduate Student of Phthiology Department.  
Phone: +7 (951) 557-76-92.  
E-mail: akulova-vm@mail.ru

**Sveltana I. Kayukova**

Central Tuberculosis Research Institute,  
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564  
Phone: +7 (499) 785-90-26.  
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

Поступила 07.12.2016

Submitted as of 07.12.2016

# ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СРЕДИ РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Г. М. АБДЫЛАЕВА, А. С. КАДЫРОВ

Национальный центр фтизиатрии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Туберкулез широко распространен среди работников медицинских организаций (РМО) на территории Кыргызской Республики. Заболеваемость туберкулезом среди РМО в Кыргызской Республике в 2014 г. составила 106,34 на 100 тыс. населения. Ситуация по заболеваемости туберкулезом среди РМО, особенно среди медицинских сотрудников повышенного риска, не является стабильной и требует усиления работы по его раннему выявлению и профилактике.

*Ключевые слова:* эпидемиология, заболеваемость, туберкулез, медицинские работники

**Для цитирования:** Абдылаева Г. М., Кадыров А. С. Заболеваемость туберкулезом среди работников медицинских организаций Кыргызской Республики // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 29-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-29-32

## TUBERCULOSIS INCIDENCE AMONG HEALTH CARE WORKERS IN THE KYRGYZ REPUBLIC

G. M. ABDYLAEVA, A. S. KADYROV

National Phthisiology Center, Bishkek, Kyrgyz Republic

Tuberculosis is very common among health care workers on the territory of the Kyrgyz Republic. Tuberculosis incidence among health care workers in the Kyrgyz Republic made 106.34 per 100,000 population in 2014. Tuberculosis epidemiological situation among health care workers especially those facing the advanced risk is unstable and requires undertaking additional measures aimed at its early detection and prevention.

*Key words:* epidemiology, incidence, tuberculosis, medical workers

**For citations:** Abdylaeva G.M., Kadyrov A.S. Tuberculosis incidence among health care workers in the Kyrgyz Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 29-32. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-29-32

Туберкулез в Кыргызской Республике (КР) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться распространенным заболеванием, наносящим значительный ущерб здоровью населения и экономике страны. Средний уровень заболеваемости туберкулезом населения КР в 2005-2014 гг. составил 108,15 на 100 тыс. населения [2].

Несмотря на достижения современной медицины, внедрение новых лечебно-диагностических технологий, высокоэффективных антибактериальных и дезинфекционных средств, РМО являются контингентами высокого риска заражения возбудителем туберкулеза [3, 4].

Результаты исследований последних лет показали, что медицинские работники специализированных противотуберкулезных учреждений, патолого-анатомического бюро и судебно-медицинской экспертизы, центра психического здоровья подвергаются высокому риску заражения и развития туберкулеза органов дыхания. Медицинские работники по роду своей профессиональной деятельности – не только один из наиболее уязвимых контингентов в плане развития туберкулеза. В случае заболевания туберкулезом они представляют высокую эпидемическую опасность для своих пациентов и коллег [1, 5]. Вместе с тем, по данным статистики, возрастающей угрозой зоокомиального распространения микобактерий туберкулеза в различных лечебно-профилакти-

ческих и научно-практических центрах КР пока не установлено.

Цель исследования: анализ случаев профессионального заболевания туберкулезом медицинских работников в КР.

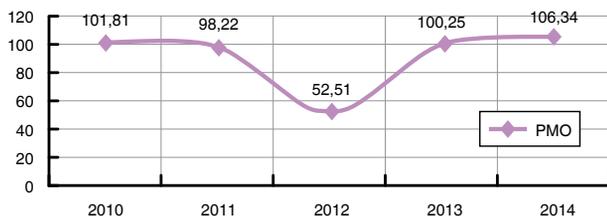
### Материалы и методы

Проанализировали государственные отчетные формы КР № 8 по областям, сводные по КР (годовая отчетная форма № 8 «О заболеваниях активным ТБ» утверждена Постановлением Нацстаткома КР № 7 от 02.02.2007 г. и № 49 от 26.05.2008 г.) за 2010-2014 гг., информацию областных и городских центров борьбы с туберкулезом о впервые выявленных больных туберкулезом среди РМО за 2010-2014 гг., форму № 089/у-ТБ «Извещение о больном туберкулезом», форму ТБ 02 «Журнал регистрации больных туберкулезом», протокол «Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди РМО, мониторинг выявления и лечения», разработанные в рамках задачи проекта НИР, и базу данных впервые выявленных больных туберкулезом РМО, зарегистрированных и получивших лечение в областных и городских центрах борьбы с туберкулезом (201 больной), созданную на основании медицинской документации (медицинские карты формы ТБ 01 и амбулаторные карты).

Дизайн исследования – ретроспективное исследование, анализ когорт новых случаев туберкулеза среди РМО в КР. Всего обработан 201 случай заболевания туберкулезом медицинских работников в КР. Обработку данных осуществляли с помощью стандартных статистических методов.

### Результаты исследования

Изучили динамику заболевания и некоторые характеристики профессиональной деятельности у 201 впервые выявленного больного туберкулезом, занятого в сфере здравоохранения, за 5-летний период (2010-2014). В КР в 2010 г. заболеваемость туберкулезом РМО была 101,81 на 100 тыс. населения. В последующие годы показатель заболеваемости несколько понизился. В 2012 г. он составил 52,51 на 100 тыс. населения, что по сравнению с 2010 г. в 1,94 раза меньше. С нашей точки зрения, это связано с недо выявлением туберкулеза, в том числе и среди РМО. В связи с активизацией работы по выявлению туберкулеза среди РМО показатель заболеваемости в 2014 г. значительно повысился и составил 106,34 на 100 тыс. населения (рис. 1).

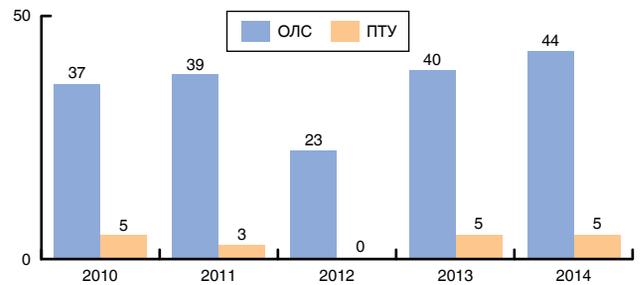


**Рис. 1.** Динамика заболеваемости туберкулезом работников медицинских организаций КР за 2010-2014 гг. (на 100 тыс. населения)

**Fig. 1.** Changes in tuberculosis incidence among health care workers of the Kyrgyz Republic for 2010-2014 (per 100,000 population)

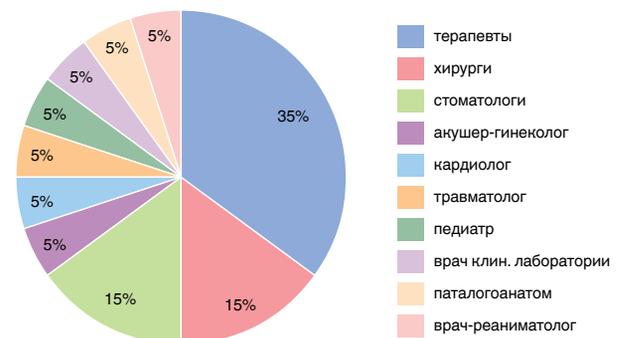
Туберкулез среди сотрудников общей лечебной сети (ОЛС) встречается в среднем чаще в 10,82 раза по сравнению с числом случаев туберкулеза среди работников противотуберкулезных организаций (ПТО). Это свидетельствует о высоком риске инфицирования при выполнении профессиональных обязанностей работников ОЛС, обусловленном недостаточным соблюдением мер инфекционного контроля (рис. 2).

Среди заболевших туберкулезом РМО врачей было 22 – 10,94% от общего числа больных, профессионально занятых в медицинской сфере. Из них 20 врачей, заболевших туберкулезом, было из ОЛС. Наибольшую долю составили терапевты – 35% (7 случаев), хирурги и стоматологи – по 15% (по 3 случая), кардиолог, акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, травматолог, педиатр, врач клинической лаборатории, патологоанатом – по 5%, т. е. по 1 случаю (рис. 3).



**Рис. 2.** Доля РМО, заболевших туберкулезом, в общей лечебной сети в противотуберкулезных организациях за 2010-2014 гг.

**Fig. 2.** Part of health care workers who developed tuberculosis in general medical services and TB units in 2010-2014



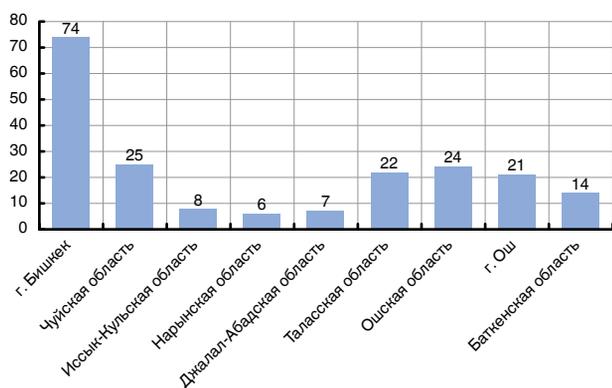
**Рис. 3.** Врачи, заболевшие туберкулезом, из ОЛС в 2010-2014 гг. в КР

**Fig. 3.** Doctors working in general medical services who developed TB in 2010-2014 in the Kyrgyz Republic

Среди заболевших туберкулезом врачей из ОЛС женщин было 14 (70%), мужчин – 6 (30%). Число врачей ОЛС, заболевших туберкулезом, по регионам КР представлено следующим образом: в г. Бишкеке заболело 10 (50%) врачей, в основном терапевты (4 случая), врачи хирургического профиля – 3, по 1 случаю патологоанатом, реаниматолог и стоматолог. По Чуйской области заболевших было 3 (15%): терапевт, хирург и педиатр. В Джалал-Абадской области – 2 (10%): по 1 случаю хирург и клинический лаборант. По Таласской области был 1 (5%) случай заболевшего туберкулезом кардиолога. В Ошской области заболели 3 (15%) врача: терапевт, стоматолог, гинеколог. В Баткенской области заболел только один врач – терапевт (5%), а по Нарынской и Иссык-Кульской областям заболевших туберкулезом врачей за исследуемый период не было.

Представлены общие сведения о месте проживания РМО, заболевших туберкулезом (рис. 4).

Число случаев заболевания туберкулезом медицинских работников, проживающих в г. Бишкеке, оказалось наиболее высоким – 74, что составляет 36,82% от всех случаев туберкулеза среди РМО КР. По-видимому, это связано с тем, что наибольшее число сотрудников ОЛС и ПТО сосредоточено именно в этом городе, а также с большой обра-  
ща-



**Рис. 4.** Случаи туберкулеза среди РМО по регионам КР за 2010-2014 гг.

**Fig. 4.** Cases of tuberculosis among health care workers in the regions of the Kyrgyz Republic in 2010-2014

емостью больных туберкулезом всей республики непосредственно в учреждения г. Бишкека.

В структуре заболеваемости РМО по всем регионам КР преобладают лица женского пола. Так, за 5-летний анализ число случаев туберкулеза среди РМО мужского пола по республике составило 24 (11,94%), а женщин – 177 (88,06%). Это связано с тем, что женский состав РМО по всем регионам республики намного превалирует над мужским. Все случаи туберкулеза среди РМО по всем регионам республики были выявлены в большинстве при обращаемости. Так, в целом по республике за 5 лет

было выявлено при обращении 142 (70,65%) случая туберкулеза среди РМО, а при профессиональных осмотрах – 59 (29,35%). Эти данные свидетельствуют о недостаточно качественно проведенных медицинских осмотрах.

## Заключение

Проведенное исследование позволило установить высокий уровень заболеваемости туберкулезом среди РМО.

Туберкулез среди сотрудников ОЛС встречается в среднем за 5 лет чаще в 10,82 раза по сравнению с числом случаев туберкулеза среди работников ПТО.

Среди заболевших туберкулезом врачей ОЛС наиболее часто заболевают терапевты и врачи хирургического профиля – 35 и 15% соответственно, которые по регионам КР встречаются больше в г. Бишкеке (50% случаев).

Число случаев заболеваемости туберкулезом медицинских работников, проживающих в г. Бишкеке, является наиболее высоким.

В структуре заболеваемости РМО по всем регионам КР преобладают лица женского пола, которые составили 88,06%.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости повышения качества профилактических осмотров медицинских работников и улучшения мер инфекционного контроля.

**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. Валиев Р. Ш., Идиятуллина Г. А. Диагностика и лечение туберкулеза у работников здравоохранения // Нозокомиальная туберкулезная инфекция: Сб. 1-й Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2001. – С. 21-22.
2. Истамов К. Б., Гаипов Р. Г., Кадыров А. С., Мамытова М. М. Остеопатическая характеристика при лечении больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 22-24.
3. Сацук А. В. Особенности эпидемиологии и профилактики туберкулеза среди работников медицинских учреждений: Дис. ... канд. мед. наук. – М.: 2010.
4. Семина Н. А., Ковалева Е. П., Акимкин В. Г. и др. Профилактика внутрибольничного инфицирования медицинских работников: Практическое руководство. – М., 2006.
5. Эхте К. А. Влияние социальных факторов на заболеваемость туберкулезом медицинских работников на современном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2000. – 23 с.

## REFERENCES

1. Valiev R.Sh., Idiyatullina G.A. Diagnostics and treatment of tuberculosis in health care workers. Nosocomial tuberculous infection. Sb. 1-y Ros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem. [Abst. Book of the 1st Russian Scientific Practical Conference with International Participation]. Moscow, 2001, pp. 21-22. (In Russ.)
2. Istamov K.B., Gaipov R.G., Kadyrov A.S., Mamytova M.M. Osteopathic description when treating destructive pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 3, pp. 22-24. (In Russ.)
3. Satsuk A.V. *Osobennosti epidemiologii i profilaktiki tuberkuleza sredi rabotnikov meditsinskikh uchrezhdeniy. Diss. kand. med. nauk.* [Specific features of tuberculosis epidemiology and prevention among workers of medical units. Cand. Diss.]. Moscow, 2010.
4. Semina N.A., Kovaleva E.P., Akimkin V.G. et al. *Profilaktika vntribolnichnogo infitsirovaniya meditsinskikh rabotnikov: Prakticheskoe rukovodstvo.* [Prevention of nosocomial infection in medical workers. Practical guidelines]. Moscow, 2006.
5. Ekhte K.A. *Vliyaniye sotsialnykh faktorov na zaboлеваemost tuberkulezom meditsinskikh rabotnikov na sovremennom etape. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Impact of social factors on tuberculosis incidence among medical workers at the current stage. Cand. Diss.]. 2000, 23 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР,  
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 90а.

**Абдылаева Гулайым Мурзаевна**

заведующая амбулаторно-диагностическим отделением,  
врач-фтизиатр высшей категории.

Тел./факс: 8 (0312)57-09-25, 8 (0312) 57-09-28.

E-mail: Gulyaim\_abdylaeva@mail.ru

**Кадыров Абдуллат Саматович**

доктор медицинских наук, директор.

E-mail: abdylat.kadyrov@gmail.com

Поступила 19.01.2017

FOR CORRESPONDENCE:

National Phthisiology Center,  
90a, Akhunbaeva St., Bishkek, 720020

**Gulayim M. Abdylaeva**

Head of Out-Patient Diagnostic Department,  
Phthisiologist of the Highest Degree.

Phone/Fax: 8 (0312) 57-09-25; 8 (0312) 57-09-28.

E-mail: Gulyaim\_abdylaeva@mail.ru

**Abdullat S. Kadyrov**

Doctor of Medical Sciences, Director.

E-mail: abdylat.kadyrov@gmail.com

Submitted as of 19.01.2017

# ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

О. А. ПАСЕЧНИК<sup>1</sup>, М. А. ДЫМОВА<sup>2,3</sup>, В. Л. СТАСЕНКО<sup>1</sup>, М. П. ТАТАРИНЦЕВА<sup>4</sup>, Л. П. КОЛЕСНИКОВА<sup>4</sup>, Е. С. ЛЯПИНА<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, г. Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, Россия

Представлены результаты изучения особенностей эпидемического процесса туберкулезной инфекции в Омской области за 2006-2015 гг. и молекулярно-генетических характеристик штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), циркулирующих в данном регионе.

Использованы бактериологические, молекулярно-генетические методы, VNTR-типирование, а также дескриптивные методы эпидемиологического исследования.

Показатель распространенности туберкулеза составлял 269,2 на 100 тыс. населения. Наблюдается рост доли бактериовыделителей среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с 39,8 до 53,4%. У 48,0% впервые выявленных больных обнаружена устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам. В структуре лекарственной устойчивости МЛУ составляла 57%, увеличилась доля широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) с 2,5 до 7,0%. Распространенность туберкулеза с ШЛУ составила в 2015 г. 8,9 на 100 тыс. населения Омской области.

При VNTR-типировании 77 образцов ДНК *M. tuberculosis* с МЛУ было идентифицировано 27 генетических типов. Популяция возбудителя туберкулеза с МЛУ гетерогенна и представлена штаммами различных генетических семейств – Beijing, LAM, S, Haarlem, Uganda. Выявлено преобладание изолятов семейства Beijing (76,6%).

**Ключевые слова:** туберкулез, заболеваемость, распространенность, лекарственная устойчивость, генотипы, VNTR-типирование

**Для цитирования:** Пасечник О. А., Дымова М. А., Стасенко В. Л., Татаринцева М. П., Колесникова Л. П., Ляпина Е. С. Генетическое разнообразие лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 33-39. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-33-39

## GENETIC DIVERSITY OF DRUG RESISTANT STRAINS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN OMSK REGION

O. A. PASECHNIK<sup>1</sup>, M. A. DYMOVA<sup>2,3</sup>, V. L. STASENKO<sup>1</sup>, M. P. TATARINTSEVA<sup>4</sup>, L. P. KOLESNIKOVA<sup>4</sup>, E. S. LYAPINA<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Chemical Biology and Fundamental Medicine Institute, Siberian Department of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>4</sup>Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

The article presents the investigation results of the specific epidemic situation on tuberculous infection in Omsk Region in 2006-2015 and molecular genetic features of *M. tuberculosis* strains with multiple drug resistance circulating in this region.

Bacteriological, molecular genetic methods, VNTR-typing were used as well as descriptive techniques of the epidemiological process.

Tuberculosis prevalence made 269.2 per 100,000 population. There is an increase in those with bacillary excretion among new cases of respiratory tuberculosis from 39.8% to 53.4%. Drug resistance was detected in 48.0% of new cases. Among drug resistance patterns, MDR made 57%, and extensive drug resistance (XDR) increased from 2.5 to 7.0%. In 2015 prevalence of XDR tuberculosis made 8.9 per 100,000 population in Omsk Region.

When performing VNTR-typing of 77 samples of *M. tuberculosis* DNA with MDR, 27 genetic types were identified. The population of MDR strain of *M. tuberculosis* is heterogeneous and presented by strains of various genetic families - Beijing, LAM, S, Haarlem, Uganda. The investigation showed that isolates of Beijing family prevailed (76.6%).

**Key words:** tuberculosis, incidence, prevalence, drug resistance, genotypes, VNTR-typing

**For citations:** Pasechnik O.A., Dymova M.A., Stasenko V.L., Tatarintseva M.P., Kolesnikova L.P., Lyapina E.S. Genetic diversity of drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Omsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 33-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-33-39

Молекулярно-генетические методы исследования *M. tuberculosis* направлены на повышение эффективности этиологической диагностики, противоэпидемических мероприятий, прогнозирования в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом [6].

Генотипирование микобактерий туберкулеза позволяет изучить динамику передачи возбудителя, провести пространственный анализ клинических и эпидемиологических данных, выявить территории с высоким риском передачи туберкулеза [10-12].

В настоящее время генетически неоднородная российская популяция возбудителя туберкулеза насчитывает около 20 сполиготипов, представляющих более 20 генетических семейств/линий, среди которых доминирует эпидемиологически и клинически значимый генотип Beijing [8].

В Омской области, как и в целом в Российской Федерации, проблема туберкулеза сохраняет актуальность на протяжении многих лет. Весьма актуальной остается проблема распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза и заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией [5, 7].

Вид *M. tuberculosis* имеет клональную популяционную структуру, состоящую из отдельных генетических семейств. Некоторые из генетических семейств продолжают циркулировать на ограниченных территориях, например кластер Sarabobo в Венесуэле, в то время как другие семейства широко распространились в мире, вероятно, по причине повышенной вирулентности и трансмиссивности [3, 4].

В ряде современных исследований показана тесная связь генетического разнообразия микобактерий туберкулеза с различными географическими регионами России [2, 8, 9, 10]. Однако данные о популяционной структуре микобактерий в Омской области оставались малоизученными.

Цель исследования: изучение генетических характеристик штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, циркулирующих в Омской области.

## Материалы и методы

В основу исследования положено наблюдение за эпидемическим процессом туберкулезной инфекции в Омской области за период 2006-2015 гг. Данное исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава РФ.

Материалом для исследования послужили данные форм федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за указанный период.

Изоляты *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью были выделены от 77 эпидемиологически не связанных больных активным туберкулезом органов дыхания, проживающих на территории Омской области и находившихся на лечении в противотуберкулезных медицинских организациях с 2013 по 2015 г.

Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности изолятов к десяти противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов проводили в течение 4 нед. с помощью метода абсолютных концентраций на питательной среде Левенштейна – Йенсена.

Выделение ДНК из полученных культур *M. tuberculosis* проводили по общепринятой методике [13].

VNTR-типирование (Variable Number of Tandem Repeats) по 15 локусам (MIRU2, MIRU4, MIRU10, MIRU16, MIRU20, MIRU23, MIRU24, MIRU26, MIRU27, MIRU31, MIRU39, MIRU40, ETRA, ETRB, ETRC) было проведено с некоторыми модификациями [1] с использованием ПЦР на амплификаторе «iCycler» («Bio-Rad», США). Реакцию выполняли с начальной денатурацией при 96°C/3 мин, далее в течение 33 циклов с денатурацией при 95°C/10 с, отжигом при 60°C/10 с и элонгацией при 72°C/30 с. Продукты амплификации анализировали в 6% ПААГ с последующей визуализацией ДНК бромистым этидием.

Число копий тандемного повтора рассчитывали в зависимости от размера ПЦР фрагмента и фланкирующей области. При подсчете длины ПЦР-продукта для клинических изолятов исходили от длины фрагмента, содержащего тандемный повтор, в штамме H37Rv. Для этого с помощью программы «Tandem Repeats Finder» (<http://tandem.bu.edu/trf/trf.html>) найдены структура повтора и фланкирующие его участки.

Выборочно структуру и число копий повторов для каждого локуса верифицировали прямым секвенированием амплифицированных фрагментов ДНК.

Генотип каждого изолята отображали как набор из 15 цифр, где цифра 15-значного номера показывала число копий соответствующего тандемного повтора.

Для определения принадлежности изолятов к генетической линии использовали базу данных «MIRU-VNTRplus» (<http://miru-vntrplus.org>).

Мутацию в 315-м кодоне гена *katG* определяли проводя гидролиз 10 мкл продукта амплификации с помощью фермента MspI (C<sup>^</sup>CGG). Для определения мутации в 531-м кодоне гена *rpoB* продукт амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазой рестрикции BstPAI (GACNN<sup>^</sup>NNGTC).

В работе использовали наблюдательные дескриптивные методы эпидемиологического исследования. Выравнивание динамических рядов показателей осуществляли по методу наименьших квадратов. Уровень и структуру заболеваемости и ее исходов оценивали по интенсивным (инцидентности, превалентности) и экстенсивным показателям (показателей доли) с доверительными интервалами.

Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Для установления статистически достоверных различий использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при  $p$ -value < 0,05 результат считали статистически значимым.

## Результаты

На территории Омской области за изучаемый период выявлено 17 668 случаев активного туберкулеза. Динамика заболеваемости населения характе-

ризовалась умеренной тенденцией к уменьшению с темпом снижения 2,52%. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрировали в 2007-2009 гг., когда данный показатель составил 104,7 на 100 тыс. населения (табл. 1).

Показатель распространенности туберкулеза составлял 269,2 на 100 тыс. населения (95%-ный ДИ 262,0 ÷ 276,4), к началу 2016 г. он достиг 175,5 на 100 тыс. населения ( $n = 3\ 473$ ), темп снижения распространенности туберкулеза составил 3,62%.

Заболеваемость населения туберкулезом с бактериовыделением имела стабильную тенденцию к снижению в динамике (Тсн. = -0,6%). Среди впервые выявленных больных туберкулезом ежегодно регистрировалось от 956 (2009 г.) до 716 (2015 г.) эпидемически значимых больных, у которых было установлено бактериовыделение возбудителя. Доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных возросла с 39,8% (95%-ный ДИ 37,6 ÷ 41,9) в 2006 г. до 53,4% (95%-ный ДИ 49,8 ÷ 56,0) в 2015 г. (рис. 1).

В 2015 г. заболеваемость туберкулезом в Омской области находилась на уровне 68,2 на 100 тыс. населения, что на 30,0% ниже среднеголетнего

показателя заболеваемости (88,1 на 100 тыс. населения). На долю туберкулеза органов дыхания приходилось 96,0% случаев заболевания ( $n = 1\ 287$ ). Сохраняется выраженная тенденция к снижению доли запущенных случаев туберкулеза среди впервые выявленных больных – с 6,8% в 2006 г. до 1,4% в 2015 г. Среди впервые выявленных случаев туберкулеза органов дыхания на 20% снизилась доля деструктивных форм заболевания, сопровождающихся распадом легочной ткани.

Распространенность случаев фиброзно-кавернозного туберкулеза на территории Омской области сократилась в 3 раза – с 53,2 (95%-ный ДИ 51,1 ÷ 55,3) до 16,8 на 100 тыс. населения (95%-ный ДИ 15,1 ÷ 16,5).

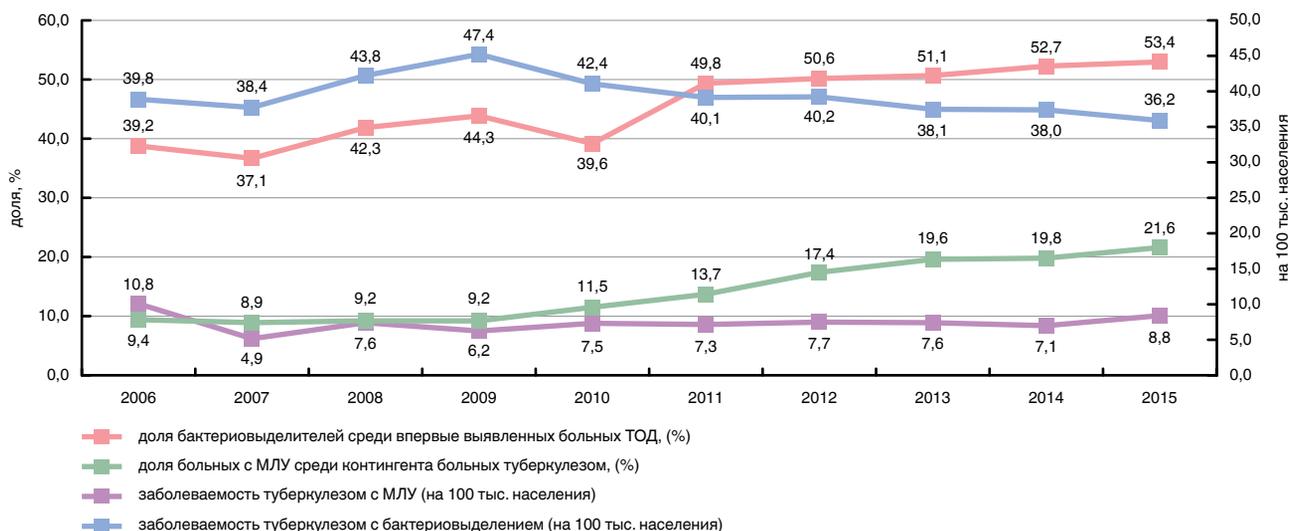
Вместе с тем в Омской области наблюдаются негативные тенденции, связанные с ростом заболеваемости и распространенности туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, а также случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (рис. 2).

Показатель распространенности туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, возрос с 1,4 до 21,2 на 100 тыс. населения, контингент больных

**Таблица 1.** Динамика основных эпидемиологических показателей, характеризующих эпидемический процесс туберкулезной инфекции

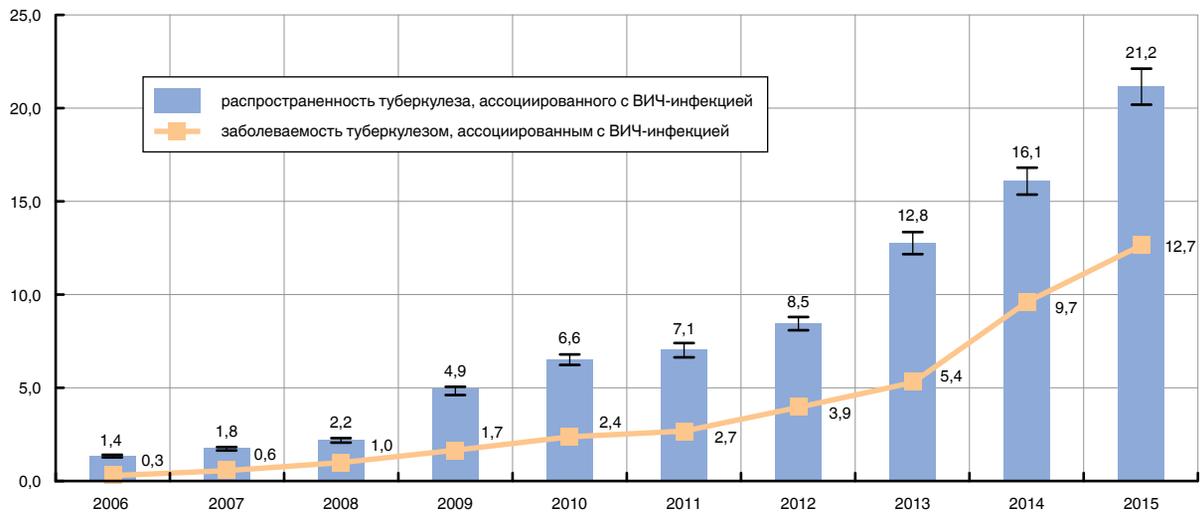
**Table 1.** Changes in the main epidemiological rates characterizing epidemics of tuberculous infection

Показатель (на 100 тыс. населения, 95%-ный доверительный интервал)	2006 г.	2008 г.	2011 г.	2013 г.	2015 г.
Заболеваемость населения туберкулезом	98,5 94,2 ÷ 102,8	103,6 99,1 ÷ 108,0	80,5 76,5 ÷ 84,2	74,6 70,8 ÷ 78,4	68,2 64,6 ÷ 71,8
Распространенность туберкулеза	343,3 335,3 ÷ 351,3	317,9 310,2 ÷ 325,6	274,7 267,0 ÷ 282,4	206,7 205,4 ÷ 207,9	175,5 169,7 ÷ 181,3
Смертность населения от туберкулеза	24,7 22,6 ÷ 26,8	22,6 20,6 ÷ 24,6	18,8 16,9 ÷ 20,7	14,9 13,2 ÷ 16,6	13,0 11,5 ÷ 14,5
Заболеваемость туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией	0,3 0,1 ÷ 0,5	1,0 0,6 ÷ 1,4	2,7 1,98 ÷ 3,42	5,4 4,4 ÷ 6,4	12,7 11,1 ÷ 14,2



**Рис. 1.** Динамика заболеваемости населения туберкулезом с бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью (Омская область, 2006-2015 гг.)

**Fig. 1.** Changes in the incidence of tuberculosis with bacillary excretion and multiple drug resistance (Omsk Region, 2006-2015)



**Рис. 2.** Динамика заболеваемости и распространенности туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, 2006-2015 гг., Омская область (на 100 тыс. населения)

**Fig. 2.** Changes in HIV-associated tuberculosis incidence and prevalence, 2006-2015, Omsk Region (per 100,000 population)

туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией составил на начало 2016 г. 420 случаев.

Распространенность случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью составила 37,9 на 100 тыс. населения (95%-ный ДИ 35,4 ÷ 40,4), в динамике распространенности темп прироста составил 1,4%. Доля туберкулеза органов дыхания среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом, обследованных на множественную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза методом посева, составила в 2015 г. 31,2% ( $n = 174$ ), что в 2 раза выше показателя 2009 г. (15,5%,  $n = 125$ ).

Хотя заболеваемость населения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на протяжении изучаемого периода была стабильна – 7,4 на 100 тыс. населения (95%-ный ДИ 6,3 ÷ 8,7), в контингенте больных туберкулезом доля бактериовыделителей штаммов микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возросла практически в 2 раза – с 10,8 до 21,6%.

У 48,0% впервые выявленных в 2015 г. больных туберкулезом, обследованных на чувствительность к противотуберкулезным препаратам, выявлена устойчивость к препаратам первой и второй линий в различной комбинации. В структуре лекарственной устойчивости монорезистентность составляла 15,6% (преимущественно к изониазиду и стрептомицину), полирезистентность – 20,4%, множественная лекарственная устойчивость – 57,0%, широкая лекарственная устойчивость – 7,0%.

Следует отметить наличие тенденции к увеличению доли впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, за последние 5 лет этот показатель среди больных с установленной лекарственной устойчивостью возрос с 2,5 до 7,0%. Заболеваемость населения туберкулезом с широкой ле-

карственной устойчивостью в период с 2011-2015 гг. увеличилась с 0,4 ( $n = 9$ ) до 1,5 на 100 тыс. населения ( $n = 29$ ). Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью на начало 2016 г. составляла 8,9 на 100 тыс. населения Омской области ( $n = 177$ ).

В исследуемую выборку включены жители Омской области: мужчины – 83,1% ( $n = 64$ ), средний возраст – 36,1 года, женщины – 16,9% ( $n = 13$ ), средний возраст – 36,4 года. В г. Омске проживали 34 (44,1%) пациента, в муниципальных районах области – 43 пациента. Коинфицирование ВИЧ выявлено у 24 (31,1%) больных туберкулезом. Клинические формы представлены преимущественно инфильтративным (65,0%), фиброзно-кавернозным (16,8%) и диссеминированным (15,5%) туберкулезом.

В исследуемой выборке изолятов наблюдали устойчивость не только к изониазиду и рифампицину, но и в различном сочетании к другим противотуберкулезным препаратам (табл. 2).

**Таблица 2.** Спектр лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам исследуемых изолятов *M. tuberculosis*

**Table 2.** Drug resistance profile of the tested isolates of *M. tuberculosis*

Препарат	Количество штаммов	Доля, %
Всего МЛУ-штаммы	77	100,0
Стрептомицин	66	85,7
Этионамид	30	38,9
Офлоксацин	21	27,2
Этамбутол	13	16,8
Канамицин	12	15,5
Капреомицин	9	11,6
ПАСК	8	0,3
Циклосерин	2	2,6

Проанализировали частоту мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину. Мутации в гене *katG* в кодоне 315 (замена Ser→Thr) выявлены у 72 (93,5%) изолятов, в гене *rpoB* в кодоне 531 (замена Ser→Leu) – у 70 (90,9%) штаммов.

При VNTR-типировании 77 образцов ДНК *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью было идентифицировано 27 генетических типов. По результатам типирования 59 изолятов входили в состав кластеров различного размера (с коэффициентом различия < 0,1), остальные 18 изолятов *M. tuberculosis* имели уникальный для данной выборки аллельный профиль. На основе результатов VNTR-типирования построена дендрограмма кластеризации изолятов *M. tuberculosis* (рис. 3).

Анализ аллельного полиморфизма каждого из изученных локусов MIRU-VNTR показал разную степень их вариабельности по числу tandemных повторов. Количество выявленных аллелей для каждого из локусов варьировало от 1 до 9.

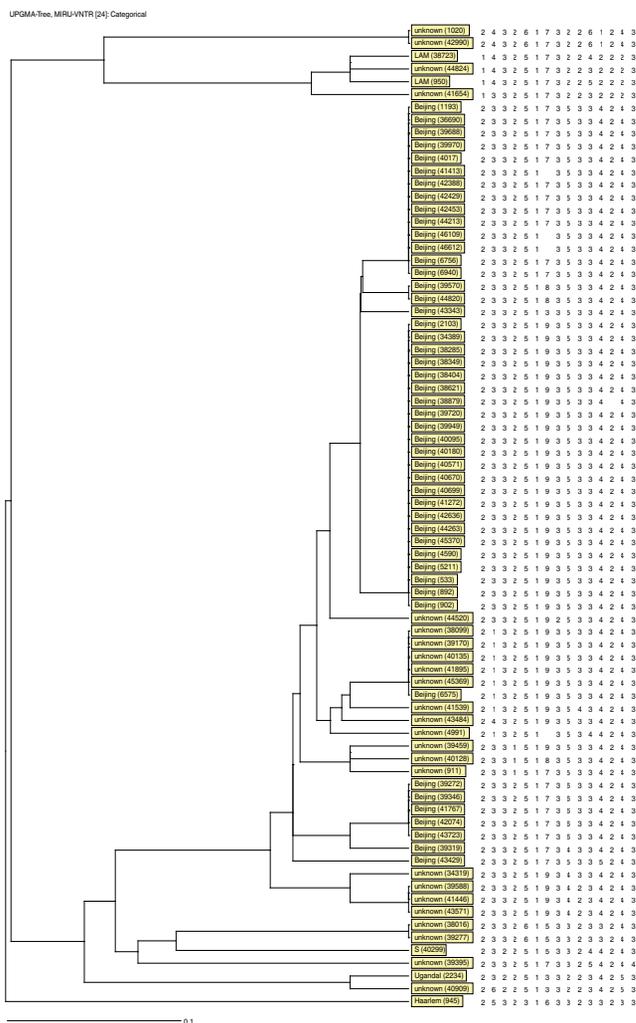
Генетическому семейству Beijing в исследованной выборке лекарственно-устойчивых штаммов принадлежали 59 (76,6%) изолятов, 50 из них входили в состав 5 кластеров, включающих от 2 до 23 изолятов.

Самый многочисленный кластер из 23 изолятов семейства Beijing имел аллельный профиль по используемым VNTR-локусам 233325193533424. В данный кластер вошли 2 изолята, которые характеризовались широкой лекарственной устойчивостью.

Среди штаммов с множественной лекарственной устойчивостью выявлены штаммы других генетических семейств. Генетическое семейство LAM (Latin American Mediterranean) в данной выборке было представлено двумя штаммами (2,6%), один из которых входил в состав небольшого кластера с генетическим профилем 134325173224222. Некластеризующийся изолят генетического семейства LAM имел аллельный профиль 134325173225222.

В минорном количестве обнаружены штаммы семейства S (VNTR-профиль 233225153324424), семейства Haarlem (VNTR-профиль – 235323163323323), семейства UgandaI (VNTR-профиль – 233225133223425).

Для 24 изолятов принадлежность к конкретному генетическому семейству не установлена. У неклассифицируемых изолятов выявлено 16 VNTR-профилей. Неклассифицируемая группа из 13 изолятов представлена четырьмя кластерами, включающими от 2 до 5 изолятов. Один из кластеризующихся изолятов имел широкую лекарственную устойчивость, причем ко всем 10 исследуемым препаратам (VNTR-профиль – 231325193533424).



**Рис. 3.** Дендрограмма кластеризации 77 изолятов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, Омская область (<http://miru-vntrplus.org>)

**Fig. 3.** Tree diagram of clusters of 77 *M. tuberculosis* isolates with multiple drug resistance, Omsk Region (<http://miru-vntrplus.org>)

### Заключение

Впервые проведенное на территории Омской области исследование по определению генотипов *M. tuberculosis*, основанное на MIRU-VNTR-типировании, позволило выявить циркуляцию лекарственно-устойчивых штаммов различных генетических семейств. Популяция возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью гетерогенна и представлена штаммами таких генетических семейств, как Beijing, LAM, S, Haarlem, Uganda.

Среди МЛУ-штаммов выявлено преобладание изолятов семейства Beijing (76,6%).

**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. Дымова М. А., Альховик О. И., Чередниченко А. Г., Храпов Е. А., Петренко Т. И., Филипенко М. Л. Генотипирование изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующихся широкой лекарственной устойчивостью // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11. – С. 110-117.
2. Концевая И. С., Макурина О. Н., Балабанова Я. М. Изучение устойчивости к противотуберкулезным препаратам у *Mycobacterium tuberculosis* в Самарской области // В мире научных открытий. – 2010. – № 4. – С. 51-52.
3. Мокроусов И. В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 603-614.
4. Мокроусов И. В., Нарвская О. В., Вязовая А. А. и др. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 33-36.
5. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Ситникова С. В., Иванова О. Г. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 гг. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106-109.
6. Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Вязовая А. А., Лялина Л. В., Шульгина М. В., Мясникова Е. Б. и др. Молекулярно-генетические исследования возбудителя в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом // Мед. альянс. – 2014. – № 1. – С. 75-78.
7. Пасечник О. А., Стасенко В. Л., Блох А. И. Эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции в регионах Сибири с различной распространенностью ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 5 (84). – С. 31-35.
8. Умпелева Т. В. Молекулярно-генетическая характеристика клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Уральском федеральном округе Российской Федерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2014 г.
9. Дымова М. А., Cherednichenko A. G., Alkhovik O. I., Petrenko T. I., Filipenko M. L. Characterization of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Siberia // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 598.
10. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., Zhuravlev V., Pavlova E. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Population in Northwestern Russia: An Update from Russian-EU/Latvian Border Region. PLoS ONE 7(7): e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
11. Ribeiro F.K., Pan W., Bertolde A., Vinhas S. A., Peres R.L., Riley L. Genotypic and spatial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a high-incidence urban setting // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 61, № 5: 758-66. DOI: 10.1093/CID / civ365.
12. Supply P., Allix C., Lesjean S et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, № 12. – P. 4498-4510.
13. Van Embden J. D., Cave M. D., Crawford J. T., Dale J. W., Eisenach K. D., Gicquel B., Herman P., Martin C., McAdam R., Shinnick T. M. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 31. – P. 406-409.
1. Dymova M.A., Alkhovik O.I., Cherednichenko A.G., Khrapov E.A., Petrenko T.I., Filipenko M.L. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with extensive drug resistance. *Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya, Klinicheskaya Meditsina*, 2013, vol. 11, pp. 110-117. (In Russ.)
2. Kontsevaya I.S., Makurina O.N., Balabanova Ya.M. Study of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Samara Region. *V Mire Nauchnykh Otkrytiy*, 2010, no. 4, pp. 51-52. (In Russ.)
3. Mokrousov I.V. Methodical approaches to genotyping to *Mycobacterium tuberculosis* for evolutionary and epidemiological research. *Infektsiya and Immunitet*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 603-614. (In Russ.)
4. Mokrousov I.V., Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A. et al. Gene identification of epidemiologically and clinically significant variant of *M. tuberculosis* Beijing B0/W148. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 10, pp. 33-36. (In Russ.)
5. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Sitnikova S.V., Ivanova O.G. Tuberculosis with concurrent HIV-infection in Omsk Region from 2008 to 2012. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 106-109. (In Russ.)
6. Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Lyalina L.V., Shulgina M.V., Myasnikova E.B. et al. Molecular genetic studies of *M. tuberculosis* within tuberculosis epidemiological surveillance. *Med. Alyans*, 2014, no. 1, pp. 75-78. (In Russ.)
7. Pasechnik O.A., Stasenko V.L., Blokh A.I. Epidemiological manifestations of tuberculous infection in the Siberian regions with various prevalence of HIV infection. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2015, vol. 14, no. 5 (84), pp. 31-35. (In Russ.)
8. Umpeleva T.V. *Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika klinicheskikh izolyatov Mycobacterium tuberculosis, vydelenykh ot bolnykh tuberkulezom v Uralskom federalnom okruge Rossiyskoy Federatsii: Diss. kand. med. nauk.* [Molecular genetic characteristics of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in tuberculosis patients in the Ural Federal District of the Russian Federation. Cand. Diss.]. Yekaterinburg, 2014.
9. Dymova M.A., Cherednichenko A.G., Alkhovik O.I., Petrenko T.I., Filipenko M.L. Characterization of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Siberia. *European Respiratory Journal*, 2013, vol. 42, no. 2, pp. 598.
10. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., Zhuravlev V., Pavlova E. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Population in Northwestern Russia: An Update from Russian-EU/Latvian Border Region. PLoS ONE 7(7): e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
11. Ribeiro F.K., Pan W., Bertolde A., Vinhas S.A., Peres R.L., Riley L. Genotypic and spatial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a high-incidence urban setting. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 61, no. 5, 758-66. DOI: 10.1093 / CID / civ365.
12. Supply P., Allix C., Lesjean S et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 12, pp. 4498-4510.
13. Van Embden J.D., Cave M.D., Crawford J.T., Dale J.W., Eisenach K.D., Gicquel B., Herman P., Martin C., McAdam R., Shinnick T.M. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, pp. 406-409.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
644050, г. Омск, ул. Мира, д. 9.  
Тел.: 8 (3812) 65-06-54.

**Пасечник Оксана Александровна**

кандидат медицинских наук,  
старший преподаватель кафедры эпидемиологии.  
E-mail: opasechnik@mail.ru

**Стасенко Владимир Леонидович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой эпидемиологии.  
E-mail: vlstasenko@yandex.ru

**Дымова Майя Александровна**

Институт химической биологии и фундаментальной  
медицины СО РАН,  
кандидат биологических наук, младший научный  
сотрудник лаборатории фармакогеномики.  
630090, г. Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, д. 8.  
Тел.: 8 (3833) 63-51-71.  
E-mail: maya.a.rot@gmail.com

КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер»,  
644058, г. Омск, ул. Целинная, д. 2.

**Татаринцева Марина Петровна**

главный врач.  
Тел.: 8 (3812) 42-44-86.  
E-mail: buzoo\_kptd@mail.ru

**Колесникова Любовь Павловна**

заведующая бактериологической лабораторией.  
Тел.: 8 (3812) 42-13-11.  
E-mail: pahotinaluba@yandex.ru

**Ляпина Елена Сергеевна**

врач-бактериолог.  
Тел.: 8 (3812) 42-13-11.  
E-mail: elena.lypina@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Omsk State Medical University,  
9, Mira St.,  
Omsk, 644050  
Phone: +7 (3812) 65-06-54.

**Oksana A. Pasechnik**

Candidate of Medical Sciences,  
Senior Teacher at Epidemiology Department.  
E-mail: opasechnik@mail.ru

**Vladimir L. Stasenko**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Epidemiology Department.  
E-mail: vlstasenko@yandex.ru

**Maya A. Dumova**

Chemical Biology and Fundamental Medicine Institute,  
Siberian Department of Russian Academy of Sciences,  
Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher  
of Pharmacogenomics Laboratory.  
8, Akad. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, 630090  
Phone: +7 (3833) 63-51-71.  
E-mail: maya.a.rot@gmail.com

Clinical TB Dispensary,  
2, Tselinnaya St., Omsk, 644058

**Marina P. Tatarintseva**

Chief Doctor.  
Phone: +7 (3812) 42-44-86.  
E-mail: buzoo\_kptd@mail.ru

**Lyubov P. Kolesnikova**

Head of Bacteriological Laboratory.  
Phone: +7 (3812) 42-13-11.  
E-mail: pahotinaluba@yandex.ru

**Elena S. Lyapina**

Bacteriologist.  
Phone: +7 (3812) 42-13-11.  
E-mail: elena.lypina@mail.ru

Поступила 08.09.2016

Submitted as of 08.09.2016

# МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕНОТИПА BEIJING *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

С. Н. ЖДАНОВА<sup>1</sup>, О. Б. ОГАРКОВ<sup>1</sup>, М. К. ВИНОКУРОВА<sup>3</sup>, Г. И. АЛЕКСЕЕВА<sup>3</sup>, А. Ф. КРАВЧЕНКО<sup>3</sup>, Е. Д. САВИЛОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

<sup>2</sup>ТБО ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск, Россия

<sup>3</sup>ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск, Россия

**Цель:** реконструкция эпидемического распространения штаммов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* на территории с ограниченными миграционными событиями на основе сравнительного изучения 153 изолятов, полученных от больных разных поколений из Республики Саха (Якутия).

**Материалы и методы.** Путем MIRU-VNTR-генотипирования, субтипирования по участкам генома RD105/RD207, классификации паттернов по клональным комплексам Merker M. et al. (2015) и филогенетического моделирования была описана и проанализирована структура популяции *Mycobacterium tuberculosis*.

**Результаты.** Показано, что высокотрансмиссивные субтипы генотипа Beijing, несущие высокий потенциал формирования антибиотикорезистентности, значимо чаще ( $\chi^2 = 8,3, p < 0,01$ ) встречаются у молодых (после 1990 года рождения), чем в старшем поколении (до 1959 года рождения). Определен сдвиг в структуре популяции возбудителя, который произошел во время предыдущих пяти десятилетий.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают предположение более позднего заноса эпидемических субтипов генотипа Beijing (около пятидесяти лет назад) на территорию Республики Саха (Якутия) по сравнению с другими регионами России.

**Ключевые слова:** *M. tuberculosis*, MIRU-VNTR, эпидемические генотипы, Beijing

**Для цитирования:** Жданова С. Н., Огарков О. Б., Винокурова М. К., Алексеева Г. И., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д. Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 40-47. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47

## SIMULATION OF EPIDEMIC TRANSMISSION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN THE SAKHA REPUBLIC (YUKUTIA)

S. N. ZHDANOVA<sup>1</sup>, O. B. OGARKOV<sup>1</sup>, M. K. VINOKUROVA<sup>3</sup>, G. I. ALEKSEEVA<sup>3</sup>, A. F. KRAVCHENKO<sup>3</sup>, E. D. SAVILOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Training, Irkutsk, Russia

<sup>3</sup>Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, Russia

**Goal:** reconstruction of epidemic transmission of Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* on the territory with limited migration based on the comparative study of 153 isolates isolated from patients of different generations in the Sakha Republic (Yakutia).

**Materials and methods.** The structure of *Mycobacterium tuberculosis* population was described and analyzed through MIRU-VNTR-genotyping, subtyping of the parts of RD105/RD207 genome, pattern classification as per clonal pattern of Merker M. et al (2015), and phylogenetic simulation.

**Results.** It was found out that highly transmissible subtypes of Beijing genotype having a high potential of developing drug resistance was confidently more prevalent ( $\chi^2 = 8.3, p < 0.01$ ) among younger people (born after 1990) compared to the older generation (born before 1959). It was also found out that during previous five decades a certain shift occurred in the structure of *M. tuberculosis* population.

**Conclusion.** The obtained data confirm the hypothesis that epidemic subtypes of Beijing genotype were brought to the territory of the Sakha Republic (Yakutia) fairly recently (approximately fifty years ago) compared to the other regions of Russia.

**Key words:** *M. tuberculosis*, MIRU-VNTR, epidemic genotypes, Beijing

**For citations:** Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Vinokurova M.K., Alekseeva G.I., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Simulation of epidemic transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sakha Republic (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 40-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47

Эпидемическое распространение штаммов пандемического генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* на территории России и стран СНГ делает необходимым поиск сценариев его возникновения в связи с проявлениями отдельных вариантов повышенной вирулентности и трансмиссивности [10, 12]. Ранее проведенные исследования позволили сформулировать концепцию о том, что

эпидемическое распространение штаммов пандемического генотипа Beijing на территории СССР произошло в XX в. Была предложена модель, предполагающая взрывообразное распространение штаммов этого генотипа после их заноса бывшими строителями КВЖД и членами их семей с территории Китая в систему ГУЛАГ и в дальнейшем в гражданское общество СССР [5]. Однако наиболее трансмис-

сивный субтип генотипа Beijing B0/W148 (CC2) [10] не мог попасть в страну в рамках предложенного сценария, поскольку не встречается в Китае [13]. Предполагается, что этот субтип возник на территории Сибири, а его первичное распространение произошло с волнами миграции населения в СССР в 60-80-е гг. XX в., после освоения целинных земель [12]. В то же время обнаружено значимо меньшее распространение штаммов генотипа Beijing (включая субтип B0/W148) на территории Республики Саха (Якутии) [РС (Я)] [1].

В основу исследования положена гипотеза о том, что датировать время эпидемического распространения основных субтипов генотипа Beijing на территории России можно путем сравнения популяционной структуры штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) в контрастных по возрасту группах больных туберкулезом (например, до 25 и после 55 лет). Спектр генотипов у пожилых людей в целом будет отражать генетическое разнообразие возбудителя туберкулеза, сформировавшегося на изучаемой территории полвека назад, в то время как штаммы, выделенные от молодых пациентов, будут соответствовать текущей эпидемической ситуации.

Цель исследования: изучение изменений в структуре популяции МБТ, циркулировавших на территории Якутии в предыдущие десятилетия, и прогноз дальнейших тенденций в этой области.

### Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В анализ включена выборка из 153 эпидемически не связанных штаммов МБТ, то есть с отсутствием цепи передачи инфекции, установленным в ходе эпидемиологического расследования заболевания туберкулезом. Образцы собирали случайным образом, при этом отслеживали возможные родственные связи и совместное проживание. Критерием включения в выборку исследования образцов культур, полученных от больных из контрастных возрастных групп, было получение культурального подтверждения диагноза туберкулеза у пациента, подходящего по возрастным характеристикам. Таким образом, в анализ были включены все случаи бактериологически подтвержденного туберкулеза среди больных соответствующего возраста, проходивших стационарный курс лечения в НПЦ «Фтизиатрия» с января 2010 по 2014 г. Когорту молодых составляли 80 пациентов, родившихся с 1990 г., а группу пожилых – 73 человека, родившихся до 1959 г. включительно. В выборку вошли преимущественно впервые выявленные случаи туберкулеза как в группе молодых пациентов (64/73), так и пожилых больных (77/80). В обеих группах были случаи неоднократных (от одного до трех) эпизодов лечения туберкулеза (7/73 в когор-

те пожилых и 2/80 – молодых), а также рецидивов (2 пациента из группы до 1959 года рождения и 1 – после 1990 года рождения). Все случаи рецидивов и эпизодов повторного лечения анализировали персонифицированно, исходя из гипотезы исследования. Контрастные по возрасту группы значимо не отличались по национальной принадлежности. Штаммы выделены преимущественно от лиц якутской (83 штамма) и славянской (56 штаммов) национальностей. Большинство штаммов (92 образца) выделены от мужчин.

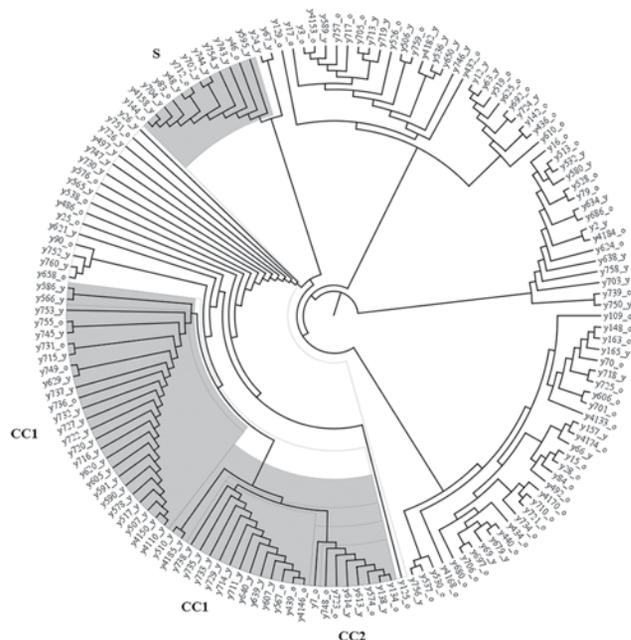
Экстракцию ДНК штаммов МБТ проводили из убитых культур, как описано ранее [15]. Перед выделением образцы центрифугировали, ДНК выделяли из осадка набором ДНК-сорб В (Интерлабсервис, Россия) согласно протоколу производителя. MIRU-VNTR-генотипирование проводили по протоколу сайта MIRUVNTRplus [11]. С помощью пакета филогенетических программ сайта осуществляли первичное определение генотипов МБТ. Для уточнения распространенности штаммов также использовали ресурс открытой БД SITVIT с установлением MIT – MIRU международного типа (MIRU international type) [17]. Генотипы семейства Beijing дополнительно субтипировали по участкам генома RD105/RD207, как описано ранее [2]. Профили штаммов, верифицированные как генотип Beijing вышеуказанными методами, по 24 локусам MIRU-VNTR сравнивали с базой данных, приведенной в статье Merker M. et al. [10]. В качестве референсных профилей генотипа Beijing использовали 1 550 уникальных MIRU-VNTR-паттернов, распределенных по семи клональным комплексам (clonal complexes – CCs) [10]. Уровень кластеризации (Clustering Rate) оценивали по формуле:  $CR = (n_c - c)/n$  [19], где  $n_c$  – общее количество кластеризованных штаммов,  $c$  – количество кластеров,  $n$  – общее количество штаммов. При этом кластером считали филогенетическую группу, состоящую из двух идентичных по 24 локусам штаммов или более. Для филогенетических построений профили 153 штаммов по 24 MIRU-VNTR-локусам с помощью программы MS Excel 2007 были перекодированы в бинарный формат и использованы для построения NJ-древа программами Ugene [16] и FigTree [14]. Статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 2007 и пакете статистических программ Statistica для Windows (версия 6.0). Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ , половозрастные различия в группах устанавливали с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исследованы ДНК 153 изолятов МБТ от больных туберкулезом легких. Всего по 24 локусам вы-

явлено 110 уникальных MIRU-VNTR-профилей, 99 из которых соответствовали единичным штаммам, остальные сформировали 11 кластеров, содержащих от 2 до 16 идентичных профилей (рис.). Средняя частота кластеризации (CR) составила 0,28. Среди молодых пациентов частота кластеризации (CR = 0,34) была выше ( $\chi^2 = 8,3, p < 0,01$ ), чем среди пожилых больных туберкулезом (CR = 0,11) (табл. 1). У пациентов с туберкулезом, вызванным кластеризующимися МБТ, значительно чаще обнаруживали штаммы, принадлежащие субтипам генотипа Beijing ( $\chi^2 = 30,1, p < 0,01$ ). Средняя частота кластеризации штаммов генотипа Beijing составила 0,53, а штаммов non-Beijing – 0,09. Внутри выборки штаммов генотипа Beijing среди молодых пациентов CR была выше (0,54), чем среди пожилых (0,28) ( $\chi^2 = 3,1; p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о более «эффективной» передаче МБТ, принадлежащих генотипу Beijing, среди молодого населения РС (Я). Это указывает также на то, что в последние десятилетия широкое распространение эпидемических штаммов генотипа Beijing могло привести к случаям суперинфекции у пожилых пациентов, у которых также были выявлены редкие случаи кластеризации профилей этого генотипа, а в одном случае – микст-инфекции туберкулеза.

В целом штаммы генотипа Beijing присутствовали только в 42,5% (65/153) случаев, что качественно отличает популяцию МБТ РС (Я) от других регионов России, где вышеуказанная генетическая линия занимает более выраженные доминирующие позиции [20]. Две трети выборки популяции МБТ представлены non-Beijing штаммами, собранными в пять крупных групп. Подробная информация о генетических данных всех штаммов приведена в табл. 1.



**Рис.** Филогенетическое NJ-дерево штаммов из Республики Саха (Якутия), по данным MIRU-VNTR по 24 локусам. Серым отмечены высокоэпидемические группы CC1 и CC2 по M. Merker et al., 2015 и семейство S. Штаммы, выделенные от молодых пациентов, отмечены у (young), от пожилых – о (old)

**Fig.** Phylogenetic NJ-tree of strains from Sakha Republic (Yakutia) as per MIRU-VNTR data for 24 loci. High epidemic groups of CC1 and CC2 as per M. Merker et al., 2015, and S family are marked by gray. Strains isolated in young patients are marked as y (young) and in old ones as o (old).

При анализе полученного распределения генотипов выявлен факт преобладания среди пожилых пациентов штаммов возбудителя генотипа T, который присутствовал в трети анализируемых случаев

**Таблица 1.** Генотипы МБТ, выделенных от больных туберкулезом легких в РС (Я) (%)

**Table 1.** Genotypes of *M. tuberculosis*, isolated from pulmonary tuberculosis patients in the Sakha Republic (Yakutia) (%)

Генотип (субтип)	Доля изолятов в общей выборке	Пациенты, рожденные до 1959 г., пожилые					Пациенты, рожденные с 1990 г., молодые				
		Мужчины	Женщины	Число кластеров	Число изолятов в кластере	Число штаммов с МЛУ	Мужчины	Женщины	Число кластеров	Число изолятов в кластере	Число штаммов с МЛУ
Beijing	42,5	32,6	23,3	2	3-5	8	58,4	50,1	3	3-15	6
(Beijing MIT16)	22,2	7,0	6,7	1	3	0	45,9	21,9	2	9-15	0
(Beijing MIT17)	7,9	11,6	6,6	1	5	5	6,3	6,3	1	3	2
Другие субтипы Beijing	12,4	14,0	10,0	0	0	3	6,3	21,9	0	0	4
T	19,0	27,9	36,7	1	2	2	8,3	3,1	0	0	0
Ural	6,5	9,3	10,0	0	0	0	6,3	0,0	1	2	0
LAM	7,8	4,7	13,3	0	0	0	8,3	6,3	0	0	0
S	9,8	11,6	0,0	1	2	3	6,3	21,9	2	2-4	8
Haarlem	6,5	7,0	6,7	0	0	0	4,2	9,4	0	0	0
Uganda	3,9	4,7	6,7	0	0	1	2,1	3,1	0	0	1
H	3,3	2,2	0,0	0	0	0	6,3	3,1	0	0	0
H37Rv	0,7	0,0	3,3	0	0	0	0,0	0,0	0	0	0
Общее количество	153	43	30	4	2-5	14	48	32	6	2-15	15

туберкулеза (31,5% – 23/73), что было значительно выше, чем среди молодых пациентов ( $\chi^2 = 12,807$ ;  $p < 0,01$ ). Если генотипическая структура МБТ молодых больных была наиболее близка картине, описываемой на других территориях России (доминирование генотипа Beijing достигает 55,0% случаев), то ситуация с пожилыми пациентами сходна с описываемым ретроспективно спектром в Северной Европе [8, 18]. Наличие кластеризующихся штаммов семейства T у пожилых пациентов с туберкулезом может быть частично объяснено хорошо сохранившейся структурой штаммов якутской популяции. Эти результаты также означают, что передача МБТ различных субтипов может быть дифференцирована по времени заражения, что в свою очередь предполагает большую динамичность структуры популяции возбудителя туберкулеза, которая циркулирует сейчас в Якутии, чем ранее. Отсутствие эпидемии ВИЧ-инфекции и волнообразные, но ограниченные миграционные потоки в течение пятидесяти лет позволили сохранить во многом следы прежних экспансий возбудителя туберкулеза в Якутии.

Доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) штаммов, в общей выборке составившая 19,0% (29/153), существенно не отличалась между штаммами Beijing и non-Beijing в целом ( $\chi^2 = 0,491$ ;  $P = 0,483$ ) (табл. 1). Тем не менее среди доминирующих субтипов штаммы Beijing MIT17 (CC2) преобладали по уровню МЛУ над Beijing MIT16 (CC1) ( $\chi^2 = 19,1$ ;  $p < 0,01$ ), не отличаясь у молодых и пожилых больных туберкулезом

( $\chi^2 = 0,947$ ;  $P = 0,330$ ). При этом превалирующий субтип Beijing MIT16 не был связан с первичной МЛУ ни в одном наблюдаемом случае в РС (Я) из контрастных по возрасту групп больных, что качественно отличает их от структуры МБТ других регионов РФ [12].

Со штаммами Beijing MIT17 наиболее часто связывают не только активную трансмиссию МБТ, в том числе с первичной МЛУ, но и формирование резистентности в процессе лечения [12]. Эти факты были обнаружены и в настоящем исследовании. Все случаи туберкулеза с МЛУ возбудителя, вызванные штаммами Beijing MIT17, у молодых и пожилых пациентов были зарегистрированы у впервые выявленных больных туберкулезом. При этом частота встречаемости Beijing MIT17 не имела отличий среди пожилых и молодых пациентов ( $\chi^2 = 3,2$ ;  $p < 0,01$ ), в том числе и при сравнении места их жительства. На этом фоне чувствительный к противотуберкулезным препаратам субтип Beijing MIT16 более часто встречался среди молодых больных туберкулезом, достигая значимого превышения среди жителей г. Якутска (табл. 2). Иная ситуация была при туберкулезе с МЛУ МБТ, вызванном штаммами S- и T-семейства. Наблюдалось отсутствие различий частоты первичной и вторичной резистентности к противотуберкулезным препаратам первого ряда как для S-штаммов ( $\chi^2 = 0,331$ ;  $P = 0,564$ ), так и для T-штаммов ( $\chi^2 = 0,105$ ;  $P = 0,746$ ).

Классификация штаммов, составленная недавно M. Merker et al. [10], позволяет соотнести идентифицируемые по базе данных SITVIT профили

**Таблица 2. Структура генотипов штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом из контрастных по возрасту групп, по месту жительства в РС (Я) (%)**

*Table 2. Structure of genotypes of M. tuberculosis strains isolated from tuberculosis patients belonging to the opposite age groups, as per their place of residence in the Sakha Republic (Yukutia) (%)*

Группы/генотип	Пациенты, рожденные до 1959 г., пожилые			Пациенты, рожденные с 1990 г., молодые			Общая выборка		
	Якутск	Улусы	Всего	Якутск	Улусы	Всего	Якутск	Улусы	Всего
Beijing:	32,6	22,2	28,8	60,7	41,7	55,0	48,0	31,4	42,5
(Beijing MIT16)	6,5*	7,4	6,8	37,5*	33,3	36,3	23,5	19,6	22,2
(Beijing MIT17)	13,0	3,7	9,6	5,4	8,3	6,3	8,8	5,9	7,8
Другие субтипы Beijing	13,0	11,1	12,3	17,9	0,0	12,5	15,7	5,9	12,4
T	37,0	22,2	31,5	3,6	16,7	7,5	18,6	19,6	19,0
Ural	4,3	18,5	9,6	5,4	0,0	3,8	4,9	9,8	6,5
LAM	6,5	11,1	8,2	5,4	12,5	7,5	5,9	11,8	7,8
S	6,5	7,4	6,8	10,7	16,7	12,5	8,8	11,8	9,8
Haarlem	8,7	3,7	6,8	8,9	0,0	6,3	8,8	2,0	6,5
Uganda	4,3	7,4	5,5	1,8	4,2	2,5	2,9	5,9	3,9
H	0,0	3,7	1,4	3,6	8,3	5,0	2,0	5,9	3,3
H37Rv	0,0	3,7	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,7
Всего	46	27	73	56	24	80	102	51	153
Количество штаммов с МЛУ, абс.	8	5	13	11	5	16	19	10	29

*Примечание:* \* – у молодых больных туберкулезом из группы пациентов г. Якутска более часто, чем у пожилых, обнаруживали штаммы Beijing MIT 16 ( $\chi^2 = 5,7$ ,  $p < 0,05$ )

генотипа Beijing по филогеографическому и историческому происхождению. На рис. представлена структура выборки изучаемых изолятов, в том числе 65 выявленных штаммов генотипа Beijing. Наиболее представительными оказались клональные комплексы CC1 (58,5% – 38/65) и CC2 (16,9% – 11/65), в которые вошли преимущественно определяемые по SITVIT Beijing MIT 16 и Beijing MIT 17 соответственно. При этом оказалось, что CC2 в основном образуют штаммы, полученные от пожилых пациентов из некоренного населения (славяне) и молодых больных коренной популяцией (якуты). Статистически подтверждаемое вышеописанное изменение ( $\chi^2 = 4,7; p < 0,05$ ), а также критически высокие уровни МЛУ среди этих штаммов могут свидетельствовать в пользу заноса на территорию РС (Я) пришлым населением эпидемически опасных штаммов генотипа Beijing, начавших в настоящее время активную экспансию среди молодой популяции.

Анализ данных клонального комплекса CC1 – пандемического субтипа центрально-азиатского происхождения [10] – показал, что он распространен среди всех анализируемых групп, однако его преобладание среди молодых пациентов коренного и пришлого населения значительно выше, чем у пожилых больных туберкулезом ( $\chi^2 = 4,7, p < 0,05$ ). Этот факт, наряду с повышенными частотами CC1 у пожилых пришлых больных туберкулезом, по сравнению с коренными представителями нашей выборки дает основание предполагать также экзогенную природу возникновения и укоренения штаммов на территории РС (Я), однако имеющее более благоприятное развитие (отсутствие трансмиссии МЛУ вариантов МБТ).

Четверть штаммов генотипа Beijing (24,6% – 15/65) составили изоляты, отнесенные к другим клональным комплексам, в том числе не имеющие аналогов в крупнейшей базе данных, приведенной в работе M. Merker et al. [10]. Следует отметить, что такие идентифицируемые по SITVIT профили, как Beijing MIT 16 и Beijing MIT 17, обнаруживались в единичных случаях и в CC3, и CC4 комплексах, что делает необходимым уточнение характеристики эпидемических вариантов МБТ, согласно не только SITVIT, но и клональным комплексам.

От пожилых больных туберкулезом якутов и славян в единичных случаях выявлены штаммы, принадлежащие BL7-комплексу, соответствующие древним атипичным вариантам генотипа Beijing [10]. Их присутствие, как и наличие уникальных профилей, может служить отражением волны односторонней внешней миграции в РС (Я), начавшейся в 30-е годы, приведшей к увеличению в 1959 г. доли населения славянской этнической группы до 44,2% по сравнению с 10,6% в 1926 г. [3].

Представленное исследование позволило выявить изменения, которые произошли в популяции штаммов МБТ во время предыдущих десятилетий.

Эти изменения выявлены при сравнении когорты штаммов, выделенных от пожилых больных туберкулезом (эти штаммы представляют структуру популяции, которая существовала более пяти десятилетий назад) и молодых больных туберкулезом (эти штаммы отражают ситуацию с распространенными в настоящее время штаммами). Четыре десятилетия активных миграционных событий, связанных с освоением северных территорий (40-80-е годы – приток пришлого населения и его отток в начале 1990-х) [3, 6], кардинально изменили как качественно, так и количественно существующую ранее структуру популяции МБТ в РС (Я). Снижение более чем в 3 раза внешнего миграционного оборота с середины 1990-х годов и преобладание (63%) внутрирегиональных передвижений населения [6] способствовали закреплению нового соотношения в популяции МБТ.

Низкий уровень частоты кластеризации изолятов от пожилых людей поддерживает концепцию, что большинство штаммов отражают случаи реактивации, а не результаты активной передачи возбудителя, и, таким образом, представляют прошлое эпидемического процесса на исследуемой территории. Время инфицирования этой группы больных, которое происходило в возрасте 2-10 лет [9], в основном приходится на послевоенный период, когда туберкулез имел наиболее широкое распространение в России в середине XX в.

Проявления географической специфики и градиентов эпидемических субтипов Beijing в РС (Я) носят особый динамический характер. Так, субтип Beijing MIT17 (CC2), имеющий глобальное распространение, менее распространен, чем субтип Beijing MIT16 (CC1). Доминирующий в России и странах бывшего СССР субтип Beijing MIT16, ответственный, как и субтип Beijing MIT17, за случаи первичного туберкулеза с МЛУ, в рассматриваемой когорте молодых и пожилых пациентов был чувствителен ко всем противотуберкулезным препаратам.

Несмотря на значительное совпадение субтипов генотипа Beijing MIT16 и MIT17 по SITVIT с клональными комплексами CC1 и CC2 по классификации Merker et al. (2015), следует детально обсудить самый известный субтип МБТ В0/W148 (CC2). В представленной выборке изоляты CC2 комплекса имели одни из самых высоких уровней первичной МЛУ (45,5% – 5/11). Несмотря на «успешность» распространения CC2 и в РС (Я), наибольшую часть генотипа Beijing составили изначально чувствительные к антибиотикам штаммы, отнесенные к CC1. По всей видимости, относительно низкий уровень заболеваемости туберкулезом у прибывшего из других регионов населения по сравнению с аборигенами [3] позволил сохраниться следам прежних экспансий эпидемических генотипов возбудителя.

Предполагаем, что широкое распространение среди пожилых пациентов штаммов возбудителя

туберкулеза генотипа Т также отражает иное соотношение генотипов МБТ в начале – середине ХХ в. Широкая вариация Т-профилей дает представление о долговременности существования изолятов этого генетического семейства на изучаемой территории (как минимум в течение ХХ в.). Отсутствие значимых отличий среди пожилых пациентов прибывшего (37,8% – 14/37) и местного (25,5% – 9/36) населения может свидетельствовать о широкой распространенности штаммов генотипа Т не только в РС (Я), но и на территории СССР в начале ХХ в., аналогично странам Северной Европы [8, 18].

Кроме того, на территории РС (Я) обнаружена исторически и географически сформировавшаяся часть популяции МБТ, представленная штаммами генотипа S. В отличие от генотипа Т, изоляты только одного субтипа генотипа S – МТ 256 получили преимущественное распространение (кластеризация профилей достигает 0,33), усугубляя эпидемическую ситуацию частыми случаями возникновения туберкулеза с МЛУ [20], также выявленную и в данном исследовании. О давности существования штаммов генотипа S можно судить по находкам древней ДНК МБТ [7]. Выявленные находки от-

ражают представителей генотипа S в популяции МБТ в XVII-XVIII вв. в Якутии в период после первых контактов местного населения со славянами. Анализ полученных данных и разных гипотез распространения генотипа Beijing в современной России и Сибири: средневековый занос с ордой Чингизхана [13] или более поздний – в середине ХХ в. [4], дает возможность предположить недавний (около пятидесяти лет назад) занос МБТ эпидемических субтипов генотипа Beijing на территорию Якутии по сравнению с другими регионами России. Модель распространения эпидемических штаммов МБТ в РС (Я), по всей видимости, будет во многом повторять эпидемические события, уже произошедшие в большинстве регионов России. На основании полученных данных можно прогнозировать эпидемическую экспансию B0/W148 клона генотипа Beijing (СС2, МТ17), который в процессе взросления популяции молодых будет теснить как уже имеющиеся эпидемические клоны (генотип S, субтип СС1 генотипа Beijing), так и штаммы МБТ, не имеющие клонального распространения.

*Работа поддержана РФФИ (грант 15-04-00632 А)*

**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. Жданова С. Н., Алексеева Г. И., Огарков О. Б., Кравченко А. Ф., Зоркальцева Е. Ю., Винокурова М. К., Савилов Е. Д. Сравнительный анализ генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) и Иркутской области // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 68-71.
2. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Степаненко Л. А., Лац А. А., Синьков В. В., Унтанова Л. С., Алексеева Г. И., Савилов Е. Д. Применение делеционного анализа по RD105 для выявления генотипа Пекин *Mycobacterium tuberculosis* // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 2. – С. 194-197.
3. Сивцева С. И. Население Якутии после войны: условия жизни и быта // Вестник СВФУ. – 2013. – Т.10. – С. 69-74.
4. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Реконструкция эпидемической истории «пекинского» генотипа *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполитотипирования // Мол. генетика микробиол. вирусол. – 2011. – № 3. – С. 25-29.
5. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза в России: молекулярные и исторические доказательства в пользу сценария распространения пекинского генотипа *M. tuberculosis* в ХХ в. // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 057-062.
6. Сукнёва С. А. Миграционные процессы в Республике Саха (Якутия) // Пространственная экономика. – 2008. – № 1. – С. 62-67.
7. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C., Nikolaeva D., Keyser C., Mokrousov I., Gérard A., Duchesne S., Gérard P., Alexeev A. N., Crubézy E., Ludes B. Tuberculosis Epidemiology and Selection in an Autochthonous Siberian Population from the 16th-19th Century // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 2: e89877. doi:10.1371/journal.pone.0089877.
8. Groenheit R., Ghebremichael S., Pennhag A., Jonsson J., Hoffner S., Couvin D., Koivula T., Rastogi N., Källenius G. *Mycobacterium tuberculosis* strains potentially involved in the TB epidemic in Sweden a century ago // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 10:e46848. DOI: 10.1371/journal.pone.0046848.
9. Marais B. J., Gie R. P., Schaaf H. S., Hesselting A. C., Obihara C. C., Starke J. J., Enarson D. A., Donald P. R., Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 392-402.

#### REFERENCES

1. Zhdanova S.N., Alekseeva G.I., Ogarkov O.B., Kravchenko A.F., Zorkaltseva E. Yu., Vinokurova M.K., Savilov E.D. Comparative analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in the Sakha Republic (Yukutia) and Irkutsk Region. *Yakutsky Meditsinskiy Journal*, 2013, no. 1, pp. 68-71. (In Russ.)
2. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Stepanenko L.A., Lats A.A., Sinkov V.V., Untanova L.S., Alekseeva G.I., Savilov E.D. Use of RD105 deletion analysis for detection of Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis*. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2011, no. 2, pp. 194-197. (In Russ.)
3. Sivtseva S.I. Population of Yukutia after the war: living conditions. *Vestnik of SVFU*, 2013, vol. 10, pp. 69-74. (In Russ.)
4. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Reconstruction of epidemic history of Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and countries of the former Soviet Union basing on spoligotyping results, *Mol. Genet. Microbiol. Virusol.*, 2011, no. 3, pp. 25-29. (In Russ.)
5. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Epidemiology of tuberculosis in Russia: epidemiological and historical evidences of Beijing genotype of *M. tuberculosis* transmission in the XXth cent. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 3, pp. 057-062. (In Russ.)
6. Sukneva S.A. Migration in the Sakha Republic (Yakutia). *Prostranstvennaya Ekonomika*, 2008, no. 1, pp. 62-67. (In Russ.)
7. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C., Nikolaeva D., Keyser C., Mokrousov I., Gérard A., Duchesne S., Gérard P., Alexeev A. N., Crubézy E., Ludes B. Tuberculosis Epidemiology and Selection in an Autochthonous Siberian Population from the 16th-19th Century. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 2: e89877. doi:10.1371/journal.pone.0089877.
8. Groenheit R., Ghebremichael S., Pennhag A., Jonsson J., Hoffner S., Couvin D., Koivula T., Rastogi N., Källenius G. *Mycobacterium tuberculosis* strains potentially involved in the TB epidemic in Sweden a century ago. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 10:e46848. DOI: 10.1371/journal.pone.0046848.
9. Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesselting A.C., Obihara C.C., Starke J.J., Enarson D.A., Donald P.R., Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 4, pp. 392-402.

10. Merker M., Blin C., Mona S., Duforet-Frebourg N., Lecher S., Willery E., Blum M. G., Rüsç-Gerdes S., Mokrousov I., Aleksic E. et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage // *Nat Genet.* - 2015. - Vol. 47, № 3. - P. 242-249.
11. MIRU. URL: <http://www.miru-vnrplus.org/MIRU/miruinfo.facesjsessionid=89112F274226E781C7B0B0D9118FDD70>
12. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2013. - Vol. 26, № 2. - P. 342-360.
13. Mokrousov I., Ly H. M., Otten T., Lan N. N., Vyshnevskiy B., Hoffner S., Narvskaya O. Origin and primary dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: clues from human phylogeography // *Genome Res.* - 2005. - Vol. 15, № 10. - P. 1357-1364.
14. Morariu V.I., Srinivasan B.V., Raykar V.C., Duraiswami R., Davis L. Automatic online tuning for fast Gaussian summation // *Advances in Neural Information Processing Systems.* - 2008. - Vol. 21. - P. 1113-1120.
15. Ogarkov O., Mokrousov I., Sinkov V., Zhdanova S., Antipina S., Savilov E. «Lethal» combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 -336G allele in Russian male population // *Infect. Genet. Evol.* - 2012. - Vol. 12, № 4. - P. 732-736.
16. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M. The UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit // *Bioinformatics.* - 2012. - Vol. 28. - P. 1166-1167.
17. SITVIT. URL: [http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/query](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/query)
18. Smit P.W., Haanperä M., Rantala P., Couvin D., Lyytikäinen O., Rastogi N., Ruutu P., Soini H. Genotypic characterization and historical perspective of *Mycobacterium tuberculosis* among older and younger Finns, 2008-2011 // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2014. - Vol. 20, № 11. - P. 1134-1139.
19. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Rüsç-Gerdes S., Willery E., Savine E., de Haas P., van Deutekom H., Roring S. et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiol.* - 2006. - Vol. 44, № 12. - P. 4498-4510.
20. Zhdanova S., Heysell S., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation // *Emerging infectious diseases.* - 2013. - Vol. 19, № 10. - P. 1649-1652.
10. Merker M., Blin C., Mona S., Duforet-Frebourg N., Lecher S., Willery E., Blum M.G., Rüsç-Gerdes S., Mokrousov I., Aleksic E. et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat. Genet.* 2015, vol. 47, no. 3, pp. 242-249.
11. MIRU. URL: <http://www.miru-vnrplus.org/MIRU/miruinfo.facesjsessionid=89112F274226E781C7B0B0D9118FDD70>
12. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, vol. 26, no. 2, pp. 342-360.
13. Mokrousov I., Ly H. M., Otten T., Lan N. N., Vyshnevskiy B., Hoffner S., Narvskaya O. Origin and primary dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: clues from human phylogeography. *Genome Res.* 2005, vol. 15, no. 10, pp. 1357-1364.
14. Morariu V.I., Srinivasan B.V., Raykar V.C., Duraiswami R., Davis L. Automatic online tuning for fast Gaussian summation. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2008, vol. 21, pp. 1113-1120.
15. Ogarkov O., Mokrousov I., Sinkov V., Zhdanova S., Antipina S., Savilov E. «Lethal» combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 -336G allele in Russian male population. *Infect. Genet. Evol.* 2012, vol. 12, no. 4, pp. 732-736.
16. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M. The UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, pp. 1166-1167.
17. SITVIT. URL: [http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/query](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/query)
18. Smit P.W., Haanperä M., Rantala P., Couvin D., Lyytikäinen O., Rastogi N., Ruutu P., Soini H. Genotypic characterization and historical perspective of *Mycobacterium tuberculosis* among older and younger Finns, 2008-2011. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, vol. 20, no. 11, pp. 1134-1139.
19. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Rüsç-Gerdes S., Willery E., Savine E., de Haas P., van Deutekom H., Roring S. et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 12, pp. 4498-4510.
20. Zhdanova S., Heysell S., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 1649-1652.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,  
664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, д. 3.

**Жданова Светлана Николаевна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.  
Тел.: 8 (3952) 33-34-25.  
E-mail: svetnii@mail.ru

**Огарков Олег Борисович**

доктор медицинских наук,  
заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии.  
Тел.: 8 (3952) 33-34-25.  
E-mail: obogarkov@mail.ru

ГБУ РС (Я) НИЦ «Фтизиатрия»,  
677000, Республика Саха (Якутия),  
г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93.

**Винокурова Мария Константиновна**

доктор медицинских наук, заместитель директора.  
Тел.: 8 (411) 239-03-30.  
E-mail: mkvin61@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Research Center of Family Health and Reproduction Problems,  
3, Karla Marksa St.,  
Irkutsk, 664003.

**Svetlana N. Zhdanova**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.  
Phone: +7 (3952) 33-34-25.  
E-mail: svetnii@mail.ru

**Oleg B. Ogarkov**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Epidemiology and Microbiology Department.  
Phone: +7 (3952) 33-34-25.  
E-mail: obogarkov@mail.ru

Scientific Practical Phthisiology Center,  
93, P. Alekseev St.,  
Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), 677000

**Maria K. Vinokurova**

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director.  
Phone: +7 (411) 239-03-30.  
E-mail: mkvin61@mail.ru

**Алексеева Галина Ивановна**

доктор медицинских наук,  
заведующая бактериологической лабораторией.  
Тел.: 8 (411) 239-03-30.  
E-mail: agi\_nik@mail.ru

**Кравченко Александр Федорович**

доктор медицинских наук, главный врач.  
Тел.: 8 (411) 239-03-30.  
E-mail: alex220560@yandex.ru

**Савилов Евгений Дмитриевич**

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»,  
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии.  
664049, г. Иркутск, Микрорайон Юбилейный, д. 100, к. 4.  
Тел.: 8 (3952) 33-34-25.  
E-mail: savilov47@gmail.com

**Galina I. Alekseeva**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Bacteriological Laboratory.  
Phone: +7 (411) 239-03-30.  
E-mail: agi\_nik@mail.ru

**Aleksandr F. Kravchenko**

Doctor of Medical Sciences, Chief Doctor.  
Phone: +7 (411) 239-03-30.  
E-mail: alex220560@yandex.ru

**Evgeny D. Savilov**

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training,  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Senior Researcher,  
Head of Epidemiology and Microbiology Department.  
Apt. 4, 100, Yubileyny R.D.,  
Irkutsk, 664049  
Phone: +7 (3952) 33-34-25.  
E-mail: savilov47@gmail.com

Поступила 07.12.2016

Submitted as of 07.12.2016

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ИЗОНИАЗИД 150 МГ + ПИРАЗИНАМИД 375 МГ + РИФАМПИЦИН 150 МГ В ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Ю. Э. ОВЧИННИКОВА, А. А. СТАРШИНОВА, И. Ф. ДОВГАЛЮК

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Основной проблемой при лечении детей с различными проявлениями туберкулеза является отсутствие детских дозировок противотуберкулезных препаратов. С учетом существующих трудностей в проведении терапии актуальным является использование лекарственных форм в виде комбинированных препаратов с фиксированными детскими дозировками, что помогает существенно упростить способ введения лекарственных средств, а также снизить психоэмоциональную и физическую нагрузку при приеме значительного количества препаратов.

**Цель исследования:** определение эффективности применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг с фиксированными дозами. Проведена оценка клинико-рентгенологических и лабораторных показателей на фоне лечения 73 детей с туберкулезом органов дыхания, из которых 34 ребенка получили терапию препаратом изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в сочетании с этамбутолом, а остальные – препаратами в рамках стандартной схемы химиотерапии. Возможность эффективного использования препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг у детей определена выраженными положительными результатами к окончанию интенсивной фазы терапии, а также фазы продолжения и минимизацией нежелательных эффектов на фоне лечения. Комбинация активных веществ препарата и дозы удобны в использовании, позволяют проводить контролируемое лечение и повысить эффективность химиотерапии.

**Ключевые слова:** туберкулез органов дыхания, дети, комбинированный препарат с фиксированными дозами, нежелательные реакции, эффективность терапии

**Для цитирования:** Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф. Эффективность применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в терапии туберкулеза органов дыхания у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 48-53. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-48-53

## THE EFFICIENCY OF USING THE MEDICATION COMBING 150 MG OF ISONIAZID, 375 MG OF PYRAZINAMIDE, 150 MG OF RIFAMPICIN IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN CHILDREN

YU. E. OVCHINNIKOVA, A. A. STARSHINOVA, I. F. DOVGALYUK

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

The main problem for treatment of children with various manifestations of tuberculosis is the lack of pediatric dosages of anti-tuberculosis drugs. Considering the current problems when providing treatment it is important to use combined medications with fixed pediatric dosages, which would significantly help to simplify the administration of medications and to relieve the psychological, emotional and physical load when taking a significant number of drugs.

**Goal of the study:** to define the efficiency of using fixed doses of the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin. Clinical, X-ray and laboratory rates were assessed during treatment of 73 children suffering from respiratory tuberculosis, of them 34 children were treated by the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin plus ethambutol, and the other children were treated by the standard chemotherapy. The opportunity of effective use of the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin in children was confirmed by positive results by the completion of the intensive phase of treatment as well as the continuation phase and minimization of adverse reactions during treatment. The combination of active components of the medication and doses is convenient for use, allow conducting directly observed treatment and enhancing the efficiency of chemotherapy.

**Key words:** respiratory tuberculosis, children, medication with combined fixed doses, adverse reactions, chemotherapy efficiency

**For citations:** Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. The efficiency of using the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin in the treatment of respiratory tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 48-53. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-48-53

В лечении больных туберкулезом могут быть использованы комбинированные противотуберкулезные препараты, соответствующие режимам химиотерапии и суточным дозам лекарственных препаратов [2]. Доказано, что комбинированные препараты с фиксированными дозами как мера по предупреждению лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), вызванной монотерапией, повышают комплаенс пациентов. Комби-

нированные препараты не уступают по активности входящим в их состав компонентам при раздельном применении, обеспечивают более надежный контроль приема лекарственных средств, снижают риск передозировки отдельных противотуберкулезных препаратов, а также удобны при использовании [4, 6-8].

Основной проблемой в лечении детей с туберкулезом является отсутствие детских дозировок

противотуберкулезных препаратов, при том что у 80% детей, которым показано лечение в возрасте до 7 лет, масса тела не превышает 20 кг [1, 3]. С учетом существующих трудностей в проведении терапии актуальными являются разработка и использование лекарственных форм в виде комбинированных препаратов с детскими дозировками, что поможет существенно упростить способ введения лекарственных средств у детей.

Цель исследования: изучить эффективность терапии туберкулеза органов дыхания у детей при использовании комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг.

### Материалы и методы

Проведено проспективное когортное сравнительное клиническое исследование по изучению эффективности терапии туберкулеза органов дыхания у 73 детей, находившихся на лечении в отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России в 2014-2016 гг. Всем детям до начала терапии и на этапах лечения (по окончании интенсивной фазы терапии и через 6 мес. терапии) проведен комплекс обследования, включавший обзорную рентгенографию грудной клетки, многосрезовую компьютерную томографию, пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), методы этиологической диагностики, в том числе Bactec MGIT 960, РТ-ПЦР, определение лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Согласно цели исследования все пациенты разделены на две группы. В I группе ( $n = 34$ ) дети получали изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в комплексе с этамбутолом. Во II группе ( $n = 39$ ) терапию проводили препаратами в схеме изониазид, пиразинамид, рифампицин, этамбутол с учетом возрастных дозировок.

Основные критерии включения в исследование: возраст от 3 до 14 лет; впервые выявленные больные туберкулезом органов дыхания; отсутствие бактериовыделения с множественной/широкой лекарственной устойчивостью МБТ; отсутствие контакта с бактериовыделителем с множественной/широкой лекарственной устойчивостью МБТ; использование стандартной схемы терапии.

Критерии исключения: больные с внелегочными локализациями туберкулеза; дети с массой тела менее 7 кг; выделение МБТ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью; индивидуальная непереносимость препаратов.

Критерии эффективности лечения: снижение чувствительности при проведении пробы с АТР [5], купирование симптомов интоксикации, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани, прекращение бактериовыделения.

У детей обеих групп в структуре клинических форм преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов: 82,4% (28) – в I группе и 84,6% (33) – во II группе соответственно, так же как первичный туберкулезный комплекс: 17,6% (6) – в I группе и 6 (15,4%) – во II группе. В фазе инфильтрации процесс выявлен у 5 (14,7%) детей I группы и у 4 (10,4%) – II группы. В фазе начинающейся кальцинации – у 29 (85,3%) детей и у 35 (89,7%) в группах соответственно. В большинстве случаев (27 (79,4%) и 30 (76,9%) детей) в обеих группах отмечено осложненное течение заболевания (бронхолегочные поражения, туберкулез бронхов, плеврит, деструкция легочной ткани). У 2 детей I группы и у 1 ребенка II группы с помощью метода посева Bactec MGIT 960 выявлены МБТ, а также сохранившаяся чувствительность ко всем препаратам.

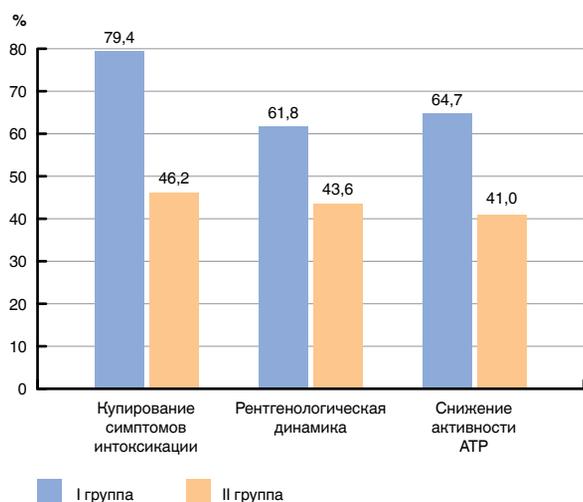
В схеме терапии применяли изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг (Фтизамакс®) (комбинированный препарат МНН, диспергируемые таблетки № 84; регистрационное удостоверение Маклеодз Фармасьютикалз Лтд, ЛП 001810-270812,2012) и этамбутол. Препарат назначали в виде водорастворимых диспергируемых таблеток (в виде раствора) один раз в сутки натощак утром. Дозу комбинированного препарата фтизамакс определяли по рифампицину из расчета 10-15 мг/кг массы тела в сутки (не более 450 мг в сутки рифампицина). Дозы остальных препаратов, входящих в состав фтизамакса, так же как при использовании монопрепаратов, рассчитывали на 1 кг массы тела ребенка с коррекцией в процессе лечения согласно регламентирующим документам [1].

Группы были сопоставимы по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным больных. Терапию проводили в соответствии с существующими нормативными документами. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Office World Excel 2007 с использованием непараметрических методов, а также критерия  $\chi^2$  с коррекцией Йейтса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Оценка динамики клинико-рентгенологических и лабораторных данных к окончанию 2 мес. интенсивной фазы терапии в I и II группах наблюдения представлена на рис. 1.

По представленным на рис. 1 данным, у детей, получавших в схеме лечения комбинированный препарат изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг, достоверно чаще на ранних сроках терапии купировались симптомы интоксикации (79,4% по сравнению с 46,2%,  $\chi^2 = 8,49$ ,  $p < 0,01$ ), что выражалось в улучшении самочувствия, аппетита, эмоционального тонуса, в отсутствии субфебрилитета, прибавке массы тела от 1,5 до 3,0 кг. По результатам пробы с АТР также до-



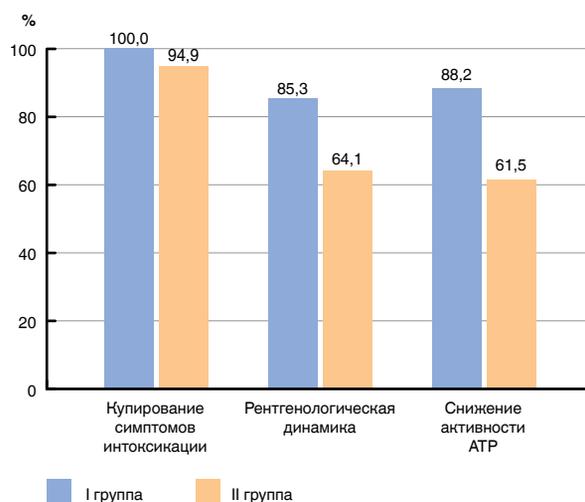
**Рис. 1.** Эффективность терапии к окончанию интенсивной фазы в группах сравнения

**Fig. 1.** Efficiency of therapy by the end of the intensive phase of treatment in the comparison groups

стоек чаще наблюдалось снижение активности туберкулезной инфекции в I группе (64,7% против 41%,  $\chi^2 = 4,08$ ,  $p < 0,05$ ). В то же время размер папул у детей обеих групп значительно не различался как до начала лечения, так и к окончанию интенсивной фазы ( $17,9 \pm 1,1$  и  $16,8 \pm 0,9$  мм в I группе;  $18,1 \pm 1,2$  и  $17,3 \pm 1,1$  мм во II группе), поэтому корректнее сказать о тенденции к снижению этого показателя, так как уменьшение размеров папулы варьировало от 2 до 8 мм, причем в обеих группах сравнения, поэтому и не получено достоверных различий в средних размерах папул к окончанию интенсивной фазы лечения. Было бы неправомерно предполагать, что на таких ранних сроках терапии будет достигнуто значительное уменьшение результата на постановку АТР. Достоверных различий в динамике изменений при рентгенологическом обследовании на данном этапе лечения в группах наблюдения не отмечено. У всех детей к окончанию интенсивной фазы терапии достигнуто абациллирование.

Сравнение эффективности лечения детей с применением комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг и детей, получавших терапию препаратами по стандартной схеме, проведенное на фоне фазы продолжения терапии к окончанию 6 мес., установило отсутствие интоксикационного синдрома практически у всех пациентов (рис. 2).

При рентгенологическом (МСКТ органов грудной клетки) обследовании достоверно чаще у пациентов I группы (85,3% против 64,1%, где  $\chi^2 = 4,24$ ,  $p < 0,05$ ) наблюдали положительную динамику, а именно: значительное уменьшение воспалительных изменений во внутригрудных лимфатических узлах, их размеров, уплотнение структуры и в большинстве случаев – отложение извести, а также рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани. Закрытие полостей распада к



**Рис. 2.** Эффективность терапии к окончанию 6 мес. лечения в группах сравнения

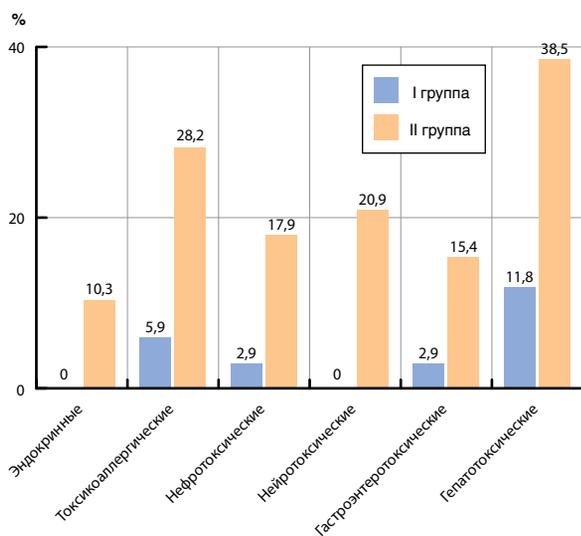
**Fig. 2.** Efficiency of therapy by the completion of 6-month treatment in the comparison groups

6 мес. лечения достигнуто у всех больных обеих групп.

Достоверные различия в группах на этом сроке терапии также отмечены по результатам пробы с АТР. У детей, получавших комбинированный препарат изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг, отмечали существенное снижение активности туберкулезной инфекции (88,2% против 61,5%, где  $\chi^2 = 6,72$ ,  $p < 0,01$ ). При этом следует отметить, что и размер папулы у пациентов I группы через 6 мес. лечения был меньше, чем у детей II группы ( $9,1 \pm 1,7$  мм против  $14,3 \pm 1,2$  мм).

Частота возникновения нежелательных реакций на фоне терапии у детей I и II групп представлена на рис. 3. Наиболее часто отмечали нефротоксические (17,9 и 2,9%,  $\chi^2 = 4,19$ ,  $p < 0,05$ ) и гепатотоксические реакции, которые достоверно чаще регистрировали при приеме противотуберкулезных монопрепаратов (38,5% против 11,8%,  $\chi^2 = 6,72$ ,  $p < 0,01$ ), а также как токсикоаллергические проявления (28,2 и 5,9%,  $\chi^2 = 6,18$ ,  $p < 0,05$ ). Нейротоксические проявления в виде гипервозбудимости, нарушения внимания, изменения поведения зарегистрированы у 8 (20,9%) детей, эндокринологические нарушения – у 4 (10,3%) пациентов на фоне лечения только во II группе. Все нежелательные побочные реакции в I группе купировались на фоне симптоматической терапии и не потребовали отмены терапии. У 5 детей II группы отмечались неустраняемые нежелательные реакции в виде развития токсического медикаментозного гепатита со стойкими отклонениями лабораторных показателей, что требовало отмены противотуберкулезных препаратов и назначения дезинтоксикационной терапии.

Приводим клинический пример лечения с применением препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг с этамбутолом.



**Рис. 3.** Возникновение нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты в группах сравнения

**Fig. 3.** Adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in the comparison groups

Больной А., 11 лет. Диагноз: первичный туберкулезный комплекс в С1 правого легкого в фазе инфильтрации и распада. МБТ (+), чувствительность ко всем препаратам.

Ребенок из неустановленного контакта с больным туберкулезом. Вакцинирован БЦЖ при рождении, поствакцинальный рубчик 4 мм. Инфицирован МБТ с прошлых лет, выявлен по нарастанию чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ. Под наблюдением в противотуберкулезном диспансере в течение 2 мес. На фоне выраженных признаков активности туберкулезной инфекции по результату пробы с АТР при проведении МСКТ органов грудной клетки выявлены инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого. На момент поступления в клинику выражены астено-невротические расстройства: утомляемость, эмоциональная лабильность, при осмотре – бледность кожи, периорбитальный цианоз, дефицит массы тела, периферическая полиадения. Гиперергическая чувствительность к туберкулину отмечена по пробе Манту с 2 ТЕ – папула 17 мм, проба с АТР – папула 22 мм, некроз. По результатам МСКТ грудной клетки выявлены участок инфильтрации в С1 правого легкого с образованием неоднородного инфильтрата и слабовыраженная «дорожка» к корню правого легкого (рис. 4а, б).

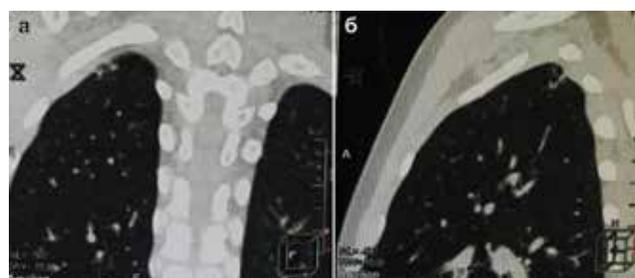
По данным бронхоскопического исследования отмечены фиброзная трансформация слизистой в устье Б1-2 справа, давление подлежащих лимфатических узлов в зоне правого верхнедолевого бронха. При исследовании промывных вод бронхов с использованием метода ПЦР-РТ выделена ДНК МБТ комплекса, затем Bactec MGIT 960 выделена культура МБТ, чувствительная ко всем противотуберкулезным препаратам.



**Рис. 4 а, б.** Участок инфильтрации в С1 правого легкого с образованием неоднородного инфильтрата и слабовыраженная «дорожка» к корню правого легкого

**Fig. 4 a, b.** Infiltration in C1 of the right lung with formation of inhomogeneous infiltrate and poor expressed "connection" to the root of the right lung

Основной курс специфической терапии назначен по I режиму; интенсивная фаза проведена с применением комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в сочетании с этамбутолом. На фоне терапии к 2 мес. достигнуты абациллирование, снижение признаков активности по результату пробы с АТР – папула 13 мм, а также симптомы интоксикации купировались к концу 3-го мес., а к 5 мес. терапии отмечено дальнейшее уменьшение активности туберкулезной инфекции (проба с АТР – 10 мм), полное рассасывание инфильтративных изменений в правом легком с формированием кальцината размером 4 мм и закрытие полости распада (рис. 5а, б). Нежелательных реакций на фоне проводимой терапии не отмечено.



**Рис. 5 а, б.** Полное рассасывание инфильтративных изменений в правом легком с формированием кальцината размером 4 мм и закрытие полости распада

**Fig. 5 a, b.** Complete resolution of infiltrate changes in the right lung with formation of 4 mm calcification and closure of the cavity

## Заключение

Использование комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в схеме терапии уже к окончанию интенсивной фазы лечения позволило купировать симптомы интоксикации у большинства детей (79,4%), а также существенно снизить активность

туберкулезной инфекции по результатам пробы с АТР (64,7%).

К окончанию 6 мес. эффективность лечения детей отмечена в виде выраженной положительной динамики при рентгенологическом (МСКТ органов грудной клетки) обследовании, данную динамику достоверно чаще наблюдали у пациентов, применявших комбинированный препарат (85,3%) в схеме лечения. При этом наблюдали значительное уменьшение воспалительных изменений во внутригрудных лимфатических узлах, их размеров, уплотнение структуры и в большинстве случаев отложение извести, а также рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани и закрытие полостей распада у всех больных.

Применение данного препарата позволило минимизировать развитие побочных эффектов, так как нежелательные реакции на фоне терапии (гепатотоксические, токсико-аллергические проявления,

нефротоксические) достоверно чаще регистрировали у детей, применявших противотуберкулезные монопрепараты. Неустраняемых нежелательных реакций при использовании комбинированного препарата не отмечали.

Использование комбинированных форм с фиксированными дозировками обеспечивает максимальный контроль за приемом препаратов и их необходимую дозу, что во многом определяет эффективность терапии.

Кроме того, форма выпуска препарата (диспергируемые таблетки) лучше переносится детьми, вызывая меньше побочных реакций, что также способствует результативности лечения. Противотуберкулезные монопрепараты имеют, как правило, высокие дозировки, требующие вычленения необходимой дозы препарата с учетом массы тела ребенка, без должного ее обеспечения и контроля.

**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. Аксенова В. А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей // *Мед. альянс.* – 2015. – № 3. – С. 10-23.
2. Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 39 с.
3. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для Национальных Программ борьбы с туберкулезом. Второе издание. Глава 4. (WHO/HTM/TB 2010, 13).
4. Семенова О. В. Оценка применения многокомпонентного препарата в лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 139 с.
5. Старшинова А. А. и др. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей // *Туб. и болезни легких.* – 2012. – Т. 89, № 8. – С. 40-43.
6. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A meta-analysis // *Am. J. Medicine.* – 2007. – Vol. 120, Issue 8. – P. 713-719.
7. Lienhardt C. et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, № 14. – P. 1415-1423.
8. Monedero I., Caminero J. A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 433-439.

#### REFERENCES

1. Aksanova V.A. et al. Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children. *Med. Alyans*, 2015, no. 3, pp. 10-23. (In Russ.)
2. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Moscow, 2014, 39 p.
3. *Rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza u detey dlya natsionalnykh programm borby s tuberkulezom.* [Guidelines on tuberculosis treatment for national TB control program]. 2nd Edition, Chapter 4. (WHO/HTM/TB/13.357d) (In Russ.)
4. Semenova O.V. *Otsenka primeneniya mnogokomponentnogo preparata v lechenii bolnykh v pervye vyavlenym tuberkulezom legkikh: Diss. kand. med. nauk.* [Evaluation of using multi-component in the treatment of new pulmonary tuberculosis patients. Cand. Diss.]. Moscow, 2003, 139 p.
5. Starshinova A.A. et al. Diagnostic opportunities of modern immunological tests when defining the activity of tuberculous infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 40-43. (In Russ.)
6. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A meta-analysis. *Am. J. Medicine.*, 2007, vol. 120, issue 8, pp. 713-719.
7. Lienhardt C. et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for the treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, vol. 305, no. 14, pp. 1415-1423.
8. Monedero I., Caminero J. A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. 433-439.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.  
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8(812) 297-16-26.

**Овчинникова Юлия Эдуардовна**

кандидат медицинских наук, заведующая отделением  
терапии туберкулеза легких у детей.  
E-mail: yovchinnikova@mail.ru

**Старшинова Анна Андреевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.  
E-mail: starshinova777@mail.ru

**Довгалоук Ирина Федоровна**

доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель направления «Фтизиопедиатрия».  
Тел.: 8(812) 297-22-63, Факс: 8(812) 297-16-26  
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,  
St. Petersburg,  
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036  
Phone/Fax: 8 (812) 297-22-63, 8(812) 297-16-26.

**Julia E. Ovchinnikova**

Candidate of Medical Sciences, Head of Therapy Department  
for Pulmonary Tuberculosis in Children.  
E-mail: yovchinnikova@mail.ru

**Anna A. Starshinova**

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.  
E-mail: starshinova777@mail.ru

**Irina F. Dovgalyuk**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Pediatric Phthiology Direction.  
Phone: 8(812) 297-22-63, Факс: 8(812) 297-16-26  
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Поступила 12.12.2016

Submitted as of 12.12.2016

# ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ ГРИБОВ РОДА *ASPERGILLUS* – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А. Б. КУЛЬКО

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

Установлены и проанализированы уровни чувствительности к 10 противогрибковым препаратам для 12 видов грибов рода *Aspergillus*, обнаруженных при диагностике пневмомикозов у больных туберкулезом. Определение чувствительности 202 штаммов *Aspergillus* spp. к антимикотикам проводили методом микроразведений с определением МПК в мкг/мл (система «Sensititre»). Установлено, что возбудители аспергиллеза отличаются по уровням устойчивости к препарату амфотерицин В. Выделены три вида со сниженной чувствительностью к данному препарату: *A. terreus* (обладает природной устойчивостью к амфотерицину В), а также *A. flavus* и *A. ochraceus* (целесообразно определять чувствительность к амфотерицину В до начала лечения). Обнаружена высокая активность вориконазола, итраконазола и позаконазола в отношении грибов *Aspergillus* spp., за исключением некоторых штаммов *A. ustus* (возбудитель со сниженной чувствительностью к азольным препаратам, необходимо тестирование до начала лечения), а также нескольких штаммов *A. nidulans* и *A. niger*. Предложена модифицированная методика приготовления споровой суспензии грибов *Aspergillus* spp., повышающая безопасность проведения тестирования чувствительности и достоверность получаемых результатов.

**Ключевые слова:** вторичный аспергиллез легких у больных туберкулезом, чувствительность грибов *Aspergillus* к противогрибковым препаратам, тест-система «Sensititre»

**Для цитирования:** Кулько А. Б. Изучение чувствительности к противогрибковым препаратам грибов рода *Aspergillus* – возбудителей бронхолегочных инфекций у больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 54-60. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-54-60

## INVESTIGATION OF SENSITIVITY TO ANTIFUNGAL AGENTS IN *ASPERGILLUS* FUNGI CAUSING BRONCHIAL PULMONARY INFECTION IN TUBERCULOSIS PATIENTS

A. B. KULKO

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

The sensitivity levels of 12 fungal species of *Aspergillus*, identified when diagnosing pneumomycosis in tuberculosis patients, to 10 antifungal agents were identified and analyzed. The sensitivity of 202 strains of *Aspergillus* spp. to antifungal agents was tested by microdilution methods defining minimal inhibitory concentrations in µg/ml (Sensititre system). It was found out that agents causing aspergillosis differed in the level of their resistance to the medication of amphotericin B. Three species with poor sensitivity to this medication were identified: *A. terreus* (possesses natural resistance to amphotericin B), and *A. flavus* and *A. ochraceus* (it is reasonable to test sensitivity to amphotericin B prior to the treatment start). Voriconazole, intraconazole and posaconazole were found to be active against *Aspergillus* spp. fungi, but for certain strains of *A. ustus* (the fungus with poor sensitivity to medications of the azole group, the sensitivity to be tested prior to the start of treatment) as well as some strains of *A. nidulans* and *A. niger*. The article describes a modified method for preparation of *Aspergillus* spp. spore suspension enhancing safety of sensitivity testing and reliability of the results.

**Key words:** secondary pulmonary aspergillosis, sensitivity of *Aspergillus* fungi to antifungal agents, Sensititre system

**For citations:** Kulko A.B. Investigation of sensitivity to antifungal agents in *Aspergillus* fungi causing bronchial pulmonary infection in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 54-60. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-54-60

К настоящему времени известно уже около 50 видов грибов рода *Aspergillus*, описанных в качестве этиологических агентов поражений бронхов и легких человека [14, 17]. Возбудители аспергиллеза не передаются от человека к человеку, а инфицирование происходит, как правило, при вдыхании воздуха, в котором содержатся конидии грибов рода *Aspergillus*. Большинство видов *Aspergillus* spp., в том числе и все основные возбудители аспергиллеза (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*), широко распространены и присутствуют в воздухе внешней среды и внутри различных помещений, включая лечебные стационары [5, 8, 16]. Конидии болезнетворных грибов *Aspergillus* spp. (от 2 до

5 мкм в диаметре) способны проникать в дыхательные пути и достигать альвеол, вызывая у предрасположенных лиц различные клинические формы бронхолегочного аспергиллеза [1, 2, 15].

Риск развития вторичного (оппортунистического) аспергиллеза бронхов и легких у больных туберкулезом органов дыхания определяется как течением самого первичного заболевания легких, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*, так и присутствием ряда предрасполагающих факторов. К факторам риска следует отнести: наличие у пациента полостных изменений и бронхоэктазов в легких, различные иммуносупрессивные состояния, длительное применение антибиотиков широкого спек-

тра действия, инвазивные процедуры, а также колонизацию слизистых оболочек дыхательных путей грибами рода *Aspergillus* [3, 4, 6, 10]. Так, колонизация грибами дыхательных путей среди впервые выявленных больных туберкулезом легких высока и достигает 66,7%, в основном это грибы рода *Candida* в титре более  $1 \times 10^3$  КОЕ/мл, но из них в 14,3% случаев имеется сочетание с другими грибами, в том числе рода *Aspergillus* [7].

Имеющиеся в литературе данные указывают на разную природную (исходную) чувствительность возбудителей аспергиллеза к противогрибковым препаратам [4, 5, 9, 14]. Однако опубликованные и проанализированные сведения по активности антимикотиков ограничены группой наиболее часто встречающихся возбудителей аспергиллеза. Уровни чувствительности к антимикотикам большинства более редких возбудителей до сих пор исследованы недостаточно или не определены. Отметим, что данные *in vitro*, полученные с помощью различных нестандартизованных методик, мало сопоставимы и не пригодны для достоверной характеристики природной чувствительности болезнетворного гриба к противогрибковому препарату.

Цель исследования: определение уровней чувствительности к противогрибковым препаратам различных видов грибов рода *Aspergillus*, штаммы которых выделены от больных туберкулезом.

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 202 клинических штамма грибов рода *Aspergillus*, относящиеся к 12 видам: *A. flavipes* (5 штаммов), *A. flavus* (25), *A. fumigatus* (61), *A. glaucus* (10), *A. nidulans* (10), *A. niger* (25), *A. ochraceus* (11), *A. oryzae* (4), *A. sydowii* (12), *A. terreus* (17), *A. ustus* (10), *A. versicolor* (12). Данные штаммы выделены из различного диагностического материала: мокроты; материалов, полученных при фибробронхоскопии (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, бронхиальное содержимое, бронхиальный смыв); содержимого полостных образований легких (каверн, туберкулем, кист, аспергиллем); содержимого плевральной полости и полости эмпиемы.

Видовую идентификацию выделенных методом посева штаммов грибов рода *Aspergillus* проводили по общепринятым методикам с помощью специальных атласов-определителей, оценивая их микроморфологические признаки (морфология бесполой (конидиальной) стадии (рис.); морфология вегетативных структур, а также в случае образования *in vitro*, морфология половой (сумчатой) стадии в цикле развития) и макроморфологические признаки (морфология колоний) [5, 9, 14]. При идентификации возбудителя аспергиллеза в практической работе медицинских лабораторий рекомендуем дополнять стандартную справочную среду агар Чапека – Докса второй лабораторной



**Рис.** Микроморфология штамма *Aspergillus ustus* (Bainier) Thom et Church,  $\times 1000$ . Штамм выделен из полости эмпиемы больного туберкулезом

**Fig.** Micromorphology of the strain of *Aspergillus ustus* (Bainier) Thom et Church,  $\times 1000$ . The strain was isolated from empyema of a tuberculosis patient

средой – картофельно-декстрозным агаром или его модификацией при температурном режиме инкубации (30 и 37°C) [5].

Исследование чувствительности штаммов *Aspergillus* spp. к противогрибковым препаратам проводили методом микроразведений в бульоне со средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл. Для тестирования использовали систему «Sensititre», TREK Diagnostics Systems (колориметрический тест «YeastOne»), которая сопоставима по рабочим характеристикам с эталонной методикой тестирования чувствительности мицелиальных грибов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [11, 18] и включает пять противогрибковых препаратов группы азолов (вориконазол, итраконазол, позаконазол, флуконазол, кетоконазол), три препарата группы эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин), а также амфотерицин В и флуцитозин (5-фторцитозин). Для интерпретации и сравнительной оценки результатов определения чувствительности грибов *Aspergillus* spp. к антимикотикам использовали ориентировочные значения МПК, приведенные в документе M38-A2 CLSI [10], и критерии клинической интерпретации Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), установленные для стандартного метода микроразведений [12, 13]. Стандартные методики CLSI [11] и EUCAST [12] для плесневых грибов аналогичны друг другу (противогрибковые препараты, процедура тестирования, условия инкубации, визуальный учет результатов), что дает возможность использовать установленные EUCAST пограничные значения МПК для оценки данных, полученных с помощью системы «Sensititre».

## Результаты исследования

Важный этап тестирования, влияющий на достоверность результатов исследования, – получение споровой суспензии выделенной чистой культуры возбудителя аспергиллеза. Споровая суспензия штаммов *Aspergillus* spp. для инокуляции в планшеты «Sensititre» не должна содержать обрывков мицелия, что может приводить к неверным результатам (из-за более интенсивного роста внесенных зачатков культуры), поэтому использовали следующую модифицированную методику для ее приготовления. Тестируемый штамм рода *Aspergillus* пересеивали в пробирку со скошенным агаром, предпочтительно со средой картофельно-декстрозный агар (или со средой Чапека – Докса), и инкубировали в течение 5-7 сут при 35°C (проводится визуальный контроль развития споронотения культуры); перед инокуляцией планшета: в пробирку с культурой стерильной пипеткой добавляют 5 мл стерильного физиологического раствора с 0,05% Твин 20 и легко встряхивают на миксере типа Вортекс в течение 1-3 мин, полученную споровую суспензию фильтруют через стерильный фильтр с диаметром пор 10-11 мкм [12] (при невозможности использовать стерильные фильтры их заменяют стерильной марлей, сложенной в два слоя), далее полученный фильтрат доводят до необходимой плотности споровой суспензии с помощью физиологического раствора, определяя ее по методике «Sensititre» на спектрофотометре или нефелометре [18]. Перед инокуляцией споровой суспензии в случае необходимости проводят контрольное микроскопическое исследование с помощью камеры Горяева, которое позволяет определить концентрацию в ней конидий (КОЕ/мл) и подтвердить отсутствие фрагментов мицелия. Использование для посева штаммов *Aspergillus* spp. пробирок со скошенным агаром вместо чашек Петри упрощает процедуру и значительно повышает безопасность проведения тестирования для персонала микологической лаборатории. Отметим также, что быстрорастущие виды болезнетворных грибов рода *Aspergillus* (*A. niger*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. flavus*), как правило, образуют достаточное количество конидий для проведения тестирования уже на 5-е сут инкубации.

Требуется уточнения и время считывания результатов исследования. В методике «Sensititre» указано, что штаммы *Aspergillus* spp. следует инкубировать от 48 до 72 ч при 35°C [18]. По нашим данным, учет результатов тестирования всех штаммов быстрорастущих видов *Aspergillus* spp. (*A. niger*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. flavus*) необходимо проводить через 48 ч инкубации при 35°C. Для тестирования части штаммов других видов *Aspergillus* spp. может потребоваться инкубировать планшету дополнительно (оценивают наличие роста в контрольной лунке) и учитывать результат исследования у таких штаммов следует через 72 ч инкубации.

Согласно полученным данным (табл. 1, 2), десять противогрибковых препаратов по показателям МПК следует разделить на две группы: проявляющие активность против большинства протестированных штаммов *Aspergillus* spp. (преобладание средних значений МПК исследуемого диапазона препарата в системе «Sensititre»): вориконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол (менее активен, чем остальные препараты групп азолов) и амфотерицин В и неактивные против большинства штаммов *Aspergillus* spp. (преобладание высоких и максимально высоких значений МПК диапазона препарата): флуконазол, флуцитозин, а также анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин.

Установленные интервалы значений МПК, показатели МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> препаратов подтверждают наличие природной устойчивости грибов рода *Aspergillus* к флуконазолу (табл. 1) и в целом низкую активность препарата флуцитозин (табл. 2) против *Aspergillus* spp., за исключением некоторых штаммов (высокие значения МПК флуцитозина в интервале 32 -> 64 мкг/мл были обнаружены для более 86% протестированных штаммов).

Тестирование чувствительности также показало, что три препарата группы азолов – вориконазол, итраконазол и позаконазол – проявляют в целом высокую активность против штаммов грибов рода *Aspergillus* (табл. 1). Для сравнительной оценки активности препаратов против *Aspergillus* spp. использовали критерии EUCAST: для вориконазола (критерии установлены для вида *A. fumigatus*) – S ≤ 1 мкг/мл (чувствительные штаммы), I = 2 мкг/мл (штаммы с промежуточной чувствительностью), R > 2 мкг/мл (устойчивые штаммы); для итраконазола (критерии установлены для *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. terreus*) – S ≤ 1 мкг/мл, I = 2 мкг/мл, R > 2 мкг/мл; для позаконазола (установлены для *A. fumigatus* и *A. terreus*) – S ≤ 0,12 мкг/мл, I = 0,25 мкг/мл, R > 0,25 мкг/мл [13]. Отметим, что ни у одного вида с установленными пограничными значениями МПК не выделено штаммов, устойчивых к вориконазолу, итраконазолу или позаконазолу (табл. 1).

Вместе с тем у трех из 12 видов (*A. ustus*, *A. nidulans*, *A. niger*) выделены штаммы с величинами МПК вориконазола, итраконазола или позаконазола, предполагающих вероятную устойчивость к ним. Повышенные значения МПК вориконазола (4 или 8 мкг/мл) обнаружены для семи штаммов *Aspergillus* spp. (3,5% от общего числа протестированных штаммов): 5 штаммов *A. ustus*, 1 – *A. niger*, 1 – *A. nidulans*. Предельно высокие значения МПК позаконазола (> 8 мкг/мл) обнаружены для трех штаммов *Aspergillus* spp. (1,5% от общего числа): 2 штамма *A. ustus*, 1 – *A. nidulans*. Обнаружен единственный штамм, устойчивый к итраконазолу (0,5% от общего числа) – штамм *A. ustus* со значе-

**Таблица 1.** Показатели минимальных подавляющих концентраций препаратов группы азолов (вориконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол, флуконазол) в отношении грибов рода *Aspergillus* (тест-система «Sensititre»)

**Table 1.** Rates of minimal inhibitory concentrations of the medications within azolom group (voriconazolum, intraconazolum, pozaconazolum, ketoconazolum, fluconazolum) respective fungi of *Aspergillus* species (Sensititre test system)

Вид n	Показатели МПК	Препарат, МПК (мкг/мл)				
		VOR	IZ	PZ	KZ	FZ
<i>A. flavipes</i> 5	Диапазон	0,12-0,50	0,12-0,25	0,06-0,25	0,25-0,50	64-128
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,25	0,12	0,25	128
	МПК <sub>90</sub>	–	–	–	–	–
<i>A. flavus</i> 25	Диапазон	0,12-1,00	0,06-0,50	0,06-0,50	0,25-4,00	128 -> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,5	0,25	0,25	2	> 256
	МПК <sub>90</sub>	0,5	0,5	0,25	4	> 256
<i>A. fumigatus</i> 61	Диапазон	0,06-1,00	0,03-1,00	0,015-0,250	1-16	256 -> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,25	0,12	4	> 256
	МПК <sub>90</sub>	0,5	0,5	0,25	8	> 256
<i>A. glaucus</i> 10	Диапазон	0,03-0,25	0,015-0,12	0,015-0,060	0,03-1,00	32 -> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,12	0,06	0,03	0,25	> 256
	МПК <sub>90</sub>	0,25	0,06	0,06	0,5	> 256
<i>A. nidulans</i> 10	Диапазон	0,06-4,00	0,06-2,00	0,06 -> 8,00	0,25-8,00	128 -> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,12	0,12	0,25	1	256
	МПК <sub>90</sub>	0,25	0,25	0,5	2	> 256
<i>A. niger</i> 25	Диапазон	0,25-8,00	0,25-2,00	0,12-0,50	4 -> 16	> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,5	0,5	0,25	8	> 256
	МПК <sub>90</sub>	1	1	0,5	16	> 256
<i>A. ochraceus</i> 11	Диапазон	0,06-1,00	0,12-0,50	0,06-0,50	1-16	> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,5	0,25	8	> 256
	МПК <sub>90</sub>	0,5	0,5	0,5	16	> 256
<i>A. oryzae</i> 4	Диапазон	0,25-0,50	0,06-0,25	0,06-0,12	1-4	256 -> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,5	0,12	0,12	2	256
	МПК <sub>90</sub>	–	–	–	–	–
<i>A. sydowii</i> 12	Диапазон	0,25-2,00	0,25-1,00	0,06-1,00	0,5-8,0	> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,5	0,5	0,25	2	> 256
	МПК <sub>90</sub>	1	1	0,5	4	> 256
<i>A. terreus</i> 17	Диапазон	0,12-1,00	0,12-0,25	0,06-0,25	1-16	256 -> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,25	0,12	2	> 256
	МПК <sub>90</sub>	0,5	0,25	0,25	8	> 256
<i>A. ustus</i> 10	Диапазон	0,25-8,00	0,12 -> 16,00	0,12 -> 8,00	0,25-160	> 256
	МПК <sub>50</sub>	2	0,5	0,5	2	> 256
	МПК <sub>90</sub>	4	2	> 8	8	> 256
<i>A. versicolor</i> 12	Диапазон	0,12-2,00	0,12-1,00	0,03-0,50	0,25-4,00	256 -> 256
	МПК <sub>50</sub>	0,25	0,5	0,25	1	> 256
	МПК <sub>90</sub>	1	0,5	0,5	2	> 256

**Примечание:** VOR – вориконазол, IZ – итраконазол, PZ – позаконазол, KZ – кетоконазол, FZ – флуконазол; n – число протестированных штаммов; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл), МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50 и 90% штаммов

нием МПК препарата > 16 мкг/мл (максимально высокое значение, превышающее значение 8 мкг/мл, установленное CLSI для устойчивых к итраконазолу штаммов [11]). Характерной особенностью для некоторых штаммов *A. ustus* (2 штамма, выделены из бронхиального смыва и мокроты) и *A. nidulans* (1 штамм, выделен из жидкости БАЛ) была пони-

женная чувствительность одновременно к четырем препаратам группы азолов, активных против *Aspergillus* spp.: к вориконазолу, итраконазолу, позаконазолу и кетоконазолу. На основании установленных верхних значений диапазонов МПК данных препаратов и величин показателей МПК<sub>90</sub> (табл. 1), гриб *A. ustus* (рис.) следует расценивать как вид с

**Таблица 2.** Показатели минимальных подавляющих концентраций амфотерицина В, флуцитозина и препаратов группы эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин) в отношении грибов рода *Aspergillus* (тест-система «Sensititre»)

Table 2. Rates of minimal inhibitory concentrations of amphotericin B and the medications within echinocandins group (anidulafungin, caspofungin, micafungin) respective fungi of *Aspergillus* species (Sensititre test system)

Вид n1, n2	Показатели МПК	Препарат, МПК (мкг/мл)				
		AB	5FC	AND	CAS	MF
		(n1)	(n1)	(n2)	(n1)	(n2)
<i>A. flavipes</i> 5, 2	Диапазон	0,5-1,0	1 -> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	1	> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	–	–	–	–	–
<i>A. flavus</i> 25, 13	Диапазон	2-8	32-> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	2	> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	4	> 64	> 8	> 16	> 8
<i>A. fumigatus</i> 61, 15	Диапазон	0,5-2,0	32 -> 64	> 8	8 ->16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	1	> 64	> 8	>16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	2	> 64	> 8	>16	> 8
<i>A. glaucus</i> 10, 5	Диапазон	0,5-1,0	4-64	≤ 0,015	0,015-0,06	≤ 0,008
	МПК <sub>50</sub>	0,5	8	≤ 0,015	0,015	≤ 0,008
	МПК <sub>90</sub>	1	32	–	0,03	–
<i>A. nidulans</i> 10, 4	Диапазон	0,5-2,0	64 -> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	1	> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	2	> 64	–	> 16	–
<i>A. niger</i> 25, 12	Диапазон	0,5-2,0	8 -> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	1	> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	2	> 64	> 8	> 16	> 8
<i>A. ochraceus</i> 11, 4	Диапазон	2-8	4 -> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	4	32	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	8	> 64	–	> 16	–
<i>A. oryzae</i> 4, 2	Диапазон	1-4	> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	1	> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	–	–	–	–	–
<i>A. sydowii</i> 12, 5	Диапазон	1-4	8 -> 64	> 8	8-> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	2	32	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	4	> 64	–	> 16	–
<i>A. terreus</i> 17, 7	Диапазон	2-8	64 -> 64	> 8	4 -> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	4	> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	4	> 64	–	> 16	–
<i>A. ustus</i> 10, 5	Диапазон	1-4	32 -> 64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	2	64	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	4	> 64	–	> 16	–
<i>A. versicolor</i> 12, 9	Диапазон	0,25-4,00	16-64	> 8	8 -> 16	> 8
	МПК <sub>50</sub>	2	16	> 8	> 16	> 8
	МПК <sub>90</sub>	4	64	–	> 16	–

**Примечание:** АВ – амфотерицин В, 5-FC – флуцитозин, AND – анидулафунгин, CAS – каспофунгин, MF – микафунгин; n1 – число протестированных штаммов по амфотерицину В, флуцитозину и каспофунгину, n2 – число протестированных штаммов по анидулафунгину и микафунгину; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл), МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50 и 90% штаммов

вариативной и в целом с пониженной природной чувствительностью к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу.

Установлено, что активность препарата амфотерицин В не одинакова в отношении различных

болезнетворных видов *Aspergillus*, что отражают обнаруженные отличия границ диапазонов МПК, а также показателей МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> (табл. 2). Как вероятно устойчивые к амфотерицину В расщепились штаммы *Aspergillus* spp. с МПК препа-

рата > 2 мкг/мл, как вероятно чувствительные – штаммы с МПК < 2 мкг/мл [11-13]. Сниженная чувствительность к амфотерицину В обнаружена у трех из 12 протестированных видов возбудителей аспергиллеза: *A. flavus*, *A. terreus* и *A. ochraceus* (интервалы МПК препарата для данных видов составляли от 2 до 8 мкг/мл). Следует отметить, что у гриба *A. terreus* ранее была описана природная устойчивость к амфотерицину В [1, 2, 4, 5, 11] и, согласно рекомендациям EUCAST [13], клинические штаммы *A. terreus* обозначаются как устойчивые к данному препарату без интерпретации значения МПК. В специальной литературе также представлены данные о более низком уровне чувствительности к амфотерицину В вида *A. flavus* по сравнению с другими *Aspergillus* spp. [2, 5, 9, 14]. Сведения об уровне природной чувствительности *in vitro* к амфотерицину В редкого возбудителя *A. ochraceus* практически отсутствуют. Обнаружено, что доля клинических штаммов *A. ochraceus* с МПК препарата в интервале от 4 до 8 мкг/мл составила более 81%, а значение МПК<sub>90</sub> – 8 мкг/мл, что превышало аналогичные показатели для штаммов *A. terreus*. Значения МПК амфотерицина В, превышающие величину 2 мкг/мл (4 мкг/мл), обнаружены также для части штаммов редких возбудителей аспергиллеза: *A. oryzae*, *A. sydowii*, *A. ustus* и *A. versicolor* (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что активность эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин) *in vitro* не выявлена в отношении 11 из 12 видов рода *Aspergillus*; исключение составляли только штаммы *A. glaucus* – наиболее медленно растущего из протестированных видов. По имеющимся в литературе сведениям, эхинокандины, в отличие от амфотерицина В и азольных препаратов (вориконазола, итраконазола и позаконазола), не обладают фунгицидной активностью против *Aspergillus* spp., а клиническая активность определяется их фунгистатическим действием на рост мицелия грибов рода *Aspergillus* [2]. При определении чувствительности протестированных штаммов *Aspergillus* spp. к эхинокандинам оценено только их фунгицидное действие (показатель МПК, 48 ч инкубации), а фунгистатическое действие препаратов не оценивали (показатель минимальной эффективной концентрации (МЭК) [11, 12]), что связано с методикой учета результатов в системе «Sensititre» YeastOne [18]. Следует также

отметить, что клиническая значимость тестирования чувствительности *Aspergillus* spp. к эхинокандинам с использованием показателей МЭК или МПК к настоящему моменту не определена.

### Заключение

Лабораторное исследование выявило высокую активность трех азольных препаратов – вориконазола, итраконазола и позаконазола – в отношении различных возбудителей аспергиллеза, за исключением некоторых штаммов *A. ustus*, а также *A. nidulans* и *A. niger*. Высокая чувствительность к вориконазолу и итраконазолу была характерна для всех протестированных клинических штаммов главного возбудителя аспергиллеза *A. fumigatus*, а также для штаммов *A. flavus* (второй по частоте выявления возбудитель аспергиллеза) и *A. terreus* (один из распространенных возбудителей). Вместе с тем обнаружены единичные клинические штаммы *A. ustus* и *A. nidulans*, обладающие низкой чувствительностью одновременно к ряду препаратов группы азолов, что может осложнять подбор препарата для лечения аспергиллеза, вызванного этими возбудителями. Согласно полученным данным, гриб *A. ustus* (единственный из протестированных видов) был охарактеризован как вид с вариативной и в целом с пониженной чувствительностью к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу.

Чувствительность исследованных клинических штаммов *Aspergillus* spp. к препарату амфотерицин В в значительной мере определялась их видовой принадлежностью. Установлено, что три из 12 протестированных видов рода *Aspergillus* характеризуются сниженной природной чувствительностью к амфотерицину В: *A. terreus* (гриб, обладающий природной устойчивостью к данному препарату), *A. flavus* и *A. ochraceus*.

При обнаружении в качестве возбудителя бронхолегочного аспергиллеза грибов *A. flavus*, *A. ochraceus* или *A. ustus*, видов со сниженной природной чувствительностью к одному или нескольким используемым для лечения аспергиллеза противогрибковым препаратам (азолы, амфотерицин В), рекомендуем определять чувствительность штаммов к антимикотикам до начала лечения. Для проведения тестирования следует использовать стандартизованную для плесневых грибов методику.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The author state that he has no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Гролл А. Х., Уолш Т. Д. Аспергиллез // Атлас грибковых заболеваний / Под ред. К. А. Кауфман, Д. Л. Манделла. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 133-159.
2. Диагностика и лечение микозов / Под ред. Д. Р. Хоспентала, М. Дж. Риналиди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.
3. Елинов Н. П., Митрофанов В. С., Чернопятова Р. М. Аспергиллезная инфекция; подходы к ее диагностике и лечению // Пробл. медицинской микологии. – 2002. – Т.4, № 1. – С. 4-8.
4. Клишко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
5. Кулько А. Б. Атлас условно-патогенных грибов рода *Aspergillus* – возбудителей бронхолегочных инфекций. – М.: МНПЦБТ. – 2012. – 160 с.
6. Кулько А. Б., Древал П. А., Воробьев А. А., Трусов В. Н. Лабораторная диагностика бронхолегочного аспергиллеза у больных туберкулезом с полостными образованиями в легких // Пробл. медицинской микологии. – 2008. – Т.10, № 4. – С. 25-28.
7. Ловачева О. В., Корниенко И. И., Кулько А. Б., Слогоцкая Л. В., Литвинов В. И. Лечение итраконазолом в суспензии патологической колонизации грибами дыхательных путей у больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 1. – С. 42-46.
8. Марфенина О. Е. Антропогенная экология почвенных грибов. – М.: Медицина для всех. – 2005. – 196 с.
9. Саттон Д., Фотергилл А., Риналиди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов: Пер. с англ. – М.: Мир. – 2001. – 468 с.
10. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Бином, 2008. – 480 с.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard – Second edition. SLCI document M38-A2. CLSI: Wayne, PA., 2008. – 40 p.
12. EUCAST Definitive Document E.DEF 9.1: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2008. – 13 p.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antifungal Agents Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 8.0, valid from 2015-11-16, 2015.
14. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011.
15. Latge J-P. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis // Clin. Microbiol. Rev. – 1999. – Vol. 12, № 2. – P. 310-350.
16. Samson R. A., Hoekstra E. S., Frisvad J. C. Introduction to Food- and Airborne Fungi, ed. 7. – Utrecht, Netherlands, CBS. – 2004. – 389 p.
17. The Aspergillus Website <http://www.aspergillus.org.uk/>
18. TREK Diagnostics Systems <http://www.trekds.com/techinfo/default.asp>
1. Groll A.H., Walsh T.D. *Aspergilez. Altas gribkovykh zabolevany.* [Aspergillosis. Atlas of fungal diseases]. Ed. by K.A. Kaufman, D.L. Mandell. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, pp. 133-159.
2. D.R. Hospenthal, M.G. Rinaldi. *Diagnostika i lecheniye mikofov.* (Russ. Ed.: D.R. Hospenthal, M.G. Rinaldi. Diagnosis and Treatment of Human Mycoses). Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013, 448 p.
3. Elinov N.P., Mitrofanov V.S., Chernopyatova R.M. Aspergillous infection: approaches to its diagnostic and treatment. *Probl. Meditsinskoy Mikologii*, 2002, vol. 4, no. 1, pp. 4-8. (In Russ.)
4. Klimko N.N. *Mikozy: diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlya vrachev.* [Mycoses: diagnostics and treatment. Doctors' Manual]. 2nd Edition, Moscow, V G Group Publ., 2008, 336 p.
5. Kulko A.B. *Atlas uslovno-patogennykh gribov roda Aspergillus – vozбудiteley bronkholegichnykh infektsiy.* [Atlas of opportunistic fungi of Aspergillus species – causative agents of bronchial and pulmonary infection]. Moscow, MNPTSBT Publ., 2012, 160 p.
6. Kulko A.B., Dreval P.A., Vorobiev A.A., Trusov V.N. Laboratory diagnostics of bronchopulmonary aspergillosis in tuberculosis patients with cavities in the lungs. *Probl. Meditsinskoy Mikologii*, 2008, vol.10, no. 4, pp. 25-28. (In Russ.)
7. Lovacheva O.V., Kornienko I.I., Kulko A.B., Slogotskaya L.V., Litvinov V.I. Treatment of itraconazolium suspension of opportunistic fungal colonization of the respiratory tract in pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2008, no. 1, pp. 42-46. (In Russ.)
8. Marfenina O.E. *Antropogennaya ekologiya pochvennykh gribov.* [Anthropogenic ecology of soil fungi]. Moscow, Meditsina Dlya Vsekh Publ., 2005, 196 p.
9. Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M. *Opredelitel patogennykh i uslovno patogennykh gribov.* (Russ. ed.: Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M., Determinant of pathogenic and opportunistic fungi.) Moscow, Mir Publ., 2001, 468 p.
10. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. *Gribkovye infektsii. Rukovodstvo dlya vrachev.* [Fungal infections. Doctors' guidelines]. Moscow, Binom Publ., 2008, 480 p.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard – Second edition. SLCI document M38-A2. CLSI: Wayne, PA., 2008, 40 p.
12. EUCAST Definitive Document E.DEF 9.1: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2008. 13 p.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antifungal Agents Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 8.0, valid from 2015-11-16, 2015.
14. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011.
15. Latge J-P. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1999, vol. 12, no. 2, pp. 310-350.
16. Samson R.A., Hoekstra E.S., Frisvad J.C. Introduction to Food- and Airborne Fungi, ed. 7. Utrecht, Netherlands, CBS. 2004, 389 p.
17. The Aspergillus Website <http://www.aspergillus.org.uk/>
18. TREK Diagnostics Systems <http://www.trekds.com/techinfo/default.asp>

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

## FOR CORRESPONDENCE:

**Кулько Александр Борисович**

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии.  
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.  
Тел.: 8 (499) 268-70-33.  
E-mail: kulko-fungi@yandex.ru

**Aleksandr B. Kulko**

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Candidate of Biological Sciences, Researcher of Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology.  
10, Stromynka St.,  
Moscow, 107014  
Phone: +7 (499) 268-70-33.  
E-mail: kulko-fungi@yandex.ru

## ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА ДЕМИХОВА (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В июле 2017 г. исполняется 70 лет со дня рождения Демиховой Ольги Владимировны – заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

О. В. Демихова родилась 16 июля 1947 г. в Москве в семье известного ученого-экспериментатора, основоположника мировой трансплантологии Владимира Петровича Демихова. С детских лет Ольга Владимировна видела пример самоотверженного служения медицине, что и предопределило выбор ее профессиональной деятельности.

В 1972 г. О. В. Демихова окончила II Московский медицинский институт им. Н. В. Пирогова по специальности «Лечебное дело» и поступила в клиническую ординатуру в Московском научно-исследовательском институте им. Н. В. Скли-

фосовского по специальности «Терапия», которую окончила в 1974 г. С 1974 по 1977 г. Ольга Владимировна работала врачом-ординатором в отделении интенсивной терапии института им. Н. В. Склифосовского.

С 1977 г. профессиональная деятельность О. В. Демиховой связана с Центральным научно-исследовательским институтом туберкулеза. Здесь она прошла путь от младшего, старшего, ведущего научного сотрудника, ученого секретаря института до заместителя директора по научной работе (1999 г.).

Ольга Владимировна занимается научной работой в области пульмонологии и фтизиатрии, которую успешно сочетает с клинической деятельностью.

В 1984 г. О. В. Демихова защитила кандидатскую диссертацию на тему «Применение малопоточного мембранного газообмена крови в лечении острой дыхательной недостаточности в эксперименте» по специальности «Патологическая физиология». Научная работа позволила раскрыть одну из сторон патогенеза дыхательной недостаточности, был предложен новый способ ее лечения.

Дальнейшая научная деятельность О. В. Демиховой посвящена изучению патогенетических механизмов развития острой и хронической дыхательной недостаточности у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и туберкулезом, проведены экспериментальные и клинические исследования, внедрены новые способы лечения дыхательной недостаточности у больных этой тяжелой категории. Результатом данного упорного труда явилась докторская диссертация на тему «Экстракорпоральные методы в лечении дыхательной недостаточности у больных хроническими заболеваниями легких», успешно защищенная в 1996 г., по специальности «Пульмонология». Ольга Владимировна является одним из основоположников отечественных исследований по малопоточной экстракорпоральной мембранной оксигенации крови при лечении дыхательной недостаточности, также О. В. Демихова внесла существенный вклад в разработку антиоксидантной терапии больных с хроническими заболеваниями легких. В последние годы большое внимание Ольга Владимировна уделяет проблеме туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, дифференциальной диагностике туберкулеза и неспецифических болезней легких, а также разработке и испытанию новых противотуберкулезных препаратов.

О. В. Демихова ведет большую научно-исследовательскую, научно-организационную и педаго-

гическую работу. В течение десяти лет, с 2000 по 2010 г., она была по совместительству профессором кафедры фтизиатрии Московского медицинского стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, проводила занятия и читала лекции аспирантам, ординаторам и врачам факультета усовершенствования врачей гражданского и пенитенциарного сектора. Под руководством Ольги Владимировны защищены шесть кандидатских и докторских диссертаций.

Она соавтор трех монографий и руководств и шести патентов на изобретения, посвященных различным вопросам фтизиопульмонологии, автор более 200 научных работ.

Как заместитель директора Сотрудничающего центра ВОЗ по туберкулезу в Российской Федерации О. В. Демихова уделяла большое внимание вопросам эпидемиологии туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, организации противотуберкулезной помощи в Российской Федерации и за рубежом.

Являясь членом секретариата Рабочей группы высокого уровня, она внесла большой вклад в адаптацию и внедрение рекомендаций ВОЗ по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и интеграцию российского и зарубежного опыта борьбы с этим заболеванием.

В течение многих лет О. В. Демихова была членом редколлегии журнала «Туберкулез и болезни легких», членом правления и генеральным секретарем Российского общества фтизиатров.

Доктор медицинских наук, профессор Демихова О. В. за заслуги в развитии охраны здоровья населения награждена государственными наградами: почетным званием «Заслуженный врач РФ», медалями «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы», медалью Федора Газа.

Свой юбилей Ольга Владимировна встречает полная сил, энергии и целеустремленности.

Коллеги по работе поздравляют Ольгу Владимировну с юбилеем и желают крепкого здоровья, счастья и дальнейших успехов в работе.

DOI 10.21292/2075-1230-2017-7-62-63

## СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ СКОРНЯКОВ

(К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Скорнякову Сергею Николаевичу, доктору медицинских наук, профессору, директору ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующему кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Уральского государственного медицинского университета исполняется 60 лет.

Сергей Николаевич Скорняков родился 24 июля 1957 г.

С. Н. Скорняков начал трудовую деятельность в качестве врача – цехового терапевта Басьяновской больницы Верхне-Салдинского района Свердловской области, по окончании в 1980 г. Свердловского государственного медицинского института Сергей Николаевич дальнейшую профессиональную деятельность посвятил фтизиатрии. С 1983 по 2001 г. работал в Свердловском объединении «Фтизиопульмонология», где прошел путь от врача до заведующего отделением и главного врача клиники, зарекомендовал себя высококвалифицированным специалистом, владеющим всеми методами организации и планирования лечебно-диагностического процесса. Широкий клинический опыт врача высшей квалификационной категории, сертифицированного по специальностям «Организация здравоохранения», «Фтизиатрия», «Анестезиология и реаниматология», позволили Сергею Николаевичу плодотворно со-

четать работу в практическом здравоохранении с научной деятельностью, внося существенный вклад в создание новых методов диагностики и интенсивной терапии болезней органов дыхания, молекулярно-эпидемиологических исследований и технологий комплексной терапии туберкулеза, совершенствование организации противотуберкулезной помощи населению Урала. Сергей Николаевич Скорняков защитил в 1991 г. кандидатскую, а в 1999 г. – докторскую диссертацию, опубликовал более 200 научных работ, среди которых 3 монографии, 11 методических рекомендаций, 13 патентов Российской Федерации, подготовил 10 кандидатов наук, является консультантом 2 докторантов.

Научные достижения и более чем 20-летний опыт работы в практическом здравоохранении способствовали росту профессионального и общественного статуса юбиляра: в течение 9 лет – заместитель директора по научно-исследовательской работе Уральского НИИ фтизиопульмонологии, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии медицинского университета, в 2010-2011 гг. – директор ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Свердловской области. В течение последних шести лет Сергей Николаевич возглавляет Уральский НИИ фтизиопульмонологии и заведует кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Уральского государственного медицинского университета. Научные труды Сергея Николаевича отмечены дипломами Европейского респираторного общества (ERS), Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам в номинации «Сто лучших изобретений России». Он аккредитован в качестве эксперта Росздрав-

надзора по профилю «Фтизиатрия», является председателем экспертных групп отделения Центральной аттестационной комиссии МЗ РФ в Уральском федеральном округе и аттестационной комиссии врачей Свердловской области. Профессор С. Н. Скорняков ведет научную и сложную общественную работу. Он главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации по Уральскому федеральному округу, вице-президент Российского общества фтизиатров/Ассоциации фтизиатров России, член диссертационного совета при Уральском государственном медицинском университете и редакционных коллегий ряда научно-практических журналов.

Сергей Николаевич награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», почетными грамотами Министерства здравоохранения Российской Федерации и Свердловской области, отмечен благодарностями полномочного представителя Президента Российской Федерации по Уральскому федеральному округу.

В канун юбилея крупного ученого, организатора, специалиста и просто замечательного человека коллектив Уральского НИИ фтизиопульмонологии желает Сергею Николаевичу крепкого здоровья, личного счастья и дальнейших профессиональных свершений на ниве трудов, результат которых, несомненно, снизит вред, наносимый человеку туберкулезом.

Поздравляем Сергея Николаевича со славным юбилеем, желаем творческого долголетия и успехов во всех начинаниях!

*Сотрудники УНИИФ*

ISSN 2075-1230 (Print)  
ISSN 2542-1506 (Online)

www.tibl-journal.com

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

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

**The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.**

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Научно-практический журнал  
«Туберкулез и болезни лёгких», Том 95, № 7, 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](mailto:tbl2015@yandex.ru)**

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

**ООО «НЬЮ ТЕРРА»**

Тел.: (495) 223 71 01

**Ответственный за выпуск**

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

**Редактор**

Е. Н. Курючина

**Корректор**

Е. Г. Николаева

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. А. Перунова

E-mail: Perunova@fiot.ru

Scientific Practical Journal  
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 95, no.7, 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 Типография 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](mailto:tbl2015@yandex.ru)**

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

**ООО NEW TERRA**

Phone: +7 (495) 223 71 01

**Publication Manager**

Yu. B. Berdnikova

E-mail: Julia@fiot.ru

**Editor**

E. N. Kuryuchina

**Corrector**

E. G. Nikolaeva

**Layout and Computer Design**

A. D. Fufaev

**Advertisement Service**

A. A. Perunova

E-mail: Perunova@fiot.ru

**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.**

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Высокая точность диагностики  
туберкулезной инфекции в любом возрасте

Препарат не вызывает ложноположительных  
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



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

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