

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 97

1
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



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

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семичкина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. 2015. - № 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинев В.И., Качетков Я.А., Семичкина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 97
1
2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна
д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 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, ФГАОУ 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, ФГАОУ 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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна
д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

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

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ 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 Эргешович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Служба внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке
Нульчавеня Е. В. 7
- Динамика маркеров углеводного обмена на фоне противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом
Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Бобина О. О., Алешина С. В., Эргешов А. Э. 12
- Психологические особенности впервые выявленных больных туберкулезом легких в аспекте оказания психотерапевтической помощи в период стационарного лечения
Золотова Н. В., Баранова Г. В., Стрельцов В. В., Харитонов Н. Ю., Багдасарян Т. Р. 18
- Возможность бактерицидного действия СВЧ на штаммы *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium tuberculosis*
Ихлов Б. Л., Шурыгин А. А., Дробкова В. А. 25

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Случай гистиоцитоза у пациента с подозрением на туберкулез легких
Карнаушкина М. А., Буренчев Д. В., Струтынская А. Д. 28
- Случай сочетания рака легкого и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких
Плотников В. П., Перминова И. В., Черных Е. Е., Лаптев С. П. 35

ОБЗОР

- Внеклеточные микровезикулярные частицы в патогенезе туберкулеза
Петренко А. Е., Шварц Я. Ш., Белогородцев С. Н. 41

МАТЕРИАЛЫ

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза и инфекционных заболеваний» 28-30 ноября 2018 г., Москва

- Мутации микобактерии туберкулеза, обуславливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду, у пациентов с разным ВИЧ-статусом
Веселова Е. И., Панова А. Е., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г. 52
- Результаты совершенствования диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия)
Винокурова М. Н., Петрова О. Д., Кондаков С. Н., Нравченко А. Ф. 53
- Обнаружение очагов неблагополучия по туберкулезу с высоким риском заболевания детей на территории с использованием компьютерной программы
Голованова М. Н., Беликова Е. В., Челнокова О. Г., Ефремов И. А., Романова Ж. В., Аверьянова Н. Г. 55
- Торакопластика в лечении деструктивного туберкулеза легких
Иванов А. В., Малов А. А., Кичигин В. А., Кичигина О. В. 56

Диагностика туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии

Карпина Н. Л., Гордеева О. М., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Шабалина И. Ю., Ловачева О. В. 57

Особенности проявления дерматозов у больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Митрушкина В. И. 59

Опыт оказания противотуберкулезной помощи в психоневрологических учреждениях Армении

Николаян Л. Т., Арутюнян Т. М. 60

Состояние диагностики туберкулеза центральной нервной системы

Примкулова М. В., Копылова И. Ф. 61

Лечение туберкулеза у пациентов с полиморбидным фоном

Пустовой Ю. Г., Баранова В. В., Роенно Г. Н., Александрова О. В. 62

Клинико-диагностические аспекты пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Пьянзова Т. В., Лабутина А. В., Астудина О. И., Христенко О. Ю. 63

Абдоминальный туберкулез: экстренная хирургическая помощь при острой кишечной непроходимости

Решетников М. Н., Плоткин Д. В., Синицын М. В., Абу Аркуб Т. И. 64

Генетический полиморфизм и лекарственная резистентность *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом разного возраста, проживающих на территории Саратовской области

Салина Т. Ю., Морозова Т. И. 66

Генитальный туберкулез и вспомогательные репродуктивные технологии

Соцкий П. О., Соцкая О. Л., Сафарян М. Д. 67

Изучение способности микобактерий туберкулеза к размножению в альвеолярных макрофагах пациентов, прошедших курс противотуберкулезной терапии

Уфимцева Е. Г., Еремеева Н. И., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н. 68

Хроническая табачная интоксикация как фактор снижения концентрации антибиотиков при лечении туберкулеза легких и внебольничной пневмонии

Шпрыков А. С., Сулягина Д. А. 70

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

1
2019

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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 Phthiology, 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 Phthiology, 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 Phthiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

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

ORIGINAL ARTICLES

Extrapulmonary tuberculosis services in Siberia and the Far East <i>Kulchanevya E.V.</i>	7
Changes in the markers of carbohydrate metabolism during anti-tuberculosis therapy in tuberculosis patients with concurrent diabetes <i>Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Bobina O.O., Aleshina S.V., Ergeshov A.E.</i>	12
Specific psychological features of new pulmonary tuberculosis patients in the context of psychotherapeutic care during in-patient treatment <i>Zolotova N.V., Baranova G.V., Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R.</i>	18
Potential bactericidal action of UHF on the strains of <i>Mycobacterium avium</i> and <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Ikhlov B. L., Shurygin A. A., Drobkova V. A.</i>	25

CLINICAL CASE

A case of histiocytosis in the patient suspected to have pulmonary tuberculosis <i>Karnaushkina M.A., Burenchev D.V., Strutynskaya A.D.</i>	28
A case of concurrent lung cancer and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis <i>Plotnikov V.P., Perminova I.V., Chernykh E.E., Laptev S.P.</i>	35

REVIEW

Extracellular microvesicular particles in the pathogenesis of tuberculosis <i>Petrenko S. E., Shvarts Ya. Sh., Belogorodtsev S. N.</i>	41
---	----

MATERIALS

of all-russian scientific practical conference with international participation on topical issues of tuberculosis and infectious diseases, november 28-30, 2018, Moscow

Mutations of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> causing resistance to rifampicin and isoniazid in the patients with different HIV status <i>Veselova E. I., Panova A. E., Kaminskiy G. D., Samoylova A. G.</i>	52
Results of improvement of diagnostics and treatment of multiple drug resistant tuberculosis in the the Republic of Sakha (Yakutia) <i>Vinokurova M. K., Petrova O. D., Kondakov S. N., Kravchenko A. F.</i>	53
Special software for detection of nidi with unfavorable tb situation and high risk for children to be infected with tuberculosis in the region <i>Golovanova M. N., Belikova E. V., Chelnokova O. G., Efremov I. A., Romanova Zh. V., Averianova N. G.</i>	55
Thoracoplasty in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis <i>Ivanov A. V., Malov A. A., Kichigin V. A., Kichigina O. V.</i>	56

Diagnostics of respiratory tuberculosis in those at the terminal stage of chronic kidney disease <i>Karpina N. L., Gordeeva O. M., Larionova E. E., Andrievskaya I. Yu., Shabalina I. Yu., Lovacheva O. V.</i>	57
Specific manifestations of dermatosis in the patients with TB/HIV co-infection <i>Mitrushkina V. I.</i>	59
Experience of anti-tuberculosis care in neuropsychiatric units of Armenia <i>Nikolayan L. T., Arutyunyan T. M.</i>	60
Diagnostics of tuberculosis of central nervous system <i>Primkulova M. V., Kopylova I. F.</i>	61
Treatment of tuberculosis in the patients with multiple co-morbidities <i>Pustovoy Yu. G., Baranova V. V., Roenko G. N., Aleksandrova O. V.</i>	62
Clinical and diagnostic aspects of pneumocystic pneumonia in the HIV infected patients <i>Pyanzova T. V., Labutina A. V., Astudina O. I., Khristenko O. Yu.</i>	63
Abdominal tuberculosis: emergency surgery in acute intestinal obstruction <i>Reshetnikov M. N., Plotkin D. V., Sinitsyn M. V., Abu Arkub T. I.</i>	64
Genetic polymorphism and drug resistance of <i>M. tuberculosis</i> isolated from tuberculosis patients of various age residing in Saratov region <i>Salina T. Yu., Morozova T. I.</i>	66
Genital tuberculosis and assisted reproductive technologies <i>Sotskiy P. O., Sotskaya O. L., Safaryan M. D.</i>	67
Investigation of ability of tuberculous mycobacteria to multiply in alveolar macrophages of the patients after the course of anti-tuberculosis treatment <i>Ufimtseva E. G., Ereemeeva N. I., Vakhrusheva D. V., Skornyakov S. N.</i>	68
Chronic intoxication with tobacco as a factor reducing concentration of antibiotics when treating pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia <i>Shprykov A. S., Sutyagina D. A.</i>	70



СЛУЖБА ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В СИБИРИ И НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ

Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

Внелегочный туберкулез (ВЛТ) – «неудобная» проблема для организаторов здравоохранения: скрининг не существует, диагностика сложна, бактериологическая верификация не превышает 46%, при этом доля пациентов с изолированными внелегочными локализациями среди больных туберкулезом невысока. На показатель заболеваемости ВЛТ существенно влияет действующая система диспансерного учета, предусматривающая регистрацию случаев туберкулеза по одной (ведущей) локализации, каковой, как правило, является туберкулез органов дыхания. При этом в обязанности специалистов по ВЛТ входит оказание лечебно-консультативной помощи по своему профилю всем больным туберкулезом.

Цель исследования: проанализировать кадровый состав специалистов по ВЛТ в Сибири и на Дальнем Востоке.

Материалы и методы. Проанализированы специально разработанные анкеты, заполненные противотуберкулезными диспансерами Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (СФО и ДФО), а также изучены статистические отчеты (форма 8) этих субъектов Российской Федерации.

Результаты. В 2017 г. заболело 550 человек изолированным ВЛТ. Ведущей локализацией (40,7%) с 2008 г. остается туберкулез костей и суставов, на втором месте – урогенитальный туберкулез (20,4%). В СФО и ДФО работает 94 специалиста по ВЛТ; 36,2% врачей имеют стаж более 30 лет. Доля фтизиоosteологов составляет 20,2%, урологов – 26,6%. Четверть специалистов (28,7%) имеют две специальности, одна из которых – «Фтизиатрия».

Явный переизбыток урологов обусловлен изменением эпидемической ситуации: с 2008 г. урогенитальный туберкулез уступил позиции костно-суставному. Инертность существующей системы здравоохранения не позволила быстро перепрофилировать койки и подготовить нужных специалистов.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, эпидемическая ситуация, кадровый состав специалистов

Для цитирования: Кульчавеня Е. В. Служба внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 7-11. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-7-11

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS SERVICES IN SIBERIA AND THE FAR EAST

E. V. KULCHAVENYA

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Extrapulmonary tuberculosis is an "awkward" issue of public health: it can't be screened for, it is difficult to diagnose, bacteriological verification does not exceed 46% while the part of patients with isolated extrapulmonary lesions remains low among other cases of tuberculosis. The existing system of dispensary follow-up provides a significant impact on extrapulmonary tuberculosis incidence since according to its requirements, one (major) site of the disease is to be notified, which is usually respiratory tuberculosis. And specialists treating extrapulmonary tuberculosis are responsible for consulting of all tuberculosis patients relevant to their specialization.

The objective of the study: to analyze the staff of specialists managing extrapulmonary tuberculosis patients in Siberia and the Far East.

Subjects and methods. Special questionnaires filled in by specialists from TB dispensaries from Siberian and Far Eastern Federal Districts were analyzed; statistic reports (Form 8) from these Russian regions were studied.

Results. In 2017, 550 people developed isolated extrapulmonary tuberculosis. Since 2008, bone and joint tuberculosis (40.7%) has been prevailing followed by urogenital tuberculosis (20.4%). 94 extrapulmonary tuberculosis specialists work in Siberian and Far Eastern Federal Districts, and 36.2% of them have been working for more than 30 years. Phthisioosteologists make 20.2% and urologists – 26.6%. Every fourth specialist (28.7%) specializes in two fields, one of them is phthisiology.

The excessive number of urologists can be explained by the changes in the epidemic situation: urogenital tuberculosis gave place to bone and joint tuberculosis. The existing health care system is rather inert and it could not change the profile of beds and train the relevant specialists in a prompt way.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, epidemic situation, personnel

For citations: Kulchanevya E.V. Extrapulmonary tuberculosis services in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 1, P. 7-11. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-7-11

Внелегочный туберкулез (ВЛТ) – «неудобная» проблема для организаторов здравоохранения: определения его в разных странах не совпадают, скрининг не существует, диагностика сложна, бактериологическая верификация не превышает 46%, для дифференциальной диагностики часто требуется дорогостоящее оборудование [10-13, 17, 18],

для лечения – сложные восстановительно-реконструктивные операции [14], при этом доля пациентов с изолированными внелегочными локализациями среди больных туберкулезом невысока. На показатель заболеваемости ВЛТ существенно влияет распространение ВИЧ-инфекции и, помимо коморбидности с вирусом иммунодефицита чело-

века, также действующая система диспансерного учета, предусматривающая регистрацию случаев туберкулеза по одной (ведущей) локализации, каковой, как правило, является туберкулез органов дыхания [1, 2, 4, 6, 8, 9, 15, 16]. Однако не следует забывать, что больные с сочетанными формами туберкулеза, учитываемые как больные туберкулезом легких, тоже нуждаются в лечебно-консультативной помощи специалистов по ВЛТ.

Основными факторами, оказывающими неблагоприятное влияние на выявление ВЛТ в РФ, остаются отсутствие настороженности у врачей общей лечебной сети и специалистов необходимого профиля в противотуберкулезной службе [7]. Показатели выявления ВЛТ характеризуют не только общую эпидемическую ситуацию в регионе, но и отражают качественный уровень организации диагностики и диспансерного наблюдения пациентов.

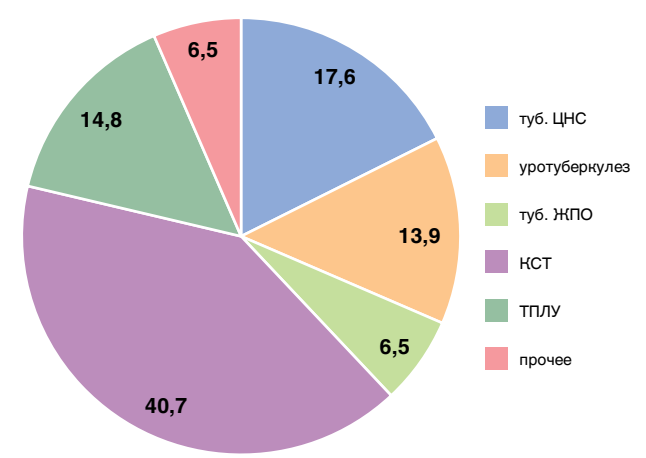
Цель исследования: проанализировать кадровый состав специалистов по ВЛТ в Сибири и на Дальнем Востоке.

Материалы и методы

Специально разработанные анкеты были разосланы в противотуберкулезные диспансеры Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (СФО и ДФО), входящие, в соответствии с указанием Росздрава РФ от 07.10.2003 г. № 1214-У/85 «Об оказании организационно-методической помощи субъектам Российской Федерации по вопросам предупреждения туберкулеза», в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России. Это республики Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Саха; Алтайский, Забайкальский, Красноярский, Камчатский, Приморский и Хабаровский края; Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская, Амурская, Магаданская, Сахалинская области, а также Еврейская автономная область и Чукотский автономный округ, всего 21 регион. Также изучены статистические отчеты (форма 8) этих субъектов Российской Федерации.

Результаты

Согласно статистическим отчетам диспансеров, в 2017 г. в СФО и ДФО заболело 550 человек изолированным ВЛТ. Ведущей локализацией (40,7%) был туберкулез костей и суставов, на втором месте – урогенитальный туберкулез (20,4%). Подробно структура представлена на рис. Всеми этими 550 больными занимались 94 врача (5,6 пациента на одного специалиста). Анализ кадрового состава представлен в табл. 1, из которой следует, что 36,2% врачей имеют стаж более 30 лет, в том числе 10,6% работают дольше 40 лет, то есть это лица предпенсионного и пенсионного возрастов. Приток молодых кадров составляет 19,2%, их стаж менее 10 лет. Анализируя структуру заболеваемости ВЛТ,



Примечание: туб. ЦНС – туберкулез центральной нервной системы; туб. МПО – туберкулез мочевых и мужских половых органов; туб. ЖПО – туберкулез женских половых органов; КСТ – костно-суставной туберкулез; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов

Рис. Структура внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке в 2017 г., n = 550

Fig. Structure of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and the Far East, 2017, n=550

логично предположить, что наиболее востребованными являются травматологи-ортопеды (в перечне специальностей отсутствует «остеолог», тем более «фтизиоостеолог»). Несмотря на это, доля фтизиоостеологов составляет всего 20,2% (19 человек), урологов же – 26,6% (25 человек). Явный переизбыток урологов обусловлен изменением эпидемической ситуации: с 2008 г. урогенитальный туберкулез уступил позиции костно-суставному [15]. Инертность существующей системы здравоохранения не позволила за прошедшие 10 лет перепрофилировать койки и подготовить нужных специалистов. Наиболее сложная ситуация складывается с неврологами, которых остро не хватает, поскольку на их долю приходится не только больные туберкулезом

Таблица 1. Стаж врачей-специалистов по внелегочному туберкулезу в СФО и ДФО

Table 1. Years of experience of extrapulmonary tuberculosis specialists in Siberian and Far Eastern Federal Districts

Стаж работы	Число специалистов, n = 94	
	абс.	%
Менее 12 мес.	1	1,1
1-5 лет	9	9,6
6-10 лет	8	8,5
11-20 лет	18	19,1
21-30 лет	24	25,5
31-40 лет	23	24,5
41-50 лет	10	10,6
Более 50 лет	1	1,1

центральной нервной системы, но и большие костно-суставным туберкулезом с неврологическим дефицитом.

Четверть (28,7%) врачей-специалистов по ВЛТ имеют две специальности, одна из которых – «Фтизиатрия» (табл. 2). Нагрузка на одного врача-специалиста по впервые выявленным больным и больным с рецидивом представлена в табл. 3. Кроме этого, каждый специалист занимается еще и контингентами из 2-й и 3-й групп диспансерного учета, а также направлением больных на медико-социальную экспертизу. Также в обязанности входит: у окулистов – осмотр больных туберкулезом, которым назначают этамбутол, у гинекологов – осмотр женщин, больных туберкулезом органов дыхания с любыми заболеваниями половой сферы. Самая высокая нагрузка у врачей-неврологов – 24,3 пациента на врача, у врачей-травматологов – 11,8 пациента на врача.

Почти половина врачей (46,8%) ведут амбулаторный прием больных ВЛТ, 30,9% – чередуют его с работой в стационаре, а 22,3% – работают только в стационаре.

Нельзя не согласиться с А. Ю. Мушкиным и др. [5], что проблема ВЛТ в Российской Федерации

в последние годы характеризуется несоответствием между аналитическими прогнозами («ожиданиями») и официальными показателями. Эти же авторы отмечают, что проблема отчасти связана с тем, что в некоторых регионах число специалистов, занимающихся ВЛТ, рассчитывается исходя из числа регистрируемых больных, а не численности населения. В результате активное выявление больных в группах риска и непосредственная работа с учреждениями общей лечебной сети становятся невозможными. В подавляющем большинстве регионов работа специалистов по ВЛТ свелась к обеспечению амбулаторного консультативного приема, который они ведут в качестве совместителей. При этом в приказе № 1224-Н Минздравсоцразвития РФ от февраля 2011 г. «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации» прописаны штаты амбулаторного звена внегочной службы исходя из численности населения региона. Ставки специалистов (травматологов-ортопедов, урологов, гинекологов и т. д.) предусмотрены из расчета 1 должность на 500-750 тыс. населения, что при расчете на регион с населением в 1 млн человек позволяет предусмотреть наличие как минимум 5-7 фактических лиц [5].

В СФО укомплектованность штатного расписания специалистами по ВЛТ составляет 51,9%, в ДФО – 475 (57,8%) [3]. Трудно рассчитывать, что при нехватке квалифицированных мобильных кадров будут осуществляться регулярные выезды на отдаленные территории для оказания консультативной, организационно-просветительной работы, как это было в прежние времена.

Заключение

Сложилась неоптимальная пропорция специалистов по ВЛТ; треть из них – пенсионного и предпенсионного возраста. Спектр необходимых специальностей достаточно широк, поскольку туберкулез может поражать все органы и системы человека, в обязанности таких специалистов входит не только лечение больных туберкулезом внегочных локализаций, но и оказание помощи больным туберкулезом органов дыхания при наличии у них неспецифических заболеваний других органов и систем. Следует избегать

Таблица 2. Специальности врачей по внегочному туберкулезу в СФО и ДФО
Table 2. Specializations of extrapulmonary tuberculosis doctors in Siberian and Far Eastern Federal Districts

Специальность	Число врачей, n = 94	
	абс.	%
Травматолог-ортопед	19	20,2
Уролог	25	26,6
Акушер-гинеколог	13	13,8
Фтизиатр	11	11,7
Офтальмолог	13	13,8
Оториноларинголог	4	4,2
Хирург	3	3,2
Невролог	3	3,2
Нейрохирург	1	1,1
Дерматовенеролог	1	1,1
Специалист по ультразвуковой диагностике	1	1,1
Дополнительно имеют специальность «Фтизиатрия»	27	28,7

Таблица 3. Число заболевших с изолированными формами внегочного туберкулеза и нагрузка на специалистов по внегочному туберкулезу в СФО и ДФО в 2017 г.
Table 3. The number of patients who developed isolated extrapulmonary tuberculosis and work load of extrapulmonary tuberculosis doctors in Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2017

Специальность	Число специалистов (абс.)	Число больных* (абс.)	Средняя нагрузка на 1 специалиста
Травматолог-ортопед	19	244	11,8
Уролог	25	76	3,0
Акушер-гинеколог	13	36	2,8
Невролог + нейрохирург	4	97	24,3

Примечание: * – только впервые выявленные больные и больные с рецидивом

сокращения ставок, так как специалисты по ВЛТ, как правило, владеют как минимум двумя специальностями, на подготовку такого врача уходят годы.

Благодарность

Автор выражает благодарность сотрудникам противотуберкулезных диспансеров республик Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Саха; Алтайского, Забайкальского, Красноярского, Камчатского, Приморского и Хабаровского краев; Иркутской,

Кемеровской, Новосибирской, Омской, Томской, Амурской, Магаданской, Сахалинской областей, а также Еврейской автономной области и Чукотского автономного округа за любезное согласие заполнить анкеты, а также сотрудникам ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ, руководителю научно-организационного сектора к.м.н. О. В. Ревякину и врачу-методисту О.П. Филиппову за помощь в сборе материала.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдылаева Г. М., Кожомкулов Д. К., Кожомкулов М. Д. Ситуация по внелегочному туберкулезу среди работников медицинских организаций и населения Кыргызской Республики // *Здравоохранение Кыргызстана*. – 2017. – № 1. – С. 3-6.
2. Кожомкулов Д. К., Муканбаев К. М., Кожомкулов М. Д. и др. Факторы задержки диагностики некоторых форм внелегочного туберкулеза // *Известия вузов Кыргызстана*. – 2017. – № 1. – С. 44-47.
3. Краснов В. А., Ревякина О. В., Филиппова О. П. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2018. – 95 с.
4. Кульчавеня Е. В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке // *Пробл. туб.* – 2008. – № 9. – С. 16-19.
5. Мушкин А. Ю., Белиловский Е. М., Першин А. А. Внелегочный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга // *Медицинский альянс*. – 2013. – № 1. – С. 80-85.
6. Николаева О. Д. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. – 2012. – Т. 3, № 10. – С. 75-78.
7. Пузырева Л. В., Мордык А. В. Эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Омской области за 10-летний период наблюдения (2003-2012) // *Медицина и образование в Сибири*. – 2013. – Т. 5. – С. 9-12.
8. Стрельцов Е. П., Аглымова Т. А., Нугманов Р. Т. и др. Внелегочный туберкулез. Трудности диагностики у иммунокомпрометированного лица // *Практическая медицина*. – 2017. – Т. 4, № 105. – С. 81-85.
9. Турица А. А., Поркулевич Н. И., Цыганкова Е. А. Внелегочный туберкулез у детей за 20-летний период наблюдения // *Вестник современной клинической медицины*. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 50-53.
10. Ando M., Mukai Y., Ushijima R. I., Shioyama Y., Umeki K., Okada F., Nureki S. I., Mimata H., Kadota J. I. Disseminated Mycobacterium tuberculosis infection masquerading as metastasis after heavy ion radiotherapy for prostate cancer // *Intern. Med.* – 2016. – Vol. 55, № 22. – P. 3387-3392.
11. Aziz E. M., Abdelhak K., Hassan F. M. Tuberculous prostatitis: mimicking a cancer // *Pan. Afr. Med. J.* – 2016. – Vol. 25. – P. 130. doi: 10.11604/pamj.2016.25.130.7577. eCollection 2016.
12. Cheng Y., Huang L., Zhang X., Ji Q., Shen W. Multiparametric magnetic resonance imaging characteristics of prostate tuberculosis // *Korean. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 846-852. doi: 10.3348/kjr.2015.16.4.846.
13. Culqui-Lévano D. R., Rodriguez-Valín E., Donado-Campos J. M. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 82-87. doi: 10.1016/j.eimc.2016.06.002.
14. Jamil B., Shakoor S., Hasan R. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S149. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.013.
15. Kulchavenya E., Zhukova I., Kholobin D. Spectrum of urogenital tuberculosis // *J. Infect. Chemother.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 880-883.
16. Li W. G., Zhao L., Zhao H. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis in Urumqi, China // *Transplant Proc.* – 2015. – Vol. 47, № 8. – P. 2456-2459. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.017.

REFERENCES

1. Abdylaeva G.M., Kozhomkulov D.K., Kozhomkulov M.D. Extrapulmonary tuberculosis among health care workers and the general population in the Kyrgyz Republic. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana*, 2017, no. 1, pp. 3-6. (In Russ.)
2. Kozhomkulov D.K., Mukanbaev K.M., Kozhomkulov M.D. et al. Factors delaying the diagnostics of some forms of extrapulmonary tuberculosis. *Izvestiya Vuzov Kyrgyzstana*, 2017, no. 1, pp. 44-47. (In Russ.)
3. Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filippova O.P. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, IPTS NGMU Publ., 2018, 95 p.
4. Kulchavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis control in Siberia and the Far East. *Probl. Tub.*, 2008, no. 9, pp. 16-19. (In Russ.)
5. Mushkin A.Yu., Belilovsky E.M., Pershin A.A. Extrapulmonary tuberculosis in the Russian Federation: comparison of official data and results of questionnaire screening. *Meditsinsky Alyans*, 2013, no. 1, pp. 80-85. (In Russ.)
6. Nikolaeva O.D. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. *Tuberkulez, Legochnye Bolezni, VICH-Infektsiya*, 2012, vol. 3, no. 10, pp. 75-78. (In Russ.)
7. Puzyreva L.V., Mordyk A.V. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Omsk Region over 10-year period of monitoring (2003-2012). *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2013, vol. 5, pp. 9-12. (In Russ.)
8. Streltsov E.P., Aglyamova T.A., Nugmanov R.T. et al. Extrapulmonary tuberculosis. Diagnostic difficulties in those with compromised immunity. *Prakticheskaya Meditsina*, 2017, vol. 4, no. 105, pp. 81-85. (In Russ.)
9. Turitsa A.A., Porkulevich N.I., Tsygankova E.A. Extrapulmonary tuberculosis in children over 20-year period of monitoring. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 50-53. (In Russ.)
10. Ando M., Mukai Y., Ushijima R.I., Shioyama Y., Umeki K., Okada F., Nureki S.I., Mimata H., Kadota J.I. Disseminated Mycobacterium tuberculosis infection masquerading as metastasis after heavy ion radiotherapy for prostate cancer. *Intern. Med.*, 2016, vol. 55, no. 22, pp. 3387-3392.
11. Aziz E.M., Abdelhak K., Hassan F.M. Tuberculous prostatitis: mimicking a cancer // *Pan. Afr. Med. J.*, 2016, vol. 25, pp. 130. doi: 10.11604/pamj.2016.25.130.7577. eCollection 2016.
12. Cheng Y., Huang L., Zhang X., Ji Q., Shen W. Multiparametric magnetic resonance imaging characteristics of prostate tuberculosis. *Korean. J. Radiol.*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 846-852. doi: 10.3348/kjr.2015.16.4.846.
13. Culqui-Lévano D.R., Rodriguez-Valín E., Donado-Campos J.M. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 2017, vol. 35, no. 2, pp. 82-87. doi: 10.1016/j.eimc.2016.06.002.
14. Jamil B., Shakoor S., Hasan R. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2016, vol. 5, suppl. 1, pp. S149. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.013.
15. Kulchavenya E., Zhukova I., Kholobin D. Spectrum of Urogenital Tuberculosis. *J. Infect. Chemother.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 880-883.
16. Li W.G., Zhao L., Zhao H. Epidemiology of HIV-Associated Tuberculosis in Urumqi, China. *Transplant Proc.*, 2015, vol. 47, no. 8, pp. 2456-2459. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.017.

17. Rais-Bahrami S., Nix J. W., Turkbey B., Pietryga J. A., Sanyal R., Thomas J. V., Gordetsky J. B. Clinical and multiparametric MRI signatures of granulomatous prostatitis // *Abdom. Radiol. (NY)*. 2017. – Vol. 25. doi: 10.1007/s00261-017-1080-0.
18. Shandiz M. S., Rad H. S., Ghafarian P., Karam M. B., Akbarzadeh A., Ay M. R. MR-guided attenuation map for prostate PET-MRI: an intensity and morphologic-based segmentation approach for generating a five-class attenuation map in pelvic region // *Ann. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 29-39. doi: 10.1007/s12149-016-1128-1.
17. Rais-Bahrami S., Nix J.W., Turkbey B., Pietryga J.A., Sanyal R., Thomas J.V., Gordetsky J.B. Clinical and multiparametric MRI signatures of granulomatous prostatitis. *Abdom. Radiol. (NY)*, 2017. vol. 25. doi: 10.1007/s00261-017-1080-0.
18. Shandiz M.S., Rad H.S., Ghafarian P., Karam M.B., Akbarzadeh A., Ay M.R. MR-guided attenuation map for prostate PET-MRI: an intensity and morphologic-based segmentation approach for generating a five-class attenuation map in pelvic region. *Ann. Nucl. Med.*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 29-39. doi: 10.1007/s12149-016-1128-1.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-89, 8 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Поступила 02.06.2018

FOR CORRESPONDENCE:

Ekaterina V. Kulchavenya

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head Researcher.
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-89; +7 (383) 203-86-75.
Email: urotub@yandex.ru

Submitted as of 02.06.2018



ДИНАМИКА МАРКЕРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}, О. О. БОБИНА¹, С. В. АЛЕШИНА¹, А. Э. ЭРГЕШОВ¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, РФ

²Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова, г. Москва, РФ

Цель исследования: изучение маркеров углеводного обмена у больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом (СД) в процессе лечения туберкулеза.

Материал и методы. Обследовано 156 больных туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы. В первую группу включено 69 (44,2%) больных туберкулезом легких в сочетании с СД 1-го типа (СД1). Вторую группу составили 87 (55,8%) больных туберкулезом легких в сочетании с СД 2-го типа (СД2).

Результаты. Нарушения углеводного обмена до начала противотуберкулезного лечения у больных СД1 были более выражены: статистически значимый более высокий уровень гликированного гемоглобина и показателя интенсивности глюкозурии в дневное время (в интервале 8-14 ч). Анализ динамических изменений маркеров углеводного обмена показал, что в условиях эффективного лечения они обнаруживали тенденцию к постепенному улучшению, при неэффективном лечении отмечалось нарастание нарушения углеводного обмена.

Заключение. Туберкулезный процесс усугублял тяжесть течения СД, особенно СД1, снижая эффективность сахароснижающей терапии. Большой процент терапевтических неудач среди пациентов с СД1, по-видимому, был связан с негативным влиянием плохо компенсируемого СД.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, углеводный обмен, гликированный гемоглобин

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Бобина О. О., Аleshina С. В., Эргешов А. Э. Динамика маркеров углеводного обмена на фоне противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 12-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-12-17

CHANGES IN THE MARKERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DURING ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT DIABETES

R. YU. ABDULLAEV¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,2}, O. O. BOBINA¹, S. V. ALESHINA¹, A. E. ERGESHOV¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The objective of the study: to study markers of carbohydrate metabolism in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes during treatment of tuberculosis.

Subjects and methods. 156 pulmonary tuberculosis patients, divided into 2 groups, were examined. Group 1 included 69 (44.2%) pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 diabetes. Group 2 included 87 (55.8%) pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 2 diabetes.

Results. Prior to the start of anti-tuberculosis treatment, disorders of carbohydrate metabolism in type 1 diabetes patients were more expressed: there were the statistically significant higher level of glycated hemoglobin and glucosuria severity during the daytime (within 8-14 hour interval). Analysis of changes in carbohydrate metabolism markers showed that there was a gradual trend for their improvement if the treatment was effective and should treatment be failing, the disorders of carbohydrate metabolism were deteriorating.

Conclusion. Tuberculosis deteriorated the severity of diabetes, especially of type 1, compromising the efficacy of antihyperglycemic therapy. A significant part of treatment failures among type 1 diabetes patients was potentially associated with the negative impact of poorly compensated diabetes.

Key words: tuberculosis, diabetes, carbohydrate metabolism, glycated hemoglobin

For citations: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Bobina O.O., Aleshina S.V., Ergeshov A.E. Changes in the markers of carbohydrate metabolism during anti-tuberculosis therapy in tuberculosis patients with concurrent diabetes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 1, P. 12-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-12-17

У больных сахарным диабетом (СД) туберкулез выявляется в 3-14 раз чаще, чем у остального населения [1, 3, 6, 7]. Особенно подвержены заболеванию туберкулезом лица с тяжелым декомпенсированным диабетом и его осложнениями [1, 5]. Известно, что СД приводит к глубоким нарушениям углеводного, белкового и жирового обмена, способ-

ствуя развитию различных осложнений, которые ухудшают переносимость противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [2, 3]. Ключевую роль играет нарушение углеводного обмена, поскольку, являясь базовой патологией, оно оказывает существенное влияние на все аспекты жизнедеятельности организма. Гипергликемия запускает

целый ряд патологических процессов, начиная с оксидативного стресса и приводя далее к развитию хронических васкулитов, прогрессированию атерогенеза, нарушению кровоснабжения органов и тканей, развитию микро- и макроангиопатий, формированию гиперкоагуляционного синдрома и т. д. [1, 4].

Цель исследования: изучение углеводного обмена у больных туберкулезом легких с сочетанным СД в процессе лечения туберкулеза.

Материалы и методы

Обследовано 156 больных туберкулезом легких с сопутствующим СД в возрасте 18 лет и старше. СД 1-го типа имел место у 69 (44,2%) пациентов (группа СД1), СД 2-го типа был выявлен у 87 (55,8%) больных (группа СД2). В исследование включены все пациенты, поступившие в клинику в 2013-2016 гг.

Анализ клинических характеристик больных показал, что по половому составу группы не различались (табл. 1). В обеих группах преобладали мужчины (группы СД1 – 52,2%; СД2 – 57,4%). Различия выявлены в возрастном составе групп. У больных группы СД1 возраст до 40 лет был у 61/69 (88,4%). В группе СД2 пациентов 40 лет и старше было 80/87 (91,9%). Туберкулез легких выявлен впервые в группе СД1 в 31,9% и в группе СД2 в 36,8% случаев. Большинство в группах с СД1 и СД2 составили ранее леченные больные (соответственно 65,2 и 56,3%). Рецидив туберку-

леза в обеих группах диагностировали у небольшого числа пациентов. По формам туберкулеза легких сравниваемые группы достоверно не различались. Инфильтративный туберкулез легких у больных СД1 диагностировали в 30,4%, в группе СД2 – в 29,9% случаев. Туберкулемы легких наблюдались в 32 и 26,4% случаев соответственно, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – в 27,5 и 28,7% случаев (табл. 1). Деструктивные изменения наблюдали у большинства пациентов обследованных групп (88,4 и 88,5% соответственно). Результаты микробиологических исследований показали, что в обеих группах большинством больных являлись бактериовыделителями. Бактериовыделение по методу посева в группе больных СД1 наблюдалось в 56,5% случаев, а в группе СД2 – в 72,4% случаев. В обеих группах среди бактериовыделителей больные с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя составили 63,1 и 58,8% соответственно.

Состояние углеводного обмена у больных контролировали по содержанию глюкозы крови (гликемический профиль), по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови и глюкозурии в порционной моче (глюкозурический профиль). Исследование маркеров нарушения углеводного обмена проводили при поступлении больных в стационар. Динамическое исследование нарушений углеводного обмена выполняли по показателям гликемии натощак и гликированного гемоглобина (ежемесячно в течение 6 мес.). Также изучали показатели

Таблица 1. Клиническая характеристика больных туберкулезом легких, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of the pulmonary tuberculosis patients included into the study

Показатель	Группы больных			
	СД1		СД2	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Всего	69	44,2	87	55,8
Пол:				
мужской	36	52,2	50	57,4
женский	33	47,8	37	42,6
Характер туберкулеза:				
впервые выявленный	22	31,9	32	36,8
ранее леченный	45	65,2	49	56,5
рецидив	2	2,9	6	6,9
Формы туберкулеза легких:				
очаговая	0	0	4	4,6
инфильтративная	21	30,4	26	29,9
туберкулема	22	32,0	23	26,4
диссеминированная	2	2,9	2	2,3
кавернозная	3	4,3	1	1,2
фиброзно-кавернозная	19	27,5	25	28,7
казеозная пневмония	2	2,9	4	4,6
цирротическая	0	0	2	2,3
Бактериовыделение	39	56,5	63	72,4
Распад в легочной ткани	61	88,4	77	88,5

глюкозурии в порционной моче до начала и через 4 мес. лечения.

Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкоксидазным методом с наборами «Импакт» (РФ), НвА_{1с} – с наборами “Drew Scientific” на анализаторе DS5 (Германия).

Всем больным проведено комплексное лечение туберкулеза. Применяли режимы химиотерапии с учетом спектра лекарственной устойчивости возбудителя и переносимости пациентом противотуберкулезных препаратов. После получения уточняющих данных о лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза выполняли коррекцию режима химиотерапии. Кроме того, всем больным, независимо от типа СД, на стационарном этапе проводили инсулинотерапию. Коррекцию углеводного обмена проводили регулярно с учетом колебаний гипергликемии.

Статистическая обработка результатов проведенного исследования реализована с помощью пакета программ Excel и BIOSTAT. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ результатов исследования маркеров нарушения углеводного обмена при поступлении боль-

ных в клинику показал, что достоверных различий по уровню глюкозы крови (по показателю гликемического профиля) между сравниваемыми группами не наблюдалось (табл. 2). Различия выявлялись в показателях НвА_{1с} и интенсивности глюкозурии в дневное время (в интервале 8-14 ч), которые у пациентов с СД1 оказались статистически значимо выше, чем у больных СД2. Эти данные свидетельствовали о том, что лекарственная компенсация углеводного обмена до начала противотуберкулезного лечения была более успешной у больных с сопутствующим СД2.

Динамические исследования на протяжении первых 6 мес. комплексного лечения были проведены у 126 пациентов: 57 с сопутствующим СД1 и 69 – с СД2. Анализ динамики показателей у пациентов с обоими типами СД проводили отдельно в случаях эффективного и неэффективного лечения. В группе СД1 лечение оказалось эффективным у 46/57 (80,7%), а в группе СД2 – у 61/69 (88,4%). Лечение рассматривали как эффективное при наличии положительной клинико-рентгенологической динамики в виде исчезновения проявлений специфической интоксикации, нормализации общего анализа крови, прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтративных изменений в легких, заживления или существенного уменьшения в размерах полостей распада. Лечение считали неэффективным при сохранении бактериовыделения, минимальной рентгенологической динамики в виде рассасывания инфильтративных изменений, сохранении полостей распада.

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, при поступлении в клинику (М ± m)

Table 2. Rates of carbohydrate metabolism in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes when admitted to hospital (M ± m)

Показатели и единицы измерения		Норма	Группы	
			СД1	СД2
			1	2
Глюкоза крови, ммоль/л	9 ч Амплитуда	4,45 ± 0,1 3,3-5,6	10,8 ± 0,7* 3,4-19,2	9,4 ± 0,4* 3,4-20,4
	12 ч Амплитуда		11,7 ± 0,8 6,6-24,2	12,2 ± 0,7* 5,8-22,9
	17 ч Амплитуда		10,1 ± 0,7* 4,5-19,2	11,7 ± 0,7* 4,7-30,7
	21 ч Амплитуда		11,8 ± 1,2* 4,1-23,8	11,7 ± 0,7 5,1-24,1
Гликированный гемоглобин, % Амплитуда		≤ 5,7	8,3 ± 0,4* 3,8-13,9	6,5 ± 0,2* $p_{1-2} < 0,01$ 3,2-11,4
Глюкоза в моче, ммоль/л	8-14 ч Амплитуда	0 ± 0	88,0 ± 7,2* 0-111	46,5 ± 7,4* $p_{1-2} < 0,01$ 0-111
	14-20 ч Амплитуда		57,5 ± 10,8* 0-111	39,1 ± 7,6* 0-111
	20-2 ч Амплитуда		65,2 ± 10,3* 0-111	45,6 ± 7,9* 0-111
	2-8 ч Амплитуда		47,0 ± 10,0* 0-111	36,6 ± 7,2* 0-111

Примечание: * здесь, в табл. 3 и 4 – различия с нормой достоверны

Динамические изменения гликемии натощак на протяжении 6 мес. стационарного лечения при регулярном ее контроле и соответствующей коррекции представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в случаях эффективной химиотерапии исходные значения гликемии натощак у пациентов с СД1 были значимо выше, чем при СД2. Показатели гликемии натощак у пациентов обеих групп в процессе эффективного лечения обнаруживали тенденцию к снижению. Однако при СД1 эта динамика была замедленной и неустойчивой и лишь через 6 мес. лечения уровень гликемии натощак существенно и значимо снизился по сравнению с исходными показателями. У пациентов с СД2 значимое и устойчивое снижение гликемии натощак выявилось уже через 2 мес. лечения и на всех сроках наблюдения этот показатель был статистически значимо ниже, чем у больных СД1.

При неэффективной химиотерапии исходный показатель гликемии натощак у пациентов с СД1 не отличался от такового при эффективном лечении, у пациентов с СД2 достоверно превышал показатель при эффективном лечении. В процессе лечения у пациентов с обоими типами СД происходило снижение утренней гипергликемии, приобретавшее устойчивый характер через 5 мес. лечения. На поздних сроках (5 и 6 мес. лечения) показатели гликемии натощак у пациентов с СД1 и СД2 не различались, а на последнем сроке определялись в тех

же пределах, что у пациентов с хорошим эффектом лечения.

HbA_{1c} у пациентов с эффективной химиотерапией при обоих типах СД практически не менялся на протяжении всего срока наблюдения, при этом на всех этапах у пациентов с СД1 он был достоверно выше, чем при СД2 (табл. 3). У пациентов с неэффективной химиотерапией исходные значения HbA_{1c} при СД1 были достоверно выше, чем у больных с эффективным лечением, и на всех сроках выше, чем при неэффективном лечении у больных СД2. Вместе с тем у последних HbA_{1c} на 4-6-м мес. лечения обнаруживал тенденцию к дальнейшему росту (табл. 3).

В табл. 4 представлены результаты определения суточной глюкозурии у больных сравниваемых групп. Исходные показатели глюкозурии у пациентов с эффективным и неэффективным лечением при обоих вариантах СД по существу не различались, но на протяжении всех суточных интервалов при СД1 в среднем были несколько выше, чем при СД2. Через 4 мес. картина менялась. У пациентов с хорошим эффектом лечения интенсивность глюкозурии резко сокращалась, особенно у пациентов с СД2, у которых в вечерние и ночные часы выделение глюкозы с мочой полностью прекращалось. Напротив, при неэффективном лечении у пациентов с СД1 высокий уровень глюкозурии оставался стабильным, а при СД2 уменьшался незначительно (табл. 4).

Таблица 3. Динамика показателей гликемии натощак и гликированного гемоглобина в процессе комплексной терапии с разной эффективностью у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД1 и СД2

Table 3. Changes in glycemia on an empty stomach and glycated hemoglobin during comprehensive therapy with various efficacy in pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 and 2 diabetes

№	Показатели и единицы измерения	Группы	Норма	Сроки лечения						
				до лечения	через 1 мес. лечения	через 2 мес. лечения	через 3 мес. лечения	через 4 мес. лечения	через 5 мес. лечения	через 6 мес. лечения
				а	б	в	г	д	е	ж
Эффективное лечение										
1	Глюкоза, натощак, ммоль/л	СД1	4,45 ± 0,1	10,8 ± 0,9*	9,7 ± 0,6*	9,8 ± 0,9*	8,6 ± 0,5* $p_{a-г} < 0,05$	9,8 ± 0,8*	9,3 ± 0,6*	7,6 ± 0,2* $p_{a,б,в,д,е,ж} < 0,05$
2		СД2		8,5 ± 0,5* $p_{1-2} < 0,05$	7,8 ± 0,4* $p_{1-2} < 0,05$	6,3 ± 0,3* $p_{a,б-г} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$	5,8 ± 0,2* $p_{a,б-г} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,01$	6,8 ± 0,5* $p_{a-д} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,01$	7,0 ± 0,5* $p_{г-е} < 0,01$	6,5 ± 0,2* $p_{a,б,г,ж} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,02$
3	Гликированный гемоглобин, %	СД1	≤ 5,7	7,50 ± 0,44*	7,3 ± 0,4*	7,7 ± 0,4*	8,4 ± 0,5*	8,7 ± 0,6*	8,1 ± 0,6*	7,5 ± 0,4*
4		СД2		6,6 ± 0,3* $p_{3-4} < 0,02$	6,2 ± 0,2* $p_{3-4} < 0,02$	6,3 ± 0,2* $p_{3-4} < 0,01$	6,3 ± 0,3* $p_{3-4} < 0,01$	6,1 ± 0,2* $p_{3-4} < 0,01$	5,7 ± 0,1* $p_{a,б,в-е} < 0,02$ $p_{3-4} < 0,01$	6,2 ± 0,2* $p_{3-4} < 0,02$
Неэффективное лечение										
5	Глюкоза, натощак, ммоль/л	СД1	4,45 ± 0,1	10,2 ± 0,7*	9,3 ± 0,9*	7,9 ± 0,7* $p_{a-в} < 0,05$	11,1 ± 0,4* $p_{в-г} < 0,01$	9,0 ± 0,1* $p_{г-д} < 0,01$	7,0 ± 0,2* $p_{a,б,г,д-е} < 0,01$	6,3 ± 0,4* $p_{a,б,г,д,ж} < 0,01$
6		СД2		11,2 ± 0,7*	8,7 ± 0,7* $p_{a-б} < 0,02$	7,1 ± 0,5* $p_{a-в} < 0,01$	7,4 ± 0,8* $p_{a-г} < 0,01$	10,2 ± 0,8* $p_{a,г,д} < 0,02$	6,5 ± 0,1* $p_{a,б,д-е} < 0,01$	6,9 ± 0,4* $p_{a,б,д,ж} < 0,01$
7	Гликированный гемоглобин, %	СД1	≤ 5,7	10,5 ± 0,7*	9,2 ± 0,9*	8,6 ± 0,8*	8,9 ± 1,0*	12,0 ± 0,9* $p_{a,г,д} < 0,05$	10,4 ± 1,0*	9,9 ± 0,8*
8		СД2		6,7 ± 0,7* $p_{7-8} < 0,01$	6,9 ± 0,8*	6,4 ± 0,9*	6,3 ± 0,6*	6,3 ± 0,5* $p_{7-8} < 0,01$	8,0 ± 0,4* $p_{г,д-е} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$	8,4 ± 0,7* $p_{г,д,ж} < 0,05$

Примечание: $p_{a,б,в-е}$ здесь и в табл. 4 – сравнение проводили попарно а-е, б-е, в-е

Таблица 4. Динамика показателей глюкозурии у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД при разной эффективности лечения

Table 4. Changes in glucosuria in pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 and 2 diabetes

№	Показатели и единицы измерения	Группы	Норма	Сравниваемые группы			
				эффективное лечение		неэффективное лечение	
				до лечения	через 4 мес. лечения	до лечения	через 4 мес. лечения
				а	б	в	г
1	Глюкоза, в моче 8-14 ч, ммоль/л	СД1	0 ± 0	86,0 ± 8,5*	57,1 ± 9,7* $p_{a-b} < 0,05$	91,2 ± 12,1*	82,0 ± 10,1* $p_{b-г} < 0,05$
2		СД2		47,5 ± 9,1*	8,2 ± 4,3* $p_{a-b} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$	56,4 ± 7,5*	36,0 ± 10,2* $p_{b-г} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
3	Глюкоза, в моче 14-20 ч, ммоль/л	СД1	0 ± 0	65,8 ± 11,9*	7,0 ± 2,9* $p_{a-b} < 0,01$	39,8 ± 10,5*	54,5 ± 12,0* $p_{b-г} < 0,05$
4		СД2		36,0 ± 8,9*	3,8 ± 1,0* $p_{a-b} < 0,01$	39,8 ± 7,6*	26,5 ± 7,2* $p_{3-4} < 0,05$
5	Глюкоза, 20-2 ч, ммоль/л	СД1	0 ± 0	66,2 ± 11,8*	41,4 ± 11,1*	56,3 ± 12,6*	54,5 ± 12,0*
6		СД2		49,6 ± 9,6*	0 ± 0 $p_{a-b} < 0,01$ $p_{5-6} < 0,01$	20,4 ± 4,2*	7,0 ± 3,1* $p_{b-г} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,01$
7	Глюкоза, 2-8 ч, ммоль/л	СД1	0 ± 0	43,1 ± 11,4*	14,0 ± 8,1* $p_{a-b} < 0,05$	56,5 ± 13,3*	45,3 ± 3,3* $p_{b-г} < 0,01$
8		СД2		38,4 ± 8,9*	0 ± 0 $p_{a-b} < 0,01$ $p_{7-8} < 0,01$	31,0 ± 14,2*	0 ± 0 $p_{b-г} < 0,01$ $p_{7-8} < 0,01$

Закключение

У больных туберкулезом лекарственная компенсация углеводного обмена до начала противотуберкулезного лечения была более успешной при СД2 по сравнению с СД1. Об этом свидетельствовали достоверно более низкие показатели уровня гликированного гемоглобина и интенсивности глюкозурии в дневное время (в интервале 8-14 ч) у больных СД2. Возможно, это следствие того, что заболеванию туберкулезом более подвержены лица с декомпенсированным СД [1, 5].

Анализ маркеров нарушений углеводного обмена в динамике показал, что при эффективном лечении

туберкулеза показатели углеводного обмена имеют тенденцию к постепенному улучшению, при неэффективном лечении отмечалось нарастание нарушений углеводного обмена.

Полученные данные позволяют заключить, что сам туберкулезный процесс (инфекционная интоксикация, наличие воспаления) усугублял тяжесть течения СД, снижая эффективность сахароснижающей терапии. Особенно отчетливо этот эффект выявлялся у больных СД1. С другой стороны, большей процент терапевтических неудач у пациентов с СД1, по-видимому, был связан с негативным влиянием плохо компенсируемого СД на заживление туберкулезного воспаления.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 5-10.

2. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Коняева О. О., Михайловский А. М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом // Врач. – 2017. – № 2. – С. 24-28.

3. Смурова Т. Ф., Ковалева С. И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига, 2007. – 317 с.

4. Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Диагностика и выбор метода лечения сахарного диабета 2 типа // Клиническая фармакология. – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 3-9.

5. Critchley J. A., Restrepo B. I., Ronacher K. et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of tuberculosis and diabetes. Part 1: Epidemiology and clinical management // Chest. – 2017. – Vol. 152. – P. 165-173.

REFERENCES

1. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Pathophysiological background of the negative effect of diabetes on the course of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 3, pp. 5-10. (In Russ.)

2. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Konyaeva O.O., Mikhaylovskiy A.M. Tuberculosis prevalence, symptoms and treatment efficacy in diabetes patients. *Vrach*, 2017, no. 2, pp. 24-28. (In Russ.)

3. Smurova T.F., Kovaleva S.I. *Tuberkulez i sakharny diabet*. [Tuberculosis and diabetes]. Moscow, Medkniga Publ., 2007, 317 p.

4. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Diagnostics and choice of treatment method for type 2 diabetes. *Klinicheskaya farmakologiya*. 2018, vol. 27, no. 2, pp. 3-9. (In Russ.)

5. Critchley J.A., Restrepo B.I., Ronacher K. et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of tuberculosis and diabetes. Part 1: Epidemiology and clinical management. *Chest*, 2017, vol. 152, pp. 165-173.

6. Jeon C. Y., Murray M. B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. e152.
7. Ronacher K., van Crevel R., Critchley J. A. et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes: Part 2: Underlying Biologic Mechanisms // Chest. – 2017. – Vol. 152, № 1. – P. 174-180. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.032
6. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.*, 2008, vol. 5, no. 7, pp. e152.
7. Ronacher K., van Crevel R., Critchley J.A. et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes: Part 2: Underlying Biologic Mechanisms. *Chest*, 2017, vol. 152, no. 1, pp. 174-180. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.032

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-71.

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник отдела патанатомии,
электронной микроскопии и биохимии,
заведующий лабораторией биохимии.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
E-mail: okriz@rambler.ru

Бобина Ольга Олеговна

врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения.
E-mail: olgakoniayeva@gmail.com

Алешина Светлана Васильевна

врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения.

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (499) 785-90-19.
E-mail: cniit@ctri.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-71.

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Department for Pathological Anatomy,
Electronic Microscopy and Biochemistry,
Head of Biochemical Laboratory.
Email: rizvan0403@yandex.ru

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.
Email: okriz@rambler.ru

Olga O. Bobina

Phthysiologist of the 3rd Therapy Department.
Email: olgakoniayeva@gmail.com

Svetlana V. Aleshina

Phthysiologist of the 3rd Therapy Department.

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (499) 785-90-19.
Email: cniit@ctri.ru

Поступила 30.06.2018

Submitted as of 30.06.2018



ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В АСПЕКТЕ ОКАЗАНИЯ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕРИОД СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ*

Н. В. ЗОЛотова, Г. В. БАРАНОВА, В. В. СТРЕЛЬЦОВ, Н. Ю. ХАРИТОНОВА, Т. Р. БАГДАСАРЯН

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва, РФ

Цель исследования: сравнительное изучение психологических особенностей пациентов, обращавшихся за психологической помощью в процессе противотуберкулезной терапии и не нуждавшихся в ней.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 78 впервые выявленных больных туберкулезом легких (средний возраст $31,3 \pm 10,6$ года), у которых при поступлении на стационарное лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» диагностированы нарушения психологического статуса различной степени выраженности. Основную группу исследования составили 33/78 (42,3%) пациента, которые на фоне противотуберкулезной химиотерапии обращались за психологической помощью. Без психологического сопровождения противотуберкулезной химиотерапии (группа сравнения) было 45/78 (57,7%) пациентов. Число пациентов в указанных группах достоверно не различалось ($\chi^2 = 1,846$; $p > 0,1$). В обеих группах достоверно преобладали женщины относительно мужчин: ОГ – 89,5% случаев ($\chi^2 = 18,944$; $p < 0,001$), ГС – 83,3% случаев ($\chi^2 = 18,68$; $p < 0,001$). Оценка психологического статуса проводилась при поступлении и по окончании противотуберкулезной химиотерапии в условиях стационара с использованием клинической шкалы самоотчета Symptom Check List (SCL-90-R). Кроме оценки актуального психологического статуса, изучали формы деструктивного реагирования, стили межличностного взаимодействия, качество жизни, уровень субъективного контроля в различных жизненных сферах, а также проводили оценку субъективного благополучия личности.

Результаты. Установлено, что пациенты основной группы достоверно отличались от пациентов группы сравнения особенностями психологического статуса (более высоким уровнем депрессивных расстройств, менее выраженными симптомами негативных аффективных состояний, подозрительности и негативизма по отношению к другим людям), более высоким уровнем интернальности в области неудач и семейных отношениях, меньшим объемом психологических ресурсов, необходимых для позитивного функционирования, а также коммуникативными и эмоциональными характеристиками личности. Показано, что запрос на психологическое сопровождение со стороны пациента определяется не только наличием актуального неблагополучия в психической сфере, но и его спецификой, а также личностными качествами пациента.

Ключевые слова: туберкулез легких, психологический статус, психологическая помощь, личностные особенности

Для цитирования: Золотова Н. В., Баранова Г. В., Стрельцов В. В., Харитонов Н. Ю., Багдасарян Т. Р. Психологические особенности впервые выявленных больных туберкулезом легких в аспекте оказания психотерапевтической помощи в период стационарного лечения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 18-24. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-18-24

SPECIFIC PSYCHOLOGICAL FEATURES OF NEW PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE CONTEXT OF PSYCHOTHERAPEUTIC CARE DURING IN-PATIENT TREATMENT

N. V. ZOLOTOVA, G. V. BARANOVA, V. V. STRELTSOV, N. YU. KHARITONOVA, T. R. BAGDASARYAN

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The objective of the study: to compare psychological features of the patients referring for psychological care during treatment of tuberculosis and of those who did not need it.

Subjects and methods. 78 new pulmonary tuberculosis patients (median age was 31.3 ± 10.6 years old) were included into the study; all of them were diagnosed with psychological disorders of various severity when admitted to Central Tuberculosis Research Institute for in-patient treatment. The main group included 33/78 (42.3%) patients who referred for psychological help during anti-tuberculosis chemotherapy. 45/78 (57.7%) patients didn't receive any psychological support during anti-tuberculosis chemotherapy (comparison group). There was no significant difference between the number of patients in those groups ($\chi^2 = 1.846$; $p > 0.1$). In both groups, women significantly prevailed over men. Women made 89.5% of cases in the main group ($\chi^2 = 18.944$; $p < 0.001$), and 83.3% of cases in the comparison group ($\chi^2 = 18.68$; $p < 0.001$). The psychological status was assessed by the admission and completion of chemotherapy in the hospital using the Symptom Check List (SCL-90-R). In addition to assessing the current psychological status, we studied the forms of destructive responses, interpersonal interaction styles, quality of life, level of subjective control in various life aspects, and also assessed subjective well-being of the individual.

Results. It was found out that the specific psychological features of the patients from the main group were significantly different from the ones of the comparison group (higher level of depressive disorders, less pronounced symptoms of negative affective states, suspicion and negativity towards other people); the difference also included a higher level of internality towards failures and family relations, lower psychological resources needed for positive functioning, and communication and emotional characteristics of the individual. It was demonstrated that patients referred for psychological support not only due to actual problems in the mental sphere, but also due to its specific features, as well as the patient's personal qualities.

Key words: pulmonary tuberculosis, psychological status, psychological care, personality traits

For citations: Zolotova N.V., Baranova G.V., Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R. Specific psychological features of new pulmonary tuberculosis patients in the context of psychotherapeutic care during in-patient treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 1, P. 18-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-18-24

* Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2016-0016 «Психологические аспекты приверженности к терапии у больных туберкулезом легких»

Сообщение диагноза туберкулеза является мощным психотравмирующим фактором, способствующим возникновению полиморфных ситуационно-личностных реакций и нарушению эмоционального состояния больных [6]. По существующим данным, более 80% пациентов с впервые выявленным туберкулезным процессом имеют выраженные невротические расстройства [8], которые развиваются на фоне экзистенциальной депрессии, истощения внутренних резервов личности, нарушения межличностных отношений [13]. Определены защитные психологические реакции, затрудняющие медицинскую и психологическую реабилитацию пациентов [5, 7, 8, 11]. Соответственно, специалисты обосновывают необходимость внедрения в лечебную практику психологического сопровождения противотуберкулезной терапии для стабилизации эмоционального состояния и увеличения психологических ресурсов пациента [2-4, 9, 10, 12]. В некоторых исследованиях предложены конкретные направления психологической помощи и проведена оценка ее эффективности [1, 6, 7].

Относительно оказания психологической поддержки фтизиатрическим пациентам 42,8% врачей высказывают мнение, что в ней нуждаются практически все больные туберкулезом. При этом среди самих пациентов испытывают необходимость в получении психологической помощи в связи с заболеванием менее половины (30,1%) больных и отрицают личную потребность в ней 59,1% респондентов [15]. Представляет практический интерес сравнительное изучение психологических особенностей пациентов указанных категорий, а также сопоставление приводимых данных о востребованности психологической помощи среди больных туберкулезом легких с частотой фактических случаев психологического сопровождения пациентов.

Цель исследования: сравнительное изучение психологических особенностей пациентов, обратившихся за психологической помощью в процессе противотуберкулезной терапии, и пациентов, не нуждавшихся в ней.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 78 впервые выявленных больных туберкулезом легких (средний возраст $31,3 \pm 10,6$ года), у которых при поступлении на стационарное лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» были диагностированы нарушения психологического статуса различной степени выраженности. Распределение пациентов по клиническим формам туберкулеза легких представлено в табл. 1. Все пациенты получали стандартную противотуберкулезную химиотерапию (ПХТ) согласно данным о лекарственной чувствительности возбудителя.

На фоне ПХТ 33/78 (42,3%) пациента обращались за психологической помощью, они составили основную группу (ОГ) исследования. Остальные

Таблица 1. Структура клинических форм туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов с нарушениями психологического статуса

Table 1. The structure of clinical forms of pulmonary tuberculosis in new patients with impaired psychological state

Клинические формы туберкулеза легких	Число пациентов, n = 78	
	абс.	%
Инфильтративная	48	61,5
Туберкулема	11	14,1
Очаговая	5	6,4
Диссеминированная	5	6,4
Фиброзно-кавернозная	4	5,1
Кавернозная	3	3,8
Казеозная пневмония	1	1,3
Цирротический туберкулез	1	1,3

45/78 (57,7%) пациентов составили группу сравнения (ГС), они не обращались за психологической помощью. В обеих группах статистически значимо преобладали женщины относительно мужчин: ОГ – 89,5% случаев ($\chi^2 = 18,94; p < 0,001$), ГС – 83,3% случаев ($\chi^2 = 18,68; p < 0,001$).

Оценку психологического статуса проводили при поступлении и по окончании ПХТ в условиях стационара. Использовали клиническую шкалу самоотчета Symptom Check List (SCL-90-R), которая широко используется в различных областях клинической практики для определения уровня актуального неблагополучия в психической сфере. Данная шкала относится к числу стандартизированных методик, обладает высокой диагностической чувствительностью и позволяет посредством построения индивидуальных профилей текущего состояния определить психопатологический статус обследуемого. В отечественных исследованиях доказана валидность методики к признакам развития неблагоприятных психических состояний. Установленные фиксированные нормы для различных групп испытуемых позволяют диагностировать наличие симптомов обсессивно-компульсивных, депрессивных, тревожных, фобических, соматизированных, психотических расстройств, а также признаки негативных аффективных состояний и межличностной сензитивности [14]. Наличие нарушений психологического статуса диагностировали в случаях, когда обобщенный индекс тяжести дистресса (GSI), отражающий общую выраженность психологического неблагополучия, превышал установленные нормативные значения ($GSI > 0,64$).

Кроме оценки актуального психологического статуса, с помощью шкалы Symptom Check List изучали формы деструктивного реагирования (опросник агрессии А. Басса и А. Дарки), стили межличностного взаимодействия (опросник Т. Лири), качество жизни (опросник качества жизни SF-36), уровень субъективного контроля в различных жизненных сферах (опросник уровня субъективного контроля),

а также проводили оценку субъективного благополучия личности (методика ORS).

В статистическом анализе полученных данных использовали критерий t Стьюдента, коэффициент корреляции r Пирсона, а также методы анализа номинативных данных (точный критерий Фишера, χ^2 Пирсона). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительные данные, отражающие частоту выявления отдельных форм психологического неблагополучия, а также выраженность отдельных нарушений у пациентов ОГ и ГС при поступлении, представлены в табл. 2-3.

Таблица 2. Частота выявления различных форм психологического неблагополучия в ОГ и ГС

Table 2. The frequency of detection of various forms of psychological distress in the main and comparison groups

Формы психологического неблагополучия по шкале SCL-90-R	ОГ (n = 33)		ГС (n = 45)	
	абс.	%	абс.	%
Соматизация	22	66,7*	40	88,9*
Обсессивно-компульсивные расстройства	26	78,8	37	82,2
Межличностная сензитивность	21	63,6	25	55,6
Депрессия	30	90,9	39	86,7
Тревожность	26	78,8	40	88,9
Агрессивность и враждебность	15	45,5	26	57,8
Фобические расстройства	21	63,6	31	68,9
Параноидное мышление	21	63,6	30	66,7
Психотизм	20	60,6	27	60,0
Обобщенный индекс интенсивности психологического дистресса (PSDI)	27	81,8	31	68,9

Примечание: здесь и далее статистическая значимость различий между ОГ и ГС обозначена * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$

Самооценка личностного благополучия в ОГ составляла 4,6 балла, в ГС – 5,9 балла из 10 максимальных ($p < 0,05$). Показатель качества жизни по шкале «Психическое здоровье» в ОГ – 39,8 балла, в ГС – 52,1 балла из 100 максимальных ($p < 0,05$).

Сравнительные данные, отражающие индивидуально-типологические особенности пациентов, представлены в табл. 4-5.

В результате корреляционного анализа показателя тяжести дистресса (GSI) с индивидуально-типологическими характеристиками в ОГ обнаружена значимая взаимосвязь показателя GSI со следующими шкалами качества жизни: «Психическое здоровье» ($r = -0,394$; $p < 0,05$), «Жизненная активность» ($r = -0,524$), «Общее состояние здоровья» ($r = -0,464$), «Социальное функционирование» ($r = -0,462$; $p < 0,01$), а также с высоким полюсом личностного фактора М ($r = 0,449$; $p < 0,05$). В груп-

Таблица 3. Выраженность психологического неблагополучия у пациентов ОГ и ГС при поступлении (средние значения)

Table 3. The severity of psychological distress in patients of the main and comparison groups by the admission (median values)

Формы психологического неблагополучия по шкале SCL-90-R	ОГ (n = 33)	ГС (n = 45)
Соматизация	0,92	1,15
Обсессивно-компульсивные расстройства	1,21	1,20
Межличностная сензитивность	1,12	1,15
Депрессия	1,38*	1,14*
Тревожность	1,22	1,08
Агрессивность и враждебность	0,70*	1,00*
Фобические расстройства	0,54	0,64
Параноидное мышление	0,68*	0,97*
Психотизм	0,62	0,66
Обобщенный индекс тяжести дистресса (GSI)	1,00	1,02
Обобщенный индекс интенсивности психологического дистресса (PSDI)	1,75	1,65

Таблица 4. Распределение оценок по факторам личностного опросника Р. Кеттелла в ОГ и ГС (%)

Table 4. Distribution of scores as per Cettell's Sixteen Personality Factor Questionnaire in the main and comparison groups (%)

Факторы	ОГ (n = 33)	ГС (n = 45)
Низкий полюс фактора I «Жесткость»	20,0**	56,3**
Низкий полюс фактора F «Эмоциональная сдержанность»	50,0*	28,1*
Низкий полюс фактора L «Доверчивость»	33,3*	15,6*
Высокий полюс фактора L «Подозрительность»	20,0*	43,8*
Высокий полюс фактора М «Мечтательность»	40,0*	12,5*

Таблица 5. Психологические характеристики пациентов ОГ и ГС (средние значения)

Table 5. Psychological characteristics of patients from the main and comparison groups (median values)

Характеристики	ОГ (n = 33)	ГС (n = 45)
Интернальность в области неудач	5,2*	4,0*
Интернальность в семейных отношениях	5,8*	4,7*
Независимо доминирующий стиль	3,3*	4,6*

пе сравнения зафиксирована отрицательная корреляция показателя GSI со шкалой «Психическое здоровье» ($r = -0,349$; $p < 0,05$).

Результаты динамического исследования психологического статуса у пациентов ОГ и ГС представлены в табл. 6.

Сравнительный анализ показателей психологического статуса у пациентов ОГ и ГС при поступлении на стационарное лечение (табл. 2) позволил установить отсутствие достоверных различий по частоте выявления отдельных нарушений между указанными группами. Таким образом, картина пси-

хологического неблагополучия была сходной в ОГ и ГС. У большинства пациентов выявлялись:

- высокая фоновая тревожность, которая сопровождалась нервозностью, напряжением, тремором, а также приступами паники и чувством ужаса (шкала «Тревожность»);
- симптомы дисфории, связанной с нарушением базовой системы ценностей и жизненных смыслов, снижение жизненного тонуса и интереса к окружающему миру (шкала «Депрессия»);
- переживания, обусловленные навязчивыми мыслями и побуждениями (шкала «Обсессивно-компульсивные расстройства»);
- иррациональные и неадекватные реакции страха на определенные ситуации, которые обуславливают избегающее поведение («Фобические расстройства»);
- подозрительность и негативизм по отношению к другим людям (шкала «Параноидное мышление»);
- неприятные или болевые ощущения, фиксированные в различных системах организма (шкала «Соматизация») (табл. 2).

Необходимо заметить, что данные по шкале «Соматизация» отражают не столько клинические проявления туберкулезного процесса, сколько разнообразные телесные дисфункции функционального характера (ком в горле, головные боли, приступы жара или озноба, общий мышечный дискомфорт и т. п.). Наличие подобных жалоб регистрировали достоверно чаще у пациентов ГС по сравнению с ОГ. Следовательно, у пациентов, не обращавшихся за психологической помощью к специалисту, неблагополучие в психической сфере чаще сопровождалось различными его соматическими эквивалентами. Подобный факт можно объяснить наличием среди пациентов ГС психологических защитных механизмов отрицания и вытеснения, которые обеспечивают

снижение уровня осознания наличия негативных эмоций и способствуют их трансформации в соматическую сферу.

При сходной картине нарушений среди пациентов ОГ достоверно более высоким был уровень депрессивных расстройств (табл. 3). В свою очередь пациенты ГС отличались более выраженными симптомами негативных аффективных состояний (шкала «Агрессивность и враждебность»), а также подозрительностью и негативизмом по отношению к другим людям (шкала «Параноидное мышление»).

Достоверное различие по шкале «Психическое здоровье» свидетельствует о более низком уровне положительных эмоций среди пациентов ОГ, что подтверждается результатом сравнительного анализа данных самооценки собственного личностного благополучия. Так, обращавшиеся за психологической помощью, по сравнению с остальными пациентами, менее позитивны в отношении к себе, менее удовлетворены собственной жизнью. Таким образом, у пациентов основной группы меньше психологических ресурсов, необходимых для позитивного функционирования.

Наличие достоверной корреляционной связи между показателем тяжести дистресса (GSI) и шкалой «Психическое здоровье» в ОГ и ГС следует рассматривать в качестве дополнительного доказательства эмпирической валидности методики Symptom Check List-90. Большее количество выявленных в ОГ корреляционных связей между показателем GSI и психологическими параметрами по сравнению с ГС свидетельствует, что нарушения психологического статуса у пациентов с потребностью в получении психологической помощи имеют более сложный характер, взаимосвязаны с некоторыми личностными особенностями и качеством жизни пациента.

Таблица 6. Динамика психологического статуса у пациентов ОГ и ГС (средние значения)

Table 6. Changes in psychological characteristics of patients from the main and comparison groups (median values)

Формы психологического неблагополучия по шкале SCL-90-R	ОГ (n = 33)		ГС (n = 45)	
	первичная оценка	динамическая оценка	первичная оценка	динамическая оценка
Соматизация	0,92*	0,62*	1,15	1,12
Обсессивно-компульсивные расстройства	1,21	0,94	1,20	1,18
Межличностная сензитивность	1,12	0,98	1,15	1,01
Депрессия	1,38**	0,77**	1,14	1,00
Тревожность	1,22**	0,54**	1,08	1,04
Агрессивность и враждебность	0,70*	0,46*	1,00	0,81
Фобические расстройства	0,54	0,48	0,64	0,65
Параноидное мышление	0,68	0,55	0,97	0,77
Психотизм	0,62**	0,33**	0,66	0,69
Обобщенный индекс тяжести дистресса (GSI)	1,00**	0,64**	1,02	0,94
Обобщенный индекс интенсивности психологического дистресса (PSDI)	1,75***	1,38***	1,65	1,57

Примечание: статистическая значимость между данными первичного и динамического исследования в ОГ и ГС обозначена * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

В ходе сравнительного анализа индивидуально-типологических особенностей пациентов установлены некоторые достоверные отличия в коммуникативных и эмоциональных характеристиках личности, интернальности (осознанности и ответственности) в различных жизненных сферах, стиле межличностного взаимодействия.

Так, оценки у низкого полюса фактора F, свидетельствующие о склонности к озабоченности, беспокойству о будущем, а также об эмоциональной сдержанности в социальных контактах регистрировали у 50% пациентов ОГ и у 28,1% пациентов ГС, обращавшихся за психологической помощью ($p < 0,05$) (табл. 4). Направленностью на свой внутренний мир, широкими интеллектуальными интересами, развитым воображением с интенсивным проживанием идей и чувств (высокий полюс фактора M «Мечтательность») отличались 40,0% пациентов ОГ (ГС – 12,5% пациентов; $p < 0,05$). В отношениях с окружающими пациенты, получавшие психологическую помощь, проявляли открытость, доверие и уступчивость (низкий полюс фактора L «Доверчивость») – 33,3% случаев (ГС – 15,6% случаев; $p < 0,05$).

Более половины пациентов, не обращавшихся за психологической помощью, характеризовались качествами, способствующими преодолению стресса: рациональностью, практическим подходом к различным жизненным ситуациям, самоуверенностью (низкий полюс фактора I «Жесткость» – 56,3% случаев (ОГ – 20,0% случаев; $p < 0,05$)). Вместе с тем у пациентов ГС выявлялась склонность относиться к окружающим с предубеждением, критичностью и недоверием (высокий полюс фактора L «Подозрительность») – 43,8% случаев (ОГ – 20,0% случаев; $p < 0,05$). В социальном поведении у пациентов ГС, по сравнению с ОГ, обнаруживалось более выраженное стремление к доминированию и автономности (независимо доминирующий стиль взаимодействия) (табл. 5).

Более высокая интернальность в области неудач, выявленная среди пациентов ОГ, свидетельствует о том, что пациенты указанной группы обладают более развитым, по сравнению с пациентами ГС, субъективным контролем по отношению к отрицательным событиям, происходящим в их жизни, а также ощущают личную ответственность за их возникновение и разрешение (табл. 5). В семейной жизни пациенты ОГ также в большей мере осознают связь между собственными поступками и возникающими последствиями и, следовательно, воспринимают себя более способными управлять различными семейными ситуациями.

В результате сравнительного анализа данных первичного и динамического исследования психологического статуса установлено, что к окончанию стационарного лечения редукция симптомов дистресса наблюдалась у 50% пациентов с психологическим сопровождением терапии. Как видно из табл. 6, положительная динамика психологического статуса у пациентов ОГ отмечалась по большинству показателей. При этом нормализация состояния по шкалам «Агрессивность и враждебность», «Параноидное мышление» происходила у 66,7% пациентов; «Тревожность» и «Психотизм» – у 61,1% пациентов; «Межличностная сензитивность», «Депрессия», «Фобические расстройства» – у 50% пациентов. Среди пациентов ОГ с сохраняющимся дистрессом в 33,3% случаях диагностировали снижение интенсивности психологического неблагополучия. У пациентов без психологического сопровождения к окончанию стационарного этапа лечения не выявляли значимых изменений психологического статуса относительно данных при поступлении (табл. 6). Необходимо отдельно отметить, что зарегистрированное в данном исследовании количество реальных обращений за психологической помощью в связи с заболеванием (42,1% случаев) превышало приводимые другими авторами данные о числе пациентов, выразивших мнение о необходимости для себя психологической помощи, но не имеющих возможностей ее получения (30,1% случаев) ($p < 0,05$).

Заключение

Впервые выявленные больные туберкулезом легких с диагностированным психологическим неблагополучием, обращавшиеся в процессе стационарного лечения за психологической помощью, значительно отличались от пациентов без психологического сопровождения особенностями психологического статуса (более высоким уровнем депрессивных расстройств, менее выраженными симптомами негативных аффективных состояний, подозрительности и негативизма по отношению к другим людям), а также индивидуально-типологическими характеристиками. Следовательно, запрос на психологическое сопровождение со стороны пациента определяется не только наличием актуального неблагополучия в психической сфере, но и его спецификой, а также личностными качествами пациента. Уровень востребованности психологической помощи среди больных туберкулезом легких может возрастать при наличии в противотуберкулезных учреждениях соответствующих специалистов, а также методического обеспечения их профессиональной деятельности.

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. Баранова Г. В., Золотова Н. В., Стрельцов В. В., Харитонов Н. Ю., Ахтямова А. А., Васильева И. А. Динамика психоэмоционального состояния больных туберкулезом легких на фоне психологического сопровождения противотуберкулезной химиотерапии // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 3. – С. 44-51.
2. Белостоцкий А. В., Касаева Т. Ч., Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В. Проблема приверженности больных туберкулезом легких к лечению // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 4-8.
3. Брюханова Н. С., Антропова В. В. Медико-психологическое сопровождение противотуберкулезной терапии и его влияние на психический статус впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С. 81-84.
4. Виноградов М. В., Черкашина И. И., Перельман М. И. Психическое состояние больных с ограниченными формами туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1991. – № 10. – С. 41-43.
5. Гнездилова Е. В. Ориентирование больного туберкулезом на излечение с помощью образовательной программы «Фтиза-школа» // Пульмонология. – 2001. – Т. 11, № 1 – С. 16-19.
6. Долгих Н. О. Состояние ситуационно-личностного реагирования у впервые выявленных больных туберкулезом и их специфическое лечение с использованием психотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 23 с.
7. Кошелева Г. Я. Клинико-психологические характеристики больных туберкулезом легких и их динамика в процессе комплексного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1990 – 24 с.
8. Ломаченков В. Д., Кошелева Г. Я. Психологические особенности мужчин и женщин, впервые заболевших туберкулезом легких, и их социальная адаптация // Пробл. туб. – 1997. – № 3. – С. 9-11.
9. Любаева Е. В., Ениколопов С. Н. Роль индивидуальных психологических характеристик пациентов в формировании приверженности терапии туберкулеза и ВИЧ // Консультативная психология и психотерапия. – 2011. – № 2. – С. 111-127.
10. Макиева В. Г., Калинина М. В., Богадельникова И. В., Малиев Б. М., Жариков Н. М., Перельман М. И. Психологическая оценка больных с впервые выявленным туберкулезом легких при различных организационных формах лечебного процесса // Пробл. туб. – 1999. – № 4. – С. 7-9.
11. Сухова Е. В. Копинг-стратегии больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и направления психосоциальной коррекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 28-33.
12. Сухова Е. В. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2004. – № 10. – С. 34-36.
13. Сухова Е. В., Сухов В. М., Корнев А. В. Особенности отношения к болезни больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2006. – № 5. – С. 20-23.
14. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб.: Питер, 2001. – 272 с.
15. Юдин С. А., Барканова О. Н., Борзенко А. С., Деларю В. В. Комплементарность оказания медицинской, социальной и психологической помощи во фтизиатрии (в оценках врачей и пациентов) // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 7-10.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-27, 8 (499) 785-90-52.

Золотова Наталья Владимировна

кандидат психологических наук, старший научный
сотрудник группы по изучению психологических проблем
туберкулеза детско-подросткового отдела.
E-mail: zolotova_n@mail.ru

REFERENCES

1. Baranova G.V., Zolotova N.V., Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Akhtyamova A.A., Vasilyeva I.A. Changes in psychological and emotional state of pulmonary tuberculosis patients receiving anti-tuberculosis chemotherapy accompanied by psychological support. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 3, pp. 44-51. (In Russ.)
2. Belostotskiy A.V., Kasaeva T.Ch., Kuzmina N.V., Nelidova N.V. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 4, pp. 4-8. (In Russ.)
3. Bryukhanova N.S., Antropova V.V. Medical and psychological support during tuberculosis treatment and its impact on psychological state in new infiltrative pulmonary tuberculosis patients. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2011, no. 6, pp. 81-84. (In Russ.)
4. Vinogradov M.V., Cherkashina I.I., Perelman M.I. Psychological state of patients with limited forms of pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1991, no. 10, pp. 41-43. (In Russ.)
5. Gnezdilova E.V. Motivating a tuberculosis patient to be cured with the help of Phthisio school health education. *Pulmonologiya*, 2001, vol. 11, no. 1, pp. 16-19. (In Russ.)
6. Dolgikh N.O. *Sostoyaniye situatsionno-lichnostnogo reagirovaniya u pervyye vyavlennykh bolnykh tuberkulezom i ikh spetsificheskoe lechenie s ispolzovaniem psikhoterapii. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [State of situational personal reacting in new tuberculosis patients and their specific treatment with the use of psychological therapy. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2000, 23 p.
7. Kosheleva G.Ya. *Kliniko-psikhologicheskie kharakteristiki bolnykh tuberkulezom legkikh i ikh dinamika v protsesse kompleksnogo lecheniya. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Clinical and psychological characteristics of pulmonary tuberculosis and their changes during comprehensive treatment. Synopsis of Cand. Diss.]. Leningrad, 1990, 24 p.
8. Lomachenkov V.D., Kosheleva G.Ya. Psychological specific features of men and women being new cases of tuberculosis and their social adaptation. *Probl. Tub.*, 1997, no. 3, pp. 9-11. (In Russ.)
9. Lyubaeva E.V., Enikolopov S.N. Role of individual psychological feature of patients in the formation of treatment adherence in case of TB/HIV co-infection. *Konsultativnaya Psikhologiya i Psikhoterapiya*, 2011, no. 2, pp. 111-127. (In Russ.)
10. Makieva V.G., Kalinina M.V., Bogadelnikova I.V., Maliev B.M., Zharikov N.M., Perelman M.I. Psychological assessment of new pulmonary tuberculosis patients in various organizational forms of treatment. *Probl. Tub.*, 1999, no. 4, pp. 7-9. (In Russ.)
11. Sukhova E.V. Coping strategies in those suffering with fibrous cavernous tuberculosis and psycho-social correction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 2, pp. 28-33. (In Russ.)
12. Sukhova E.V. The need of psychological management in patients suffering from pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2004, no. 10, pp. 34-36. (In Russ.)
13. Sukhova E.V., Sukhov V.M., Kornev A.V. The attitude of pulmonary tuberculosis patients towards their disease. *Probl. Tub.*, 2006, no. 5, pp. 20-23. (In Russ.)
14. Tarabrina N.V., *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa.* [Practical training in psychology of post-traumatic stress]. St. Petersburg, Piter Publ., 2001, 272 p.
15. Yudin S.A., Barkanova O.N., Borzenko A.S., Delaryu V.V. Complementarity of medical, social and psychological care in tuberculosis control (as reported by doctors and patients). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 7-10. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-27; +7 (499) 785-90-52.

Natalya V. Zolotova

Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher
of the Group Studying Psychological Problems Related
to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.
Email: zolotova_n@mail.ru

Баранова Галина Викторовна

кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы по изучению психологических проблем туберкулеза детско-подросткового отдела.

Стрельцов Владимир Владимирович

кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы по изучению психологических проблем туберкулеза детско-подросткового отдела.

Харитоновна Надежда Юрьевна

медицинский психолог 1-го терапевтического отделения отдела фтизиатрии.

Багдасарян Татевик Рафиковна

кандидат медицинских наук, заведующая 1-м терапевтическим отделением отдела фтизиатрии.

Galina V. Baranova

Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher of the Group Studying Psychological Problems Related to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.

Vladimir V. Streltsov

Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher of the Group Studying Psychological Problems Related to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.

Nadezhda Yu. Kharitonova

Medical Psychologist of the First Therapy Department of Phthisiology Unit.

Tatevik R. Bagdasaryan

Candidate of Medical Sciences, Head of First Therapy Department of Phthisiology Unit.

Поступила 08.10.2018

Submitted as of 08.10.2018



ВОЗМОЖНОСТЬ БАКТЕРИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ СВЧ НА ШТАММЫ *MYCOBACTERIUM AVIUM* И *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Б. Л. ИХЛОВ¹, А. А. ШУРЫГИН², В. А. ДРОБКОВА³

¹ФГУП «ОКБ "Маяк"», (EDO «Lighthouse»), г. Пермь, РФ

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера МЗ РФ», г. Пермь, РФ

³ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Пермь, РФ

Цель исследования: оценить возможность бактерицидного действия СВЧ на *Mycobacterium avium* 104 и *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Материалы и методы: использовали штаммы *M. avium* 104 и *M. tuberculosis* H37Rv, микроволновый генератор Agilent Technologies E82570 1, для определения устанавливаемых на генераторе частот излучения рассчитывали собственные частоты крутильных колебаний спиралей молекул ДНК микобактерий.

Результаты исследования: показано, что нетепловое СВЧ-поле способно ингибировать рост *M. avium* 104 и *M. tuberculosis* H37Rv.

Ключевые слова: микроволны, микобактерии, выживание, ингибирование

Для цитирования: Ихлов Б. Л., Шурыгин А. А., Дробкова В. А. Возможность бактерицидного действия СВЧ на штаммы *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 25-27. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-25-27

POTENTIAL BACTERICIDAL ACTION OF UHF ON THE STRAINS OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* AND *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

B. L. IKHLOV¹, A. A. SHURYGIN², V. A. DROBKOVA³

¹EDO Lighthouse, Perm, Russia

²Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russia

³Clinical Phthisiopulmonary Medical Center, Perm, Russia

The objective of the study: to assess the potential bactericidal action of UHF on *Mycobacterium avium* strain 104 and *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv.

Subjects and methods: *M. avium* strain 104 and *M. tuberculosis* strain H37Rv and the microwave generator of Agilent Technologies E82570 1 were used; in order to define the radiation frequency to be set up at the generator, the frequencies of torsion oscillations of mycobacterial DNA helices were calculated.

Results of the study: it was demonstrated that the nonthermal UHF field was capable of inhibiting the growth of *M. avium* strain 104 and *M. tuberculosis* strain H37Rv.

Key words: microwaves, mycobacteria, survival, inhibition

For citations: Ikhlov B. L., Shurygin A. A., Drobkova V. A. Potential bactericidal action of UHF on the strains of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 1, P. 25-27. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-25-27

В работе Козьмина Г. В. и др. [5] показано, что сверхвысокочастотное электромагнитное поле вызывает существенное (до 50%) снижение выживаемости определенного штамма *E. coli*. Как известно [2], возбужденная молекула ДНК испускает микроволны. Доказано предположение, что молекула ДНК способна также поглощать микроволны, приходя в возбужденное состояние [3]. Сделано предположение, что поле, резонансное собственной частоте крутильных колебаний ДНК, воспрепятствует репликации ДНК и делению клетки, вследствие чего клетка погибнет. Произведен перерасчет данных зависимости снижения выживаемости *E. coli her' exg'* от времени экспозиции микроволнового поля на зависимость снижения выживаемости от частоты облучения [5]. Обнаружено, что кривая имеет выраженный резонансный характер, определена резонансная частота. С помощью лагранжева формализма определена соб-

ственная частота крутильных колебаний спирали любых ДНК:

$$f = 21,75 \cdot (BP)^{-1/2} \text{ ГГц}$$

(BP – число пар нуклеотидов).

Коэффициент 21,75 в формуле рассчитан подстановкой в формулу полученной резонансной частоты и числа пар нуклеотидов ДНК *E. coli her' exg'* и отражает интегральным образом жесткость спирали ДНК, ее конформацию, взаимодействие со средой и прочие факторы. С помощью формулы определена резонансная частота для ДНК другого штамма *E. coli*, ATCC 25922, ДНК которого содержит 5 130 767 пар нуклеотидов. В 15 экспериментах обнаружено, что именно на расчетной частоте, ни на какой другой, резонансное для ДНК *E. coli* ATCC 25922 микроволновое поле резко (до 20%) снижает выживаемость (по отношению к контролю).

Таким образом, доказано [3, 4], что следующие предположения справедливы: а) о резонансном по-

глощении микроволн молекулами ДНК, б) о препятствии этого поля репликации ДНК, в) о гибели бактерий из-за прерывания процесса репликации ДНК.

Микроволны не дают мутировать микроорганизмам, так как останавливают их деление. Микроволны нетеплового уровня сантиметрового диапазона свободно проникают сквозь тело человека, но резонансная частота затрагивает исключительно конкретную молекулу ДНК, не взаимодействуя ни с какими другими химическими соединениями [7], ни с какими-либо органеллами клетки. Интерес представляют сведения о способности микроволн подавлять микобактерии и их эффективности при этом.

Цель исследования: оценить возможность бактерицидного действия СВЧ на штаммы *Mycobacterium avium* 104 и *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Материалы и методы

Параметры воздействующего поля определяли по методике, изложенной в [3, 4]. Для *M. avium* установлены частота 9,3 ГГц и продолжительность облучения 6 ч. Для *M. tuberculosis* H37Rv установлены частота 10,36 ГГц и время облучения 114 ч. Для обоих штаммов достигалась плотность потока мощности излучения 2,5 мВт/см².

Облучение проводили *in vitro*. Источником микроволнового излучения служил генератор Agilent Technologies E82570 1, создающий гармонические поляризованные колебания (волна Н₁₀ мощностью 1 Вт), направление вектора электрического поля *E* расположено в вертикальной плоскости.

Для обоих штаммов выделены опытные и контрольные образцы, которые изолировались от воздействия дневного света. При работе со штаммами учтена методика, изложенная в [6]. Культивирование проводили на яичной среде Финна II, 6 разведений.

Результаты исследования

В двух сериях экспериментов с *M. avium* 104 получено снижение выживаемости бактерий (по отношению к контрольным образцам, не подвергавшимся облучению) в зависимости от времени экспозиции поля (табл. 1).

В дополнительных двух сериях экспериментов получены следующие данные (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что экспозиция в течение 1 ч приводит к резкому росту числа колоний бактерий. Из табл. 2 и 3 следует, что через 3 ч микроволновое поле снижает число колоний до контрольного показателя, через 5 ч – до 5,0-12,5%, за 6 ч уничтожает *M. avium* полностью.

В двух сериях экспериментов для *M. tuberculosis* H37Rv получены сходные результаты.

Таким образом, через 114 ч облучения отмечалось полное ингибирование роста *M. tuberculosis* H37Rv (*Pasteur*) ATCC 25618.

Таблица 1. Выживаемость *M. avium* в зависимости от продолжительности облучения

Table 1. Survival of *M. avium* depending on the duration of radiation

Экспозиция, ч	2	3	4	5	6
Выживаемость*, %	121	103	28,3	5	0

Примечание: * – выживаемость - % колоний в опыте по отношению к контролю, не подвергавшемуся воздействию облучения

Таблица 2. Выживаемость *M. avium* в зависимости от продолжительности облучения (дополнительные серии)

Table 2. Survival of *M. avium* depending on the duration of radiation (additional series)

Экспозиция, ч	1	3	5
Выживаемость*, %	173,6	100,9	12,5

Примечание: здесь и в табл. 3 * – ввиду малого числа серий приведены лишь усредненные величины

Таблица 3. Выживаемость *M. tuberculosis* H37RV в зависимости от продолжительности облучения

Table 3. Survival of *M. tuberculosis* strain H37RV depending on the duration of radiation

Экспозиция, ч	19	72	114
Выживаемость*, %	172,7	125	0

Поскольку метод разведений неточен, а число серий невелико, из данных табл. 1, 2 и 3 можно судить лишь о качественном различии опыта и контроля. Малое число серий отчасти извиняет тот факт, что сходные результаты получены на четырех видах бактерий: *E. coli her' exg'*, *E. coli* ATCC 25922, *M. avium* 104 и *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Можно лишь утверждать, что нетепловое резонансное микроволновое поле резонансной частоты при достаточной экспозиции оказывает угнетающее воздействие на патогенные микроорганизмы.

Стимулирующее действие, повышение выживаемости различных бактерий за короткое время экспозиции и при малых мощностях поля отмечалось и ранее [1], так называемый электромагнитный гормезис. Эффект может быть вызван полями разного диапазона частот, в том числе микроволнами. Аналогичная картина возникает и в случае с микобактериями, как это видно из табл. 2 и 3.

Закключение

Результаты экспериментов доказали, что нетепловое СВЧ-поле способно ингибировать рост *M. avium* 104 и *M. tuberculosis* H37Rv, что позволяет предположить возможность использования нетеплового резонансного микроволнового поля в медицине.

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. Антипов С. С. Влияние ЭМИ СВЧ на регуляторные системы *Escherichia coli*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Пушкино, 2007. - 109 с.
2. Аншелевич В. В., Вологодский А. В., Лукашин А. В., Франк-Каменецкий М. Д., Определение амплитуды флуктуаций двойной спирали ДНК, 1979. Цит. по кн. М. Д. Франк-Каменецкий, «Самая главная молекула», М.: Наука, глав. ред. физ.-мат. лит., 1983, с. 140.
3. Ихлов Б. Л., Мельниченко А. В., Ощепков А. Ю. Резонансное поглощение сверхвысокочастотного электромагнитного поля молекулами ДНК // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 6. <http://www.science-education.ru/article/view?id=25910>
4. Ихлов Б. Л., Ощепков А. Ю., Мельниченко А. В., Вольхин И. Л., Новикова В. В., Чиркова Л. А. О влиянии электромагнитного поля высокой частоты на *E. Coli* // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25259> (электронный журнал).
5. Козьмин Г. В., Егорова В. И. Устойчивость биоценозов в условиях изменяющихся электромагнитных свойств биосферы // Биомед. технологии и радиоэлектроника. - 2006. - № 3. - С. 61-72.
6. Маслов Ю. Н., Одинцова О. В. Экономичный метод количественного учета микроорганизмов // Пермский медицинский журнал. - 1997. - № 1. - С. 99.
7. Ruggiero M. T., Sibik J., Orlando R., Zeitler J. A., Korter T. M. Measuring the elasticity of poly-l-proline helices with terahertz spectroscopy // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2016. - № 55. - P. 6877-6881.

REFERENCES

1. Antipov S.S. *Vliyanie EMI SVCH na regulatorynye sistemy Escherichia coli: Avtoref. dis. kand. biol. nauk.* [Effect of UHF electromagnetic radiation on the regulatory systems of *Escherichia coli*. Synopsis of Cand. Diss.]. Puschino, 2007, 109 p.
2. Anshelevich V.V., Vologodskiy A.V., Lukashin A.V., Frank-Kamenetskiy M.D. *Opreделение amplitudy fluktuatsiy dvoynoy spirali DNK, 1979.* [Defining the amplitude of fluctuations of DNA double helix, 1979]. Cited from M.D. Frank-Kamenetskiy. *Samaya glavnaya molekula.* [The main molecule]. Nauka, Glav. Red. Phiz.-Mat. Lit. Publ., 1983. pp. 140.
3. Ikhlov B.L., Melnichenko A.V., Oschepkov A.Yu. Resonance absorption of high frequency electromagnetic field by DNA molecules. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2016, no. 6, Available at: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25910> (In Russ.)
4. Ikhlov B.L., Oschepkov A.Yu., Melnichenko A.V., Volkhin I.L., Novikova V.V., Chirkova L.A. About the effect of high frequency electromagnetic field on *E. Coli*. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2016, no. 5, Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25259> (Epub). (In Russ.)
5. Kozmin G.V., Egorova V.I. Stability of biocoenoses under changing electromagnetic properties of biosphere. *Biomed. Tekhnologii i Radioelektronika*, 2006, no. 3, pp. 61-72. (In Russ.)
6. Maslov Yu.N., Odintsova O.V. The cost-effective way of quantitative accounting of microorganisms. *Permsky Meditsinsky Journal*, 1997, no. 1, pp. 99. (In Russ.)
7. Ruggiero M.T., Sibik J., Orlando R., Zeitler J.A., Korter T.M. Measuring the elasticity of poly-l-proline helices with terahertz spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, no. 55, pp. 6877-6881.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ихлов Борис Лазаревич

ФГУП «ОКБ "Маяк"»,
ведущий инженер-исследователь.
614068, г. Пермь, ул. С. Даничина, д. 19.
E-mail: boris.ichlov@gmail.com

Шурыгин Александр Анатольевич

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера МЗ РФ»,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26.
E-mail: alex-shurygin@mail.ru

Дробкова Вера Анатольевна

ГБУЗ ПК «КФМЦ»,
заведующая бактериологической лабораторией.
614990, г. Пермь, ш. Космонавтов, д. 160.
E-mail: vdrobkova@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Boris L. Ikhlov

EDO Lighthouse,
Leading Engineer and Researcher.
19, S. Danschina St., Perm, 614068
Email: boris.ichlov@gmail.com

Aleksandr A. Shurygin

Perm State Medical University Named after E.A. Wagner,
Head of Phthisiopulmonology Department.
26, Petropavlovskaya st., Perm, 614990
Email: alex-shurygin@mail.ru

Vera A. Drobkova

Clinical Phthisiopulmonology Medical Center,
Head of Bacteriological Laboratory.
160, Kosmonavtov Highway, Perm, 614990
Email: vdrobkova@rambler.ru

Поступила 20.05.2018

Submitted as of 20.05.2018



СЛУЧАЙ ГИСТИОЦИТОЗА У ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ

М. А. КАРНАУШКИНА¹, Д. В. БУРЕНЧЕВ², А. Д. СТРУТЫНСКАЯ³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ

²ФБУЗ «НПЦ Медицинской радиологии ДЗ г. Москвы», г. Москва, РФ

³ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

Представлен случай заболевания лангергансоподобным гистиоцитозом с поражением легких и плоских костей у мужчины 40 лет, курильщика. Прослежены все фазы заболевания на протяжении 4 лет. Диагноз поставлен по результатам торакоскопической биопсии легких. Лечение цитостатиком на фоне отказа от курения дало положительный клинико-рентгенологический эффект.

Ключевые слова: гистиоцитоз, цитостатик, курение, поражение легких

Для цитирования: Карнаушкина М. А., Буренчев Д. В., Струтынская А. Д. Случай гистиоцитоза у пациента с подозрением на туберкулез легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 28-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-28-34

A CASE OF HISTIOCYTOSIS IN THE PATIENT SUSPECTED TO HAVE PULMONARY TUBERCULOSIS

M. A. KARNAUSHKINA¹, D. V. BURENCHEV², A. D. STRUTYNSKAYA³

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Scientific Practical Medical Radiology Center, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article describes the clinical case of Langerhans cell histiocytosis with lesions in lungs and flat bones in a 40-year-old smoker. During 4 years, all stages of the disease were followed. The diagnosis was made basing on the results of thoracoscopic lung biopsy. Treatment with a cytostatic drug and smoking cessation resulted in positive X-ray changes.

Key words: histiocytosis, cytostatic drug, smoking, pulmonary lesions

For citations: Karnaushkina M.A., Burenchev D.V., Strutynskaya A.D. A case of histiocytosis in the patient suspected to have pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 1, P. 28-34. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-28-34

Гистиоцитозы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, основой которых является аномальная аккумуляция дендритных клеток, макрофагов или производных моноцитов в различных тканях [1].

Общество гистиоцитозов (Histiocyte Society) выделяет 5 групп данной патологии: гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), кожный и слизисто-кожный гистиоцитоз, злокачественные гистиоцитозы, болезнь Розаи – Дорфмана и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, к которому также относится синдром активации макрофагов [4]. Группа лангергансоподобных гистиоцитозов также не является однородной и объединяет ГКЛ, промежуточный гистиоцитоз и с недавних пор – болезнь Эрдгейма – Честера [4, 7].

ГКЛ – это орфанное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений, от незначительных кожных элементов до тяжелых полиорганных изменений [1]. Гистиоцитоз легких составляет 3-5% от всех интерстициальных заболеваний легких. В большинстве случаев его выявляют у людей в возрасте 20-40 лет. Этиология ГКЛ на сегодняшний день остается неизвестной. Частота развития ГКЛ не имеет гендерных отличий, но

достоверно связана с курением табака [6, 12, 17]. По данным литературы, наиболее часто первыми жалобами при ГКЛ являются непродуктивный кашель и одышка. Им могут сопутствовать жалобы на слабость, головокружение, тошноту, повышенную ночную потливость, лихорадку. Примерно половина случаев легочного ГКЛ протекает бессимптомно или со стертой клинической картиной, что затрудняет диагностический поиск, особенно при отсутствии изменений на рентгенограммах органов грудной клетки [2, 5, 12, 17]. У незначительного числа пациентов (около 10% случаев) заболевание остро манифестирует спонтанным пневмотораксом [3].

На ранней стадии легочного ГКЛ визуализируются характерные КТ-паттерны – билатеральные, симметричные центролобулярные узелки от 1 до 10 мм в диаметре, преимущественно в верхних и средних отделах легких. Вокруг большинства из них есть затенение по типу «матового стекла» как отражение воспалительного процесса в интерстиции [10, 11]. Узелковые изменения располагаются на расстоянии 5-10 мм от плевральных поверхностей, не распространяются в реберно-диафрагмальные синусы. Узелки расположены центролобулярно и не затрагивают междольковые перегородки.

Такой характер распределения узелков связан с локализацией «мишеней» ГКЛ – ветвей терминальных бронхиол и сопровождающих их легочных артерий – в центральной части вторичной легочной доли (рис. 1).

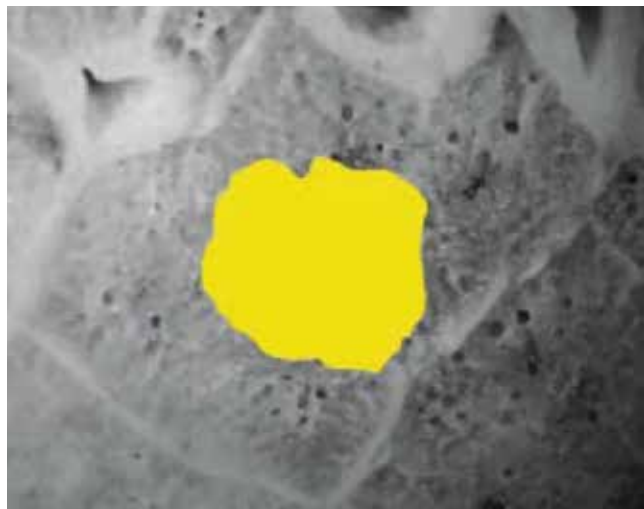


Рис. 1. Заполнение мелких дыхательных путей жидкостью (слизью, гноем) и/или клетками (гистиоцитоз из клеток Лангерганса) приводит к появлению центролобулярных очагов в легочной ткани [18]

Fig. 1. Filling of small airways with liquid (mucus, pus) and/or cells (Langerhans cell histiocytosis) results in the development of centrilobular foci in the pulmonary tissue [18]

Появление центролобулярных очагов может быть результатом и других перибронхиальных или периваскулярных заболеваний: инфекционный бронхит (вирусный, микоплазменный, туберкулезный), аспирация, гиперчувствительный пневмонит, бронхоальвеолярная карцинома (БАР), фолликулярный бронхит (ревматоидный артрит (РА), синдром Шегрена, ВИЧ-инфекция), васкулиты (синдром Чарджа Стросса), гиперчувствительный пневмонит. По данным литературы, в поздней стадии ГКЛ при снижении активности воспалительного процесса в легочной ткани происходит кистозная трансформация узелков. Вид кист варьируется: они могут быть как правильными и округлыми, так и неправильной формы – разветвленными, двухдолевыми, в форме клеверного листа [11, 16, 18]. С течением времени толстостенные кисты (толщина стенок > 2 мм) трансформируются в тонкостенные (толщина стенок < 2 мм), более выраженными становятся эмфизематозные изменения и формируется картина «сотового легкого» [16, 18]. Такая динамика изменений в легочной ткани обусловлена характером развития патологического процесса, характеризующегося поражением мелких бронхов и бронхиол: гистиоцитарные гранулемы обтурируют просвет воздушных путей, что приводит к расширению мелких бронхов и формированию тонкостенных

воздухосодержащих кист. Характеристики процесса кистообразования имеют прогностическое значение. Признаками неблагоприятного течения являются множественные крупные кисты. Это повышает риск развития пневмотораксов, которые могут усугубить дыхательную недостаточность и привести к летальному исходу [11].

При бронхоскопии можно обнаружить лишь неспецифические признаки воспаления, связанные с длительным курением. В бронхоальвеолярных смывах обнаруживают пигментированные альвеолярные макрофаги и эозинофилы. Содержание лимфоцитов, как правило, нормальное, однако соотношение CD4/CD8 чаще всего снижено [9], могут быть определены клеточные элементы с маркером клеток Лангерганса – CD1a. При их концентрации более 5% диагноз легочного ГКЛ считается подтвержденным при наличии других клинико-диагностических данных [9]. Ценность трансбронхиальной биопсии легких при диагностике ГКЛ невысока – 15-40% случаев [9, 12]. Окончательный диагноз ГКЛ ставится после проведения трансторакальной или торакоскопической биопсии легкого.

В клинических рекомендациях отмечено, что при любом гистиоцитозе стоит учитывать возможность мультисистемного поражения, хотя существуют данные, показывающие, что легочный ГКЛ протекает чаще всего в изолированной форме [15]. «Органами-мишенями» ГКЛ являются печень, селезенка, кости, кожа. Нередко гистиоцитоз сопровождается несхарактерным диабетом, развивающимся в результате поражения задней доли гипофиза. У взрослых наиболее распространена локализация экстраторакальных очагов в костях [2, 16]. Поэтому при развитии болевого синдрома у таких больных необходимо выполнение компьютерной томографии (КТ) и радиоизотопного исследования костей скелета.

По данным литературы, отказ от курения является одним из важнейших этапов лечения, поскольку вызывает улучшение клинико-рентгенологической картины и у многих больных приводит к ремиссии заболевания [15]. Применение глюкокортикостероидов до сих пор является предметом многих дискуссий. На сегодняшний день используют как ингаляционные, так и оральные препараты, оказывающие более значительный эффект в начальной, воспалительной стадии заболевания при своевременном отказе от курения [17]. При более тяжелых формах заболевания, в частности при мультисистемном поражении, используются другие химиопрепараты, в частности метотрексат, винбластин, цитарабин и кладрибин [4, 12, 17].

В связи с малой осведомленностью практикующих врачей об орфанных заболеваниях постановка диагноза ГКЛ представляет собой сложную задачу. Представляем клинический случай пациента с ГКЛ с подробным обсуждением клинико-диагностической концепции на разных стадиях заболевания.

Клинический пример

Пациент К., 1976 г.р., обратился к врачу в ноябре 2016 г. с жалобами на слабость, ночную потливость, одышку при подъеме на третий этаж, удушье по утрам через несколько минут после подъема с постели, купируемое вдыханием беродуала, откашливание светлой скудной мокроты. Из анамнеза известно, что в детском и подростковом возрасте часто болел бронхитами, сопровождавшимися длительным сухим кашлем. Получал неоднократные курсы антибактериальной и бронхолитической терапии. В связи с мерцательной аритмией последние 2 года принимает кордарон 200 мг через день. С этого же времени беспокоят периодические спонтанные боли в грудной клетке. У пациента диагностирован системный остеопороз, и он принимает препараты кальция. Обследован у эндокринолога, патологии со стороны щитовидной и паращитовидной желез не выявлено. Профессиональных вредностей не имеет. Курение 40 пачко-лет. Аллергологический анамнез: неотягощен.

С осени 2014 г. стал беспокоить постоянный сухой кашель, был периодический субфебрилитет в вечернее время. Осмотрен терапевтом, поставлен диагноз: хронический бронхит. Получал бронхолитики, иммуномодулирующий препарат бактериального происхождения, фенспирид. На этом фоне кашель становился реже, но сохранялась температура до 37,0-37,2°С в вечернее время, снижающаяся после приема нестероидных противовоспалительных препаратов. При оценке функции внешнего дыхания – данных за нарушение вентиляционной способности легких не получено. При проведении рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. На КТ органов грудной клетки, со слов пациента, были выявлены незначительные изменения в верхних долях с двух сторон (результаты исследования не сохранились), после чего он направлен в НИИ фтизиопульмонологии с предварительным диагнозом: очаговый туберкулез. Там при обследовании данных за туберкулез не получено. Был поставлен диагноз: двухсторонняя верхнедолевая пневмония. Лечился антибиотиком из группы макролидов, на фоне чего кашель уменьшился, температура нормализовалась. От проведения повторного рентгенологического исследования отказался.

В декабре 2015 г. вновь стал отмечать одышку при физической нагрузке, повышение температуры до субфебрильных цифр в вечернее время. Кожная проба с диаскинтестом – отрицательная. При компьютерной томографии выявлены множественные участки уплотнения легочной ткани в верхних долях обоих легких по типу «матового стекла», множественные мягкотканые центролобулярные узелки до 5 мм. ВГЛУ не увеличены (рис. 2).

С подозрением на диссеминированный туберкулез пациент госпитализирован в диагностическое отделение фтизиатрического стационара. Там диагноз туберкулеза не подтвердился. Анализ мокроты на микобактерии туберкулеза всеми методами отри-

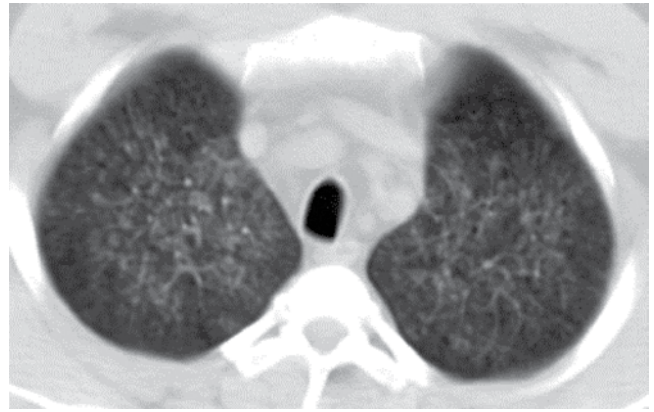


Рис. 2. Скан КТ органов грудной клетки пациента К. Двухсторонние участки уплотнения легочной ткани в верхних долях обоих легких по типу «матового стекла»

Fig. 2. Chest CT scan of Patient K. Bilateral pulmonary tissue thickening of the ground glass type are visualized on the upper lobes of both lungs

цательный. В анализе крови: гемоглобин – 92 г/л, тромбоциты – 461 тыс., лейкоциты – 8,7 тыс., палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 67%, эозинофилы – 45%, лимфоциты – 29%, моноциты – 7%, СОЭ – 47 мм/ч. В мокроте лейкоциты до 30-50 в поле зрения, эритроциты 8-10 в поле зрения. При спирометрии – нарушения вентиляционной способности легких по смешанному типу (ФЖЕЛ – 76%, ОФВ₁ – 70%, индекс Тиффно – 82%), бронхолитационный тест – отрицательный. Антитела к капсидному IgG вируса Эпштейна – Барр – 400, IgM – отрицательные. Снижена DLCO – 65%. При фибробронхоскопии диагностирован атрофический трахеобронхит. При цитологическом исследовании бронхиального смыва обнаружены клетки эпителия, единичные пигментированные альвеолярные макрофаги, кислотоустойчивые микобактерии не выявлены, посев на микобактерии туберкулеза – отрицательный. От проведения чрезбронхиальной биопсии легкого пациент отказался. При эзофагогастродуоденоскопии – хиатальная грыжа. При колоноскопии и ультразвуковом исследовании брюшной полости патологии не выявлено. Поставлен диагноз: неспецифическая интерстициальная пневмония. Назначен преднизолон в начальной дозе 120 мг. На этом фоне одышка и слабость значительно уменьшились, однако сохранялись выраженная потливость по ночам и сухой кашель. Пациент был выписан из стационара с рекомендацией приема метипреда по 4 мг ежедневно в течение месяца и ингаляционных бронхолитиков длительного действия.

В феврале 2016 г. – повторная госпитализация в пульмонологическое отделение в связи с ухудшением состояния. Диагноз при поступлении: интерстициальное заболевание легких неуточненное, вероятно, саркоидоз. Нельзя исключить «кордароновое легкое». Дыхательная недостаточность 1-й ст.

Сопутствующие заболевания: нарушение сердечного ритма неуточненное, хронический эрозивный гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, системный остеопороз.

При поступлении предъявлял жалобы на слабость, ночную потливость, боли в грудной клетке, усиливающиеся при движении, одышку при подъеме по лестнице на 2-3-й этаж. При осмотре состояние удовлетворительное. Периферические лимфоузлы не увеличены. Органы дыхания: ЧДД 16 в 1 мин, форма грудной клетки правильная, перкуторный легочный звук. Дыхание везикулярное ослабленное, хрипы отсутствуют. SpO_2 при дыхании комнатным воздухом в покое 95%. Органы кровообращения: границы относительной тупости сердца в пределах нормы, ЧСС – 64 уд/мин, ритм правильный, тоны сердца ясные, шумов нет, АД – 110/70 мм рт. ст. Органы пищеварения: живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Дизурических явлений нет. При дообследовании в анализе крови С-реактивный белок – 19,3, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, ANCA и АЦЦП в норме. При Эхо-КТ полости сердца в норме, фракция выброса левого желудочка – 65%, зарегистрировано повышение систолического давления в легочной артерии – 35-40 мм рт. ст. При бодиплетизмографии – бронхиальная обструкция легкой степени, преимущественно в средних и дистальных отделах дыхательных путей, бронходилатационный тест с 400 мкг салбутамола – отрицательный. Незначительная гиперинфляция легких с увеличением ФОЕ до 136% должного. DLCO умеренно снижена до 67% должного. При проведении КТ органов грудной клетки выявлены множественные центроlobулярные узелки, появились двусторонние кистозные изменения легких, преимущественно в верхних долях с обеих сторон и средней доле правого легкого (рис. 3). Также выявляются кистовидные изменения в 5-7-м ребрах справа. Сцинтиграфия костей скелета других очагов поражения не выявила. Проведена торакоскопическая биопсия легкого. Морфологически в биоптате выявлены крупные фиброзные узелки, клетки Лангерганса и эозинофилы в составе инфильтрата стенок бронхиол (рис. 4). Поставлен клинический диагноз: лангергансоклеточный гистиоцитоз с поражением легких и плоских костей. Активная фаза.

Доза метипреда увеличена до 12 мг/сут, рекомендован отказ от курения. Кордарон отменен и заменен пролонгированной формой верапамила 240 мг/сут. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: одышка и кашель уменьшились. Через 2 мес. терапии метипредом в дозе 12 мг/сут и отказа от курения слабость, кашель и одышка при физической нагрузке уменьшились. Сохранялся умеренный кашель со скудной светлой мокротой, одышка при выраженной физической нагрузке.

При контрольном обследовании в январе 2017 г. в анализе крови гемоглобин – 112 г/л, эозинофилы –

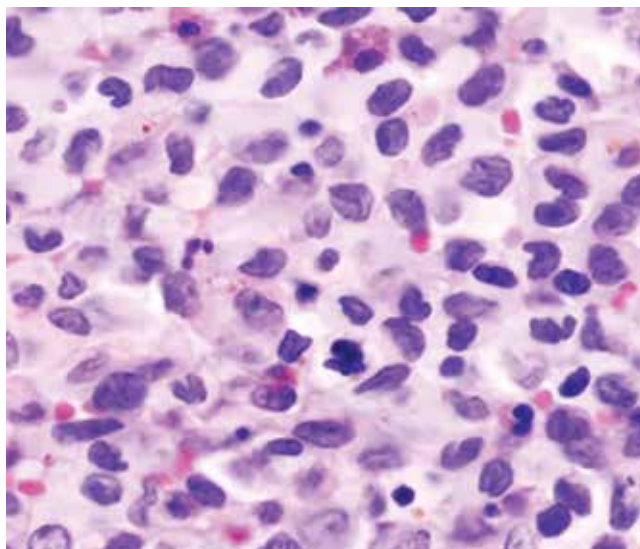


Рис. 3. Скан КТ органов грудной клетки пациента К. Множественные центрилобулярные узелки в легочной ткани. Появление полостей в легочной ткани

Fig. 3. Chest CT scan of Patient K. Multiple centrilobular nodules are visualized in pulmonary tissue. Cavities are developing in pulmonary tissue



Рис. 4. Микрофотограмма препарата биоптата легкого пациента К. Стенка бронхиолы с клетками Лангерганса в составе инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Microphotogram of the lung biopsy specimen of Patient K. Bronchiolar wall with Langerhans cells within the infiltrate. Stained by hematoxylin and eosin

3%, СОЭ – 12 мм/ч. Остальные показатели в норме. При бодиплетизмографии – улучшение бронхиальной проходимости, легочные объемы без динамики, несколько повысилась DLCO – до 72% должного. На КТ органов грудной клетки в легочной ткани единичные центроlobулярные узелки, сохраняются кисты в верхушках обоих легких, появились цилиндрические бронхоэктазы, ретикулярные изменения легочной ткани (рис. 5).

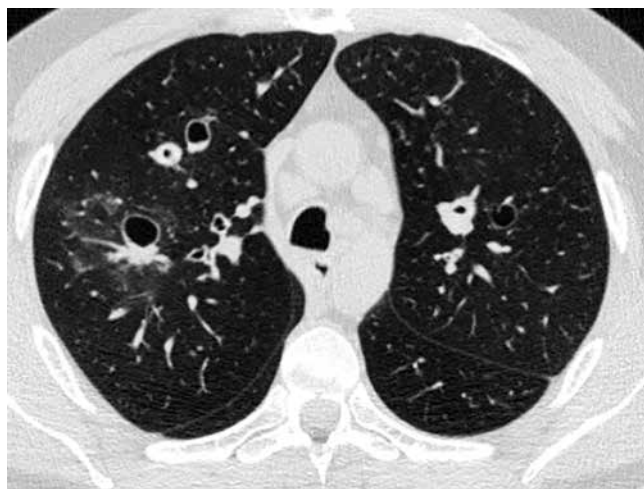


Рис. 5. Скан КТ органов грудной клетки пациента К. Двухсторонние тонкостенные и толстостенные кисты в верхних долях обоих легких. Единичные центролобулярные узелки

Fig. 5. Chest CT scan of Patient K. Bilateral thin-walled and thick-walled cysts in the upper lobes of both lungs. Single centrilobular nodules

В январе 2018 г. метипред полностью отменен в связи со стабилизацией процесса в легких.

Заключение

Представленный пациент 40 лет, имеет стаж курения более 40 пачко-лет.

История развития болезни и диагностический процесс типичны: респираторные жалобы и температурные колебания появились задолго до верификации диагноза. Одышка и кашель при первичном обращении расценены врачом как следствие курения (при неизменной функции внешнего дыхания от 2013 г.), а длительный субфебрилитет – как результат частых острых респираторных инфекций. При рентгенографии органов грудной клетки патологические изменения в легких не определялись, их удалось выявить лишь при КТ высокого разрешения. Это связано с тем, что структура вторичной доли, как патоморфологической основы интерстициальных заболеваний легких, на ранних этапах заболевания может быть оценена только при проведении КТ органов грудной клетки срезами толщиной не более 1-2 мм [13].

В начале заболевания рентгенологическая картина соответствовала узелковому КТ-паттерну: множественные участки уплотнения легочной ткани в верхних долях обоих легких по типу «матового стекла» с четкими контурами, множественные мягкотканые центролобулярные узелки до 5 мм. При дальнейшем развитии болезни данные КТ менялись, так как они зависят от стадии патологического процесса и варьируют от небольших переbronхиальных узелков до множественных кист.

Наличие только неспецифических симптомов в начале заболевания у представленного пациента требовало исключить широкий круг нозологий, обладающих схожими клинической картиной и рентгенологическим паттерном. В первую очередь это туберкулез, двухсторонняя пневмония, системные заболевания, васкулиты.

В ходе рентгенологического обследования у пациента выявлено гистиоцитарное поражение ребер, проявляющееся болями в грудной клетке, расцененными врачом как проявление имевшегося у него системного остеопороза.

По данным литературы, в начальной стадии ГКЛ при проведении спирометрии данных за нарушение вентиляционной способности легких чаще всего не выявляют. Это происходит из-за незначительного объема поражения легочной ткани. Однако даже на этом этапе отмечают снижение DLCO, которое является первым и наиболее чувствительным параметром дебюта любого интерстициального заболевания легких [2, 8]. У данного пациента было зафиксировано значительное снижение DLCO (до 67%) на фоне легкой степени снижения ФЖЕЛ.

В дальнейшем изменения вентиляционной способности легких стали более выраженными. По результатам ряда исследований, в первые 2 года заболевания по мере прогрессирования легочного ГКЛ ФЖЕЛ, ОФВ₁ снижались на 15-18% [16]. Кроме того, для заболевания характерны нормальные или увеличенные ООЛ и ФОЕ. А нормальное или увеличенное отношение ООЛ/ОЕЛ свидетельствует о наличии в легких так называемых «воздушных ловушек» [16].

В ходе проведенного обследования у пациента выявлена легочная гипертензия: при проведении Эхо-КТ зарегистрировано повышение систолического давления в легочной артерии до 35-40 мм рт. ст. По данным многочисленных исследований, поражение сердечно-сосудистой системы чаще всего связано с формированием у этих больных хронического легочного сердца. Также изменения в легочных сосудах можно объяснить значительным нарушением архитектоники легочной паренхимы и развитием васкулопатии – патоморфологического субстрата легочной гипертензии при ГКЛ [12].

Для верификации диагноза ГКЛ требуется гистологическое исследование легочной ткани. В представленном клиническом случае при фибробронхоскопии биопсию легкого не проводили.

Окончательный диагноз ГКЛ был поставлен после проведения торакоскопической биопсии легкого.

На фоне отмены курения и назначения длительного курса системных глюкокортикостероидов у пациента удалось добиться стабилизации процесса в легочной ткани, о чем свидетельствуют как рентгенологическая картина (отсутствие появления новых узелковых образований), так и клинико-функциональные данные (уменьшение одышки, улучшение

вентиляционных показателей, отсутствие признаков воспаления).

По результатам анализа данных литературы и приведенного клинического случая мы составили диагностический алгоритм при ГКЛ (табл.), используя в качестве начальной точки дифференциального поиска каждую из актуальных жалоб пациента.

Таблица. Диагностический алгоритм у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса

Table. The diagnostic procedure for the patient suffering from Langerhans cell

Клинические проявления	Диагностические версии	Методы обследования
Одышка	Длительное курение (ХОБЛ) Прием кордарона («кордароновое легкое»)	Клинический анализ крови (исключить анемию) Рентгенография ОГК или КТ ОГК высокого разрешения (для исключения ИЗЛ) ФВД с бронхолитиком Исследование диффузионной способности легких (для исключения ИЗЛ, ТЭЛА) Эхо-КГ (для исключения заболевания сердца и определения СДЛА)
Боли в грудной клетке	Системный остеопороз (без уточненной причины) Остеохондроз Грудинно-ключичный синдром	КТ ОГК ВР Сцинтиграфия костей скелета (для исключения очагового поражения)
Длительный субфебрилитет	Хронический бронхит Туберкулез Синдром постинфекционной астении Системное заболевание, с поражением легочной ткани (РА, синдром Шегрена, СКВ, васкулиты)	Консультация фтизиатра Ревматоидный фактор, ANCA, АЦЦП, антинуклеарный фактор
Изменения в легочной ткани 1. Изменения по типу «матового стекла» и узелки с локализацией в верхних долях 2. Узелковые и кистозные изменения в верхних долях обоих легких 3. Кистозные и кистозоподобные изменения в легочной ткани	Туберкулез Пневмония Гиперчувствительный пневмонит РА Синдром Шегрена Васкулит БАР Гистиоцитоз (ранний) Саркоидоз «Кордароновое легкое» Гистиоцитоз Гистиоцитоз Лимфангиолейомиоматоз Кистовидные бронхоэктазы Первичная эмфизема легких «Сотовое легкое»	Консультация фтизиатра Подробный сбор анамнеза при подозрении на гиперчувствительный и лекарственный пневмонит КФК, РФ, ANCA, АЦЦП, антинуклеарный фактор ФБС с цитологией, БАЛ и биопсией легкого Трансторакальная или VATC биопсия

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; VATC-биопсия – видеоассистированная торакоскопическая биопсия

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. Abdallah M., Genereau T., Donadieu J. et al. Langerhans' cell histiocytosis of the liver in Chunhua L. I. N. G., adults // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 35. – P. 475-481.

2. Cheng J. I., Raymond D. P. et al. Uncommon features of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: analysis of 11 cases and a review of the literature // Chin. Med. J. – 2010. – Vol. 123, № 4. – P. 498-501.

3. DeMartino E., Go R. S., Vassallo R. Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic diseases of the lung // Clin. Chest Med. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 421-430.

4. Emile J. F., Abl O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages // Blood. – 2016. – Vol. 127, № 22. – P. 2672-2681.

5. Feuillet S., Louis L., Bergeron A. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with Hodgkin's lymphoma // Eur. Respir. Rev. – 2011. – Vol. 19, № 115. – P. 86-88.

6. Gwenaël Lorillon, Abdellatif Tazi How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis // Eur. Respir. Review. – 2017. – Vol. 26: 170070.

REFERENCES

1. Abdallah M., Genereau T., Donadieu J. et al. Langerhans' cell histiocytosis of the liver in Chunhua L.I.N.G., adults. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol., 2011, vol. 35, pp. 475-481.

2. Cheng J.I., Raymond D.P. et al. Uncommon features of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: analysis of 11 cases and a review of the literature. Chin. Med. J., 2010, vol. 123, no. 4, pp. 498-501.

3. DeMartino E., Go R.S., Vassallo R. Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic diseases of the lung. Clin. Chest Med., 2016, vol. 37, no. 3, pp. 421-430.

4. Emile J.F, Abl O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood, 2016, vol. 127, no. 22, pp. 2672-2681.

5. Feuillet S., Louis L., Bergeron A. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with Hodgkin's lymphoma. Eur. Respir. Rev., 2011, vol. 19, no. 115, pp. 86-88.

6. Gwenaël Lorillon, Abdellatif Tazi How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Eur. Respir. Review, 2017, vol. 26: 170070.

33

7. Harmon C. M., Brown N. Langerhan cell histiocytosis: a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2015. - Vol. 139. - P. 1211-1214.
8. Juvet S. C., Hwang D., Downey G. P. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Can. Respir. J.* - 2010. - Vol. 17, № 3. - P. 55-62.
9. Lommatzsch M., Bratke K., Stoll P. Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Respir. Med.* - 2016. - Vol. 119. - P. 168-174.
10. Marchal Somme J., Uzunhan Y., Marchand Adam S. et al. Dendritic cells accumulate in human fibrotic interstitial lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - Vol. 176, № 10. - P. 1007-1014.
11. Richards J. C., Lynch D. A., Chung J. H. Cystic and nodular lung disease // *Clin. Chest Med.* - 2015. - Vol. 36. - P. 299-312, ix. 10.1016/j.ccm.2015.02.011
12. Roden A. C., Yi E. S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: an update from the pathologists' perspective // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2016. - Vol. 140. - P. 230-240.
13. Seaman D. M., Meyer C. A., Gilman M. D. et al. Diffuse cystic lung disease at high resolution CT // *Am. J. Roentgenol.* - 2011. - Vol. 196, № 6. - P. 1305-1311.
14. Steinman R. M. Dendritic cells: Understanding immunogenicity // *Eur. J. Immunol.* - 2007. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S53-S60.
15. Suri H. S., Yi E. S., Nowakowski G. S. et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis // *Orphanet J. Rare Dis.* - 2012. - Vol. 7. - P. 16.
16. Tazi A., Marc K., Dominique S. et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Eur. Respir. J.* - 2012. - Vol. 40. - P. 905-912.
17. Vassallo R., Ryu J., Schroeder D. R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 484-490.
18. Verschakelen J. A., Wever W. De. Medical radiology. Computed tomography of the lung. A pattern approach encyclopedia of medical radiology. Berlin: Springer Berlin Heidelberg New York; 2007.
7. Harmon C.M., Brown N. Langerhan cell histiocytosis: a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2015, vol. 139, pp. 1211-1214.
8. Juvet S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can. Respir. J.*, 2010, vol. 17, no. 3, pp. 55-62.
9. Lommatzsch M., Bratke K., Stoll P. Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respir. Med.*, 2016, vol. 119, pp. 168-174.
10. Marchal Somme J., Uzunhan Y., Marchand Adam S. et al. Dendritic cells accumulate in human fibrotic interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 176, no. 10, pp. 1007-1014.
11. Richards J.C., Lynch D.A., Chung J.H. Cystic and nodular lung disease. *Clin. Chest Med.*, 2015, vol. 36, pp. 299-312, ix. 10.1016/j.ccm.2015.02.011
12. Roden A.C., Yi E.S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: an update from the pathologists' perspective. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2016, vol. 140, pp. 230-240.
13. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D. et al. Diffuse cystic lung disease at high resolution CT. *Am. J. Roentgenol.*, 2011, vol. 196, no. 6, pp. 1305-1311.
14. Steinman R.M. Dendritic cells: Understanding immunogenicity. *Eur. J. Immunol.*, 2007, vol. 37, suppl. 1. pp. S53-S60.
15. Suri H.S., Yi E.S., Nowakowski G.S. et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 2012, vol. 7, pp. 16.
16. Tazi A., Marc K., Dominique S. et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, pp. 905-912.
17. Vassallo R., Ryu J., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 346, pp. 484-490.
18. Verschakelen J.A., Wever W.De. Medical radiology. Computed tomography of the lung. A pattern approach encyclopedia of medical radiology. Berlin, Springer Berlin Heidelberg New York, 2007.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Карнаушкина Мария Александровна

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии № 2.
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
E-mail: kar3745@yandex.ru

Буренчев Дмитрий Владимирович

ГБУЗ «НПЦ Медицинской радиологии ДЗ г. Москвы»,
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,
заведующий отделением рентгенологических и
радионуклидных методов исследования.
109029, г. Москва,
Средняя Калитниковская ул., д. 28, стр. 1.
E-mail: dburenchev@mail.ru

Струтынская Анастасия Дмитриевна

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
студент.
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: strutynskaya@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Maria A. Karnaushkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Therapy Department no. 2.
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Email: kar3745@yandex.ru

Dmitry V. Burenchev

Scientific Practical Medical Radiology Center by Moscow
Health Department,
Doctor of Medical Sciences, Head Researcher,
Head of Roentgenologic and Radionuclide Examination
Department.
28, Bd. 1, Srednaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029.
Email: dburenchev@mail.ru

Anastasia D. Strutynskaya

Pirogov Russian National Research Medical University,
Student.
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Email: strutynskaya@yandex.ru

Поступила 03.09.2018

Submitted as of 03.09.2018



СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ РАКА ЛЕГКОГО И ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

В. П. ПЛОТНИКОВ, И. В. ПЕРМИНОВА, Е. Е. ЧЕРНЫХ, С. П. ЛАПТЕВ

ГБУЗ Пермского края «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр», Пермский край, г. Пермь, РФ

Показан случай сочетания инвазивной аденокарциномы и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Для своевременной диагностики рака легкого у больных активным туберкулезом органов дыхания необходим тщательный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных, а также незамедлительное проведение бронхологического обследования.

Ключевые слова: сочетание рака легких и туберкулеза, аутопсия

Для цитирования: Плотников В. П., Перминова И. В., Черных Е. Е., Лаптев С. П. Случай сочетания рака легкого и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 35-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-35-40

A CASE OF CONCURRENT LUNG CANCER AND FIBROUS-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

V. P. PLOTNIKOV, I. V. PERMINOVA, E. E. CHERNYKH, S. P. LAPTEV

Clinical Phthisiopulmonology Medical Center, Permsky Kray, Perm, Russia

The article describes a clinical case of invasive adenocarcinoma and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. For timely diagnosis of lung cancer in those suffering from active respiratory tuberculosis, detail analysis of clinical, laboratory and X-ray data is needed as well as the immediate bronchoscopy examination.

Key words: concurrent lung cancer and tuberculosis, autopsy

For citations: Plotnikov V.P., Perminova I.V., Chernykh E.E., Laptev S.P. A case of concurrent lung cancer and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 1, P. 35-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-35-40

Длительно существующие хронические заболевания бронхолегочной системы морфологически характеризуются развитием метаплазии и дисплазии эпителия, что расценивается как предраковые состояния.

При хроническом туберкулезном воспалении также возникает метаплазия эпителия слизистой оболочки бронхов, которой способствует проникновение экзогенных канцерогенов.

Однако случаи сочетания активного туберкулеза органов дыхания (ТОД) с раком легкого (РЛ) достаточно редки. Н. М. Корецкая и др. описывают 80 случаев сочетания активного ТОД с РЛ за 20-летний период [1, 3], по данным Ю. Н. Левашова

и др., с 1980 по 2002 г. наблюдалось 46 пациентов с сочетанием РЛ и ТОД, причем сочетание РЛ и активного ТОД наблюдалось у 3 больных [2].

В ГБУЗ Пермского края «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» (ГБУЗ ПК «КФМЦ») с 2007 по 2017 г. всего вскрытие проведено у 2 210 умерших. Туберкулез как основное заболевание диагностирован в 928 (42%) случаях, ВИЧ-инфекция в качестве основного заболевания диагностирована с 2007 по 2017 г. в 983 (44,5%) случаях, соматические заболевания как основное заболевание выявлены в 299 (13,5%) случаях (рис. 1).

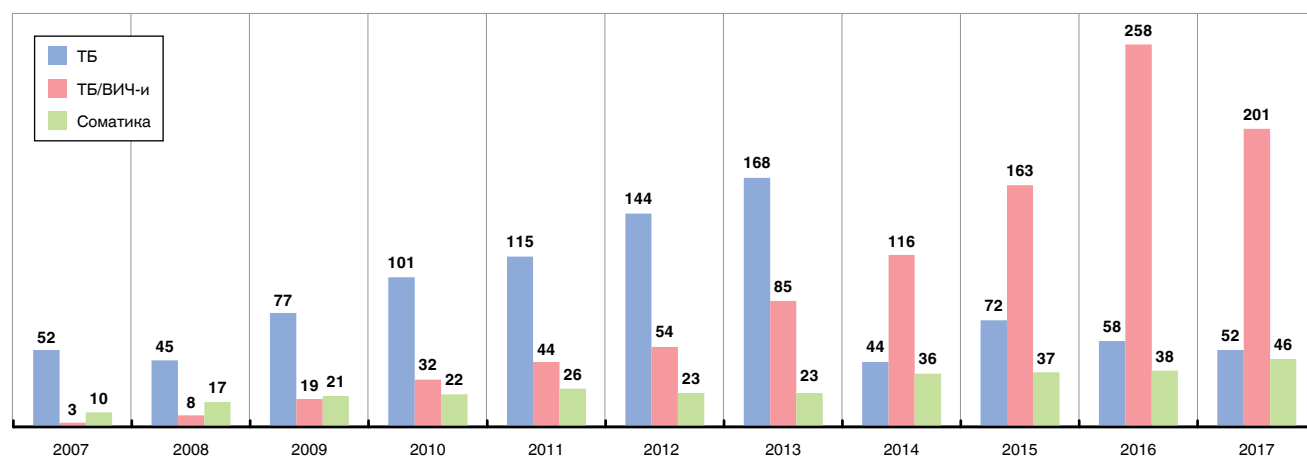


Рис. 1. Структура умерших пациентов за 11-летний период в ГБУЗ ПК «КФМЦ»

Fig. 1. The structure of lethal cases for 11-year period in Clinical Phthisiopulmonology Medical Center

На вскрытии РЛ за 11-летний период выявлен в 13/2 210 (0,6%) случаях, из них в 6 (0,2%) случаях в сочетании с туберкулезом: 2010 г. – 1 случай, 2014 г. – 1, 2015 г. – 1, 2016 г. – 1, 2017 г. – 2.

Из 6 пациентов у 2 наблюдалось сочетание РЛ с остаточными посттуберкулезными изменениями, в 2 случаях – развитие РЛ на фоне фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, в 2 случаях – сочетание РЛ с хроническим диссеминированным туберкулезом легких. С 2007 по 2017 г. среди умерших от РЛ ВИЧ-инфекции не отмечалось. Все пациенты были мужского пола, средний возраст составил 62,8 года. У 1 больного ТОД был выявлен впервые, 1 – имел туберкулезный анамнез длительностью до 1 года (рис. 2), у 4 пациентов – длительностью более 5 лет. В двух случаях наблюдался периферический рак легкого, в 4 – центральный рак легкого.

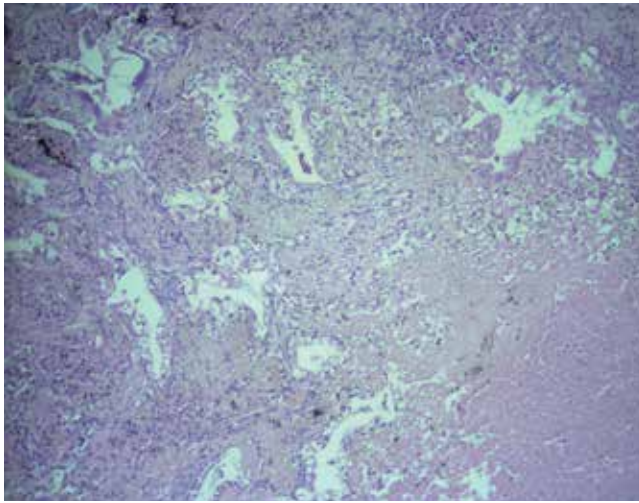


Рис. 2. Легкие. Инвазивная аденокарцинома при прогрессировании туберкулеза. У Plan 4x/0.10

Fig. 2. Lungs. Concurrent invasive adenocarcinoma and progressing tuberculosis. U Plan 4x/0.10

Все 6 пациентов имели низкий социальный статус, к состоянию своего здоровья относились невнимательно, за медицинской помощью обратились только при значительном ухудшении состояния. Обращает внимание высокая частота симптомов интоксикации у всех пациентов: похудение, слабость. Из бронхолегочных симптомов – боли в грудной клетке, одышка в покое, наличие кашля со слизисто-гнойной мокротой.

Рентгенологически: в легких у всех имелись пневмосклероз и фиброз, что связано с возрастом больных, длительным курением с наличием хронического бронхита и текущего специфического процесса. Туберкулез и опухоль в 2 случаях локализовались в одной доле.

Наиболее характерных рентгенологических признаков РЛ, таких как уменьшение в размере пораженной части легкого, смещение корня легкого в большую сторону, усиление легочного рисунка

вследствие гиповентиляции в наблюдаемых случаях не отмечалось.

В 5 случаях из 6 РЛ при жизни не был диагностирован.

Приводим клинический пример.

Больной М, 1954 г.р., пенсионер, поступил в отделение легочного туберкулеза для взрослых Кунгурского филиала ГБУЗ ПК «КФМЦ» 23.09.2016 г. с жалобами на кашель со слизисто-гнойной мокротой, одышку при незначительной физической нагрузке, боль в левой половине грудной клетки, отсутствие аппетита, похудение, выраженную слабость. При анализе истории развития заболевания выяснилось, что в июне 2016 г. обращался к участковому терапевту с жалобами на кашель, одышку, слабость. Госпитализирован в терапевтическое отделение ЦРБ с диагнозом внебольничной пневмонии, где находился с 27.06.2016 г. по 18.07.2016 г. При рентгенологическом обследовании выявили изменения в легких. Проведена неспецифическая антибактериальная терапия (ципрофлоксацин, лефлобакт), однако положительной рентгенологической динамики не отмечалось. Пациент был направлен на консультацию к торакальному хирургу, но на прием больше не явился. Ухудшение состояния отмечал с начала сентября 2016 г., ГССП госпитализирован в ЦРБ по месту жительства. При проведении рентгенологического обследования выявлены значительные изменения в обоих легких с полостью деструкции в правом легком. После консультации фтизиатра был переведен в отделение легочного туберкулеза для взрослых г. Кунгура.

Из анамнеза жизни: до момента выявления флюорографическое обследование не проходил более 10 лет, туберкулезом не болел. Пациент проживал один, в частном неблагоустроенном доме в сельской местности. Пациент имел среднее специальное образование, работал трактористом. Вредные привычки – курение больше 40 лет, злоупотребление алкоголем с длительными запоями. Находился в местах лишения свободы с 1971 по 1978 г. Аллергологический анамнез спокойный.

При объективном обследовании состояние больного было тяжелым. Пациент заторможен, отмечалась неправильная ориентировка в пространстве, времени и собственной личности. Телосложение астеническое, истощен. Кожные покровы бледные. Пульс 98 уд/мин, артериальное давление 70/50 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушивались. Частота дыхательных движений – 22 в 1 мин. При перкуссии грудной клетки определялся коробочный звук, аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, сухие хрипы с обеих сторон. Живот впалый, напряжен, болезненный в правом и левом подреберье, печень увеличена на 3 см из-под реберной дуги. Симптом поколачивания поясничной области положительный с обеих сторон.

В периферической крови определялось снижение эритроцитов до $2,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – 94 г/л,

повышенное содержание лейкоцитов – $9,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерных нейтрофилов – 9%, снижение содержания лимфоцитов – 15%, увеличение СОЭ до 53 мм/ч. В сыворотке крови определялось снижение уровня общего белка до 57,6 г/л, незначительное увеличение содержания АСТ (57 Ед/л). Остальные показатели не превышали нормы. Общий анализ мочи – без патологии. Реакция Вассермана – отрицательная, кровь на HbsAg, HbSAg, антитела ВИЧ – отрицательная.

Описание обзорной рентгенограммы органов грудной клетки от 23.09.2016 г.: в плевральных полостях жидкости нет, апикальная плевра справа утолщена. Легкие расправлены. В верхней доле правого легкого интимно к корню прилежит крупное полостное образование с уровнем жидкости, с бугристым внутренним контуром, с тяжами в окружающую легочную ткань. На остальном протяжении правого и на всем протяжении левого легких рисунок деформирован по сетчато-ячеистому типу, с наличием на этом фоне в левом легком инфильтративно-подобных зон уплотнения легочной ткани. Отмечается увеличение лимфатических узлов верхнего средостения и корней легких. Средостение не смещено. Сколиоз грудного отдела позвоночника (рис. 3, 4, 5).



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного М.

Fig. 3. Chest X-ray of Patient M.

При бактериоскопии мокроты кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. При посеве на плотные питательные среды обнаружен рост бактериальной флоры. При молекулярной диагностике мокроты методом полимеразной цепной реакции ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) не обнару-



Рис. 4. Томограмма C_{1-2} правого легкого больного М. Определяется полость распада до $5,0 \times 7,0$ см

Fig. 4. The scan of S_{1-2} of the right lung, Patient M. The cavity with the size up to 5.0×7.0 cm is visualized



Рис. 5. Томограмма C_{1-2} левого легкого больного М.

Fig. 5. The scan of S_{1-2} of the left lung, Patient M.

жена. При бактериологическом исследовании мочи рост МБТ не обнаружен.

На электрокардиограмме выявлено изменение процессов реполяризации миокарда распространенного характера.

Установлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ, I A группа диспансерного учета (ГДУ). Дыхательная недостаточность 2-й степени. Кахексия. Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Хронический алкоголизм.

Начата химиотерапия по I режиму: изониазид 4,0 мл внутримышечно, рифампицин 0,45 г внутривенно, пиразинамид 1,0 г, этамбутол 1,2 г, гентамицин 1,0 г внутримышечно.

Проводилась дезинтоксикационная, симптоматическая и витаминотерапия.

До 10.10.2016 г. состояние больного оставалось стабильно тяжелым, с некоторым улучшением самочувствия, появлением аппетита; 11.10.2016 г. отмечались ухудшение состояния пациента, нарастание одышки, слабости, снижение АД до 70/50 мм рт. ст.; 13.10.2016 г. констатирована смерть больного.

Клинический диагноз. Основное заболевание: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ -/0, 1A ГДУ.

Осложнения основного заболевания: легочное-сердечная недостаточность III. Кахексия.

Фоновое заболевание: алкогольная болезнь. Железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Ткань легкого на разрезе желтовато-сероватая в правом легком и красновато-синюшного цвета в левом. Во всех отделах множественные очаги серовато-желтоватого цвета диаметром от 0,4 до 0,9 см, в правом легком в области верхушки полость диаметром около 9 см, полость дренирована бронхом, перифокально в правом легком плотная светло-серая ткань без четких границ, распространяется на окружающую легочную ткань. Прикорневые лимфатические узлы увеличены до 1 см, на срезах с очагами светло-серого цвета. Паратрахеальные лимфатические узлы увеличены слева и справа до 2,0 см, с сероватыми очажками.

Гистологическое исследование. Легкие: стенка полостей состоит из трех слоев – казеозно-некротического, специфического грануляционного и фиброзного, дренирована бронхом, гиперплазия бронхиальных желез. Наружный фиброзный слой каверны широкий, представлен грубоволокнистой соединительной тканью. От фиброзного слоя радиально вглубь легких отходят фиброзные тяжи, расположенные по ходу лимфатических сосудов, бронхов и сосудов, перибронхиальное и интерстициальное фиброзирование. В легочной ткани и среди полей склероза опухолевая ткань, растет без четких границ в пределах исследуемого материала, представлена атипичными железистыми клетками кубической и призматической формы с полиморфизмом клеток и ядер, разных размеров и формы, с патологическими митозами и признаками слизеобразования (рис. 6, 7).

В легочной ткани эмфизема, в просветах альвеол десквамированный эпителий и сидерофаги, очаги

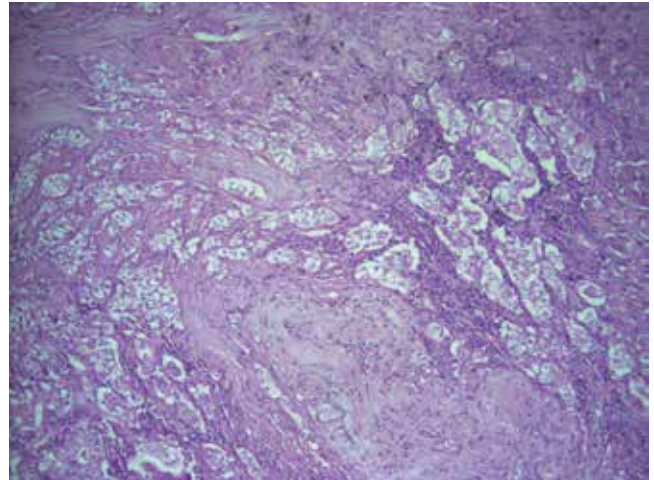


Рис. 6. Легкие пациента М., аутопсия.

Инвазивная аденокарцинома при ФКТ. U Plan 4x/0.10

Fig. 6. Lungs of Patient M., autopsy. Invasive adenocarcinoma and fibrous cavernous tuberculosis. U Plan 4x/0.10

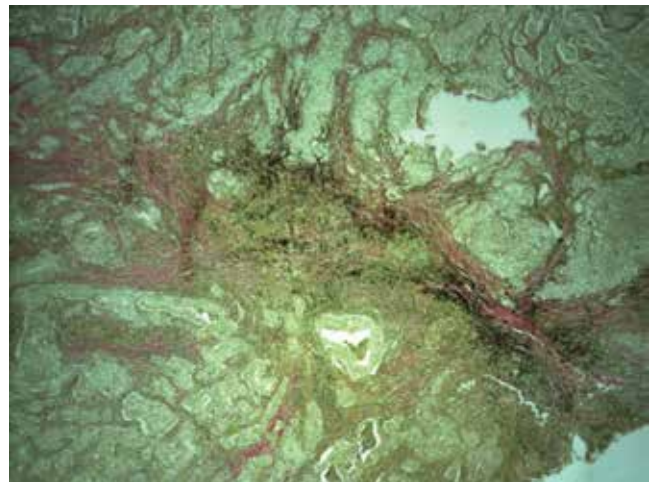


Рис. 7. Легкие пациента М., аутопсия.

Инвазивная аденокарцинома при ФКТ. U Plan 4x/0.10

Fig. 7. Lungs of Patient M., autopsy. Invasive adenocarcinoma and fibrous cavernous tuberculosis. U Plan 4x/0.10

некроза с контурами сосочковых структур. В просвете альвеол десквамация альвеолоцитов, эозинофильный экссудат с лимфоцитами, макрофагами, с примесью нейтрофильных гранулоцитов. Эпителий бронхов и бронхиол частично десквамирован, между эпителиальной выстилкой и мышечной оболочкой разрастание коллагеновых волокон и грубой волокнистой соединительной ткани, с сужением просветов бронхов и бронхиол, инфильтрация лимфоидными клетками и макрофагами с примесью нейтрофильных гранулоцитов, местами гипертрофированные мышечные волокна с хаотичным расположением, просветы некоторых бронхов расширены, в просветах эозинофильные массы и нейтрофильные гранулоциты, перибронхиально лимфоидноклеточная инфильтрация с примесью нейтрофильных гранулоцитов.

Патолого-анатомический диагноз. Код по МКБ X «С34.1» Основное заболевание: 1. Инвазивная слизь-продуцирующая умеренно дифференцированная аденокарцинома верхней доли правого легкого и бронхов (смешанноклеточная аденокарцинома), с преобладанием сосочковых структур и выраженным склерозом, с очагами некроза и распада, с распространенными метастазами в бронхопульмональные узлы с обеих сторон и в левое легкое. 2. Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого, с каверной больших размеров в верхней доле правого легкого, МБТ -/0, очаговый пневмо- и плевросклероз. Хронический продуктивный бронхит и бронхиолит, обострение. Осложнения: хроническое легочное сердце, тяжелая степень дистрофии миокарда, дилатация правых отделов сердца. Общее венозное полнокровие и паренхиматозная белковая дистрофия внутренних органов. Кахексия. Сопутствующие заболевания: хроническая алкогольная интоксикация. Хронический персистирующий гепатит с низкой активностью и выраженным склерозом. Хронический индуративный панкреатит вне ак-

тивности. Гипохромная анемия средней степени тяжести смешанного генеза.

Смерть больного М. 62 лет последовала от инвазивной слизь-продуцирующей умеренно дифференцированной аденокарциномы правого легкого с распространенными метастазами в бронхопульмональные лимфатические узлы и левое легкое, конкурирующее заболевание – фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого, непосредственная причина смерти – легочно-сердечная недостаточность.

Заключение

Представлен случай полного совпадения локализации аденокарциномы легкого и фиброзно-кавернозного туберкулеза, при этом опухолевый процесс не был диагностирован при жизни.

Тяжесть состояния пациента при обращении в медицинское учреждение, быстрый летальный исход не позволили провести полноценное инструментальное обследование для выявления опухолевого процесса.

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. Корецкая Н. М., Лесунова И. В. Рак легкого у больных активным туберкулезом органов дыхания по данным Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1 // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 273.
2. Левашов Ю. Н., Акопов А. Л., Елькин А. В., Басек Т. С., Ковалев М. Г. Хирургическое лечение рака легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 1. – С. 25-28.
3. Лесунова И. В., Корецкая Н. М. Клинико-рентгенологические проявления рака легкого у больных активным туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 27.

REFERENCES

1. Koretskaya N.M., Lesunova I.V. Lung cancer in respiratory tuberculosis patients according to data of Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1. *Journal Nauchnykh Statey Zdorovye I Obrazovanie V XXI Veke*, 2011, vol. 13, no. 2, pp. 273. (In Russ.)
2. Levashov Yu.N., Akopov A.L., Elkin A.V., Basesk T.S., Kovalev M.G. Surgical treatment of lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN*, 2003, vol. 14, no. 1, pp. 25-28. (In Russ.)
3. Lesunova I.V., Koretskaya N.M. Clinical and X-ray manifestations of lung cancer in those suffering from active respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 5, pp. 27. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ Пермского края «Клинический
фтизиопульмонологический медицинский центр»,
614990, г. Пермь, ш. Космонавтов, д. 160.
E-mail: permtdis@yandex.ru

Плотников Вадим Павлович

главный врач.
Тел.: 8 (342) 206-39-03.

Перминова Ираида Владимировна

кандидат медицинских наук, заместитель главного
врача по диспансерной работе, заведующая
физиотерапевтическим отделением.
Тел.: 8 (342) 206-46-03.
E-mail: ira25061972@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Clinical Phthisiopulmonology Medical Center,
160, Kosmonavtov Highway,
Perm, 614990
Email: permtdis@yandex.ru

Vadim P. Plotnikov

Chief Doctor.
Phone: +7 (342) 206-39-03.

Iraida V. Perminova

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Head Doctor for Dispensary Follow-up,
Head of Physiotherapeutic Department.
Phone: +7 (342) 206-46-03.
Email: ira25061972@yandex.ru

Черных Екатерина Евгеньевна

заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (342) 206-46-03.

Лаптев Сергей Павлович

кандидат медицинских наук, заведующий
патологоанатомическим отделением, врач
патологоанатом.
Тел.: 8 (342) 206-24-03.

Ekaterina E. Chernykh

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Phone: +7 (342) 206-46-03.

Sergey P. Laptev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Autopsy Department,
Morbid Anatomist.
Phone: +7 (342) 206-24-03.

Поступила 16.04.2018

Submitted as of 16.04.2018



ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ МИКРОВЕЗИКУЛЯРНЫЕ ЧАСТИЦЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

А. Е. ПЕТРЕНКО^{1,2}, Я. Ш. ШВАРЦ¹, С. Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ¹

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)», г. Новосибирск, РФ

В обзоре дается представление об основных классах внеклеточных микровезикулярных частиц, механизмах их биогенеза и возможной роли в развитии туберкулезной инфекции. Особое внимание уделено роли апоптоза инфицированных микобактериями туберкулеза макрофагов, генерации апоптотических эктосом и участию последних в формировании противотуберкулезного иммунного ответа.

Заключение: механизмы апоптотического блеббинга, собственно эктосомы и процессы клиринга этих частиц, возможно, могут стать в будущем новым инструментом патогенетической терапии туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, апоптоз, апоптотические тельца, эктосомы, экзосомы

Для цитирования: Петренко А. Е., Шварц Я. Ш., Белгородцев С. Н. Внеклеточные микровезикулярные частицы в патогенезе туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 41-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-41-51

EXTRACELLULAR MICROVESICULAR PARTICLES IN THE PATHOGENESIS OF TUBERCULOSIS

S. E. PETRENKO^{1,2}, YA. SH. SHVARTS¹, S. N. BELOGORODTSEV¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

The review describes main classes of extracellular microvesicular particles, mechanisms of their biogenesis and their potential role in the development of tuberculosis. Special attention is paid to apoptosis of macrophages infected with tuberculous mycobacteria, generation of apoptotic ectosome and involvement of the latter into the formation of anti-tuberculosis immune response. Conclusion: mechanisms of apoptotic blebbing, ectosomes and clearing of these particles possess the potential to become a new tool within pathogenetic therapy of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, apoptosis, apoptotic corpuscles, ectosomes, exosomes

For citations: Petrenko S. E., Shvarts Ya. Sh., Belogorodtsev S. N. Extracellular microvesicular particles in the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 1, P. 41-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-41-51

Высокая заболеваемость и смертность от туберкулеза определяют необходимость поиска новых мишеней для терапевтического воздействия. При туберкулезной инфекции *Mtb* длительно персистируют и размножаются в мононуклеарных фагоцитах, при этом такие инфицированные клетки часто генерируют внеклеточные везикулярные микрочастицы [106]. Не исключено, что воздействие на генерацию этих частиц может стать эффективным инструментом воздействия на течение патологического процесса.

В последнее десятилетие появились работы, свидетельствующие об участии в патогенезе туберкулеза внеклеточных микровезикулярных частиц. Эти микрочастицы переносят одновременно разные классы биомолекул, в том числе биологически активные полипептиды, нуклеиновые кислоты, липиды, стеролы и другие соединения. Наряду с контактами клетка-клетка и секретируемыми веществами, везикулярные частицы – важнейшие участники межклеточных коммуникаций [60, 102, 111]. Передача сигнала через частицы может происходить как при непосредственном взаимодействии мембранных молекул везикулярных частиц с мембранными белками клеток-реципиентов, так и при попадании содержимого микровезикул в клетку-реципиент.

Микрочастицы различаются по клеточному происхождению, биогенезу, размерам и функциям. По размеру основные типы микрочастиц, происходящих из эукариотических клеток, делятся на апоптотические тельца (АТ) – 500-5000 нм, эктосомы (апоптотические микровезикулы, МВ) – 100-1000 нм и экзосомы (Э) – 30-100 нм [7, 82]. Деление микрочастиц по величине не абсолютно, так как их размеры могут отчасти перекрывать друг друга. Выделение внеклеточных частиц в большинстве исследований производят методом дифференциального центрифугирования. При ускорении около 2000×g выделяются более крупные апоптотические тельца и клеточный дебрис, при 10000-20000×g – эктосомы, а при 100000 и 200000×g – экзосомы [25, 37]. Формирование экзосом происходит в процессе эндоцитоза при слиянии образовавшихся зрелых мультивезикулярных телец с плазматической мембраной клетки-продуцента [1, 2]. Генерация экзосом клетками-продуцентами осуществляется конституционально, но может быть значительно ускорена при гипоксии, окислительном стрессе, дефиците глюкозы и других воздействиях [9, 33, 76]. Эктосомы образуются путем выпячивания плазматической мембраны и отшнуровывания ее вместе с частью цитоплазмы

от клетки-донора в виде микропузырька [2]. Активность базальной продукции микровезикул обычно невысока, но при увеличении концентрации цитоплазматического кальция, особенно при апоптозе, резко возрастает [11, 50]. Например, стимуляция клеток форболовыми эфирами приводит к активации протеинкиназы C и росту концентрации кальция в цитоплазме, что резко усиливает продукцию эктосом [23, 24]. Процесс генерации эктосом также называют блеббингом (от слова *bleb* – пузырек). Апоптотические тельца, как и следует из их названия, образуются при апоптозе – они являются фактически останками клеток, содержащими фрагменты ядра, остатки органелл и цитоплазмы. Уменьшение размера этих частиц по сравнению с исходными клетками в значительной степени определяется потерей участков цитоплазмы и находящихся в них структур в процессе блеббинга.

Везикулярные микрочастицы участвуют во множестве различных физиологических и патологических процессов. В последние годы ведется изучение роли этих частиц при самых разнообразных заболеваниях, в том числе при раке, воспалительных и аутоиммунных процессах, нейродегенеративных заболеваниях, атеросклерозе, инфекционных заболеваниях. Имеются примеры их успешного использования в качестве инструмента диагностики и в более редких случаях – лечения патологических процессов [85]. В настоящее время исследования по применению внеклеточных микровезикул в качестве биомаркеров, средств терапии, вакцинации и доставки лекарств развиваются чрезвычайно интенсивно. Вместе с тем число таких работ в области фтизиатрии пока весьма невелико.

Экзосомы и туберкулез

Общая характеристика экзосом

Биогенез экзосом тесно связан с формированием и созреванием эндосом [3, 45]. На первом этапе формируются инвагинации убиквитинированных участков плазматической мембраны клетки, которые затем превращаются в ранние эндосомы. На поверхности таких эндосом найдены малые ГТФ-азы семейства Rab, в частности Rab5, которые регулируют транспорт различных везикулярных частиц внутри клетки. Процесс созревания и превращения ранних эндосом в поздние эндосомы (также называемые мультивезикулярными тельцами) включает появление на мембране эндосомы Rab7 и высвобождение с их поверхности Rab5. В конечном счете поздняя эндосома приобретает округлую форму и содержит в себе большое количество (как правило более 30) мелких интралюминальных везикул. В процессе образования интралюминальных/интраэндосомальных везикул большую роль играет эндосомальный сортирующий транспортный комплекс (ESCRT) [1, 3]. Последний состоит из нескольких субъединиц: ESCRT-0, -1, -2 и -3. Уста-

новлено, что одним из механизмов захвата белков в интралюминальные везикулы является взаимодействие этих белков с убиквитин-связывающими участками ESCRT-0, что запускает процесс инвагинации мембраны мультивезикулярного тельца [95] (однако существуют также ESCRT-независимые механизмы [51]). Сформированная таким образом поздняя эндосома может слиться с лизосомой или с плазматической мембраной. Перед слиянием с лизосомой в эндосоме закисляется содержимое и накапливаются гидролитические протеазы, что способствует в дальнейшем ее деградации в лизосоме [57, 66]. При слиянии с плазматической мембраной мультивезикулярное тельце приобретает маркеры Rab27a или Rab27b, обеспечивающие высвобождение интралюминальных везикул во внеклеточное пространство. Высвобожденные в результате везикулы называются экзосомами.

Экзосомы содержат множество липидов, белков и нуклеиновых кислот. При этом считается, что молекулярный состав экзосом зависит от типа клеток-продуцентов и их функционального состояния [99]. Основные гидрофобные молекулы, содержащиеся в экзосомах – это холестерин, сфингомиелин, гликосфинголипиды, фосфатидилхолин с насыщенными жирными кислотами [22, 62, 96]. Из РНК в экзосомах найдены микроРНК и другие некодирующие РНК, тРНК, функциональные мРНК, рРНК [12, 73, 101, 105]. В экзосомах также была найдена двухцепочечная ДНК (дцДНК) [56, 97]. Среди белков в экзосомах найдены в большом количестве специфические факторы иммунной системы, компоненты ESCRT, белки, необходимые для внутриклеточного транспорта, и белки, включенные в липидные рафты. В экзосомах найдены цитокины, тетраспанины, молекулы комплексов гистосовместимости I и II типов, гликозилфосфатидилинозитол-заякоренные белки, Rabs, SNARES и флотилин [30, 84, 90, 98, 102, 110, 112]. Универсальные полипептидные маркеры экзосом – тетраспанины CD63, CD81, CD9, а также Hsp70 [100].

Экзосомы могут генерироваться самыми разными типами клеток, в том числе В-лимфоцитами [82], цитотоксическими Т-лимфоцитами [77], дендритными клетками [112], макрофагами [5], клетками микроглии [78], фибробластами [47], клетками ворсин хориона [64], ретикулоцитами [49, 104], тромбоцитами [42], мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) [58], тучными клетками [83]. В легких, кроме этого, экзосомы могут генерироваться альвеолярными макрофагами, эндотелиальными, стволовыми, эпителиоидными и другими клетками [4].

Экзосомы при туберкулезной инфекции

В последние несколько лет появились публикации о возможной роли экзосом в патогенезе туберкулеза, начали появляться исследования этих частиц в качестве перспективных средств вакцинопрофилактики [20, 21, 53], диагностики [28, 61, 65, 68] и лечения [53, 94] заболевания.

Показано, что экзосомы, выделенные из инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов, могут способствовать выживанию и персистенции микобактерий или усиливать их вирулентность [67, 91]. Экзосомы, выделенные из *M. tuberculosis*-инфицированных, но неинтактных макрофагов, содержат в себе измененный комплекс белков. В частности, в них присутствует значительно больше таких белков, как HSP90, виментин, коронамин 1 С, моэзин, L-аминокислотная оксидаза (LAAO) [28]. Показано, что эти белки играют значительную роль во взаимодействии хозяин – микобактерия [34, 80, 89]. Также специфическими маркерами экзосом при инфекции *M. tuberculosis* могут служить следующие 8 белков: Antigen 85B, Antigen 85C, Apa, BfrB, GlcB, HspX, KatG, Mpt64 [52]. Известно, что Antigen 85B, Antigen 85C, Apa, GlcB являются адгезивными молекулами [55], тогда как BfrB, HspX, KatG, Mpt64 связаны с вирулентностью микобактерии [32]. Из них BfrB, KatG, Mpt64 отвечают за внутриклеточную персистенцию и выживание *M. tuberculosis* [71, 72, 75, 86].

Недавно группа исследователей выявила наличие в экзосомах, происходящих из БЦЖ-инфицированных человеческих макрофагов, микроРНК, меняющие метаболизм хозяина таким образом, чтобы улучшить выживаемость бактерий внутри клеток [5].

Экзосомы, выделенные из *M. tuberculosis*-инфицированных макрофагов, могут служить также инструментом для успешной персистенции микобактерии в клетках туберкулезного очага. Макрофаги, внутри которых находятся микобактерии, способствуя выживанию последних, не отвечают на воздействие ИФН- γ , который опосредует такие важные для борьбы с инфекцией механизмы, как экспрессия индуцибельной NO-синтазы и НАДФН-оксидазы, обеспечивающие продукцию активных форм кислорода и азота и тем самым киллинг патогенов. Также ИФН- γ облегчает процессинг и презентацию антигена посредством индукции экспрессии МНСII в макрофагах-реципиентах. Микобактерии туберкулеза способны блокировать ответ макрофагов на ИФН- γ как непосредственно, находясь внутри клетки, так и посредством включения своих антигенов в состав экзосом, секретируемых во внеклеточную жидкость [91]. Однако не исключено, что этот эффект достигается не с помощью экзосом клеток хозяина, а с помощью собственных мембранных везикул *M. tuberculosis* [8].

Вместе с тем экзосомы способны усиливать провоспалительные эффекты микобактерий, с одной стороны, увеличивая их патогенность и деструкцию тканей, а с другой – способствуя элиминации возбудителя. Установлено, что экзосомы, выделенные из инфицированных микобактериями клеток, стимулируют провоспалительный ответ макрофагов [17, 18]. Провоспалительный эффект таких экзосом в значительной степени опосреду-

ется наличием на их поверхности белка теплового шока Hsp70. Данный белок, связываясь с соответствующими TLR-рецепторами клеток, усиливает активацию NF- κ B и продукцию ФНО- α , а также ускоряет созревание фагосом и слияние фагосом с лизосомами, тем самым ускоряя гибель внутриклеточных микобактерий [6]. Также экзосомы инфицированных макрофагов индуцируют в интактных макрофагах повышенную продукцию таких цитокинов и хемокинов, как ФНО- α , моноцитарный хемотаксический белок-5 (MCP-5), макрофагальный воспалительный белок-1 α (MIP-1 α), макрофагальный воспалительный белок-1 β (MIP-1 β), регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками фактора (RANTES), Г-КСФ, растворимая молекула межклеточной адгезии sICAM-1, макрофагальный воспалительный белок-2 (MIP-2) и антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra). В экспериментах *in vivo* показано, что эти экзосомы способны рекрутировать моноциты и лимфоциты в очаг воспаления [92]. Кроме того, экзосомы могут участвовать в презентации антигенов микобактерии CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеткам и стимулировать иммуновоспалительный ответ [35].

Презентация антигенов *M. tuberculosis* Т-клеткам может происходить непосредственно при участии экзосом или путем кросс-презентации. Значимость вклада в индуцируемый экзосомами Т-клеточный ответ по сравнению с другими путями презентации остается неизвестной [94].

Показано, что экзосомы, выделенные из инфицированных микобактериями макрофагов, способны стимулировать образование Т-клеток памяти [20]. При этом иммунизация такими экзосомами вызывает преимущественно Th1-ответ, способствуя более эффективному формированию противотуберкулезного иммунитета. По этому показателю иммунизация экзосомами превосходит иммунизацию БЦЖ [20]. Поскольку получение экзосом из инфицированных микобактериями макрофагов – трудоемкая и времязатратная задача, поиск способов доставки микобактериальных антигенов в экзосомы является перспективным направлением дальнейших исследований. Одним из таких путей может служить убиквитинилирование целевых антигенных белков [21, 95].

Считается, что РНК, содержащаяся в экзосомах больных туберкулезом, может иметь большую диагностическую ценность. Действительно, в экзосомах, выделенных из сыворотки здоровых людей, у пациентов с латентным туберкулезом и с активным туберкулезом экспрессируются разные профили генов [65]. Различия между этими группами подтверждаются также и белковым составом экзосом [52]. Профили микроРНК из экзосом, выделенных из плевральной жидкости больных туберкулезом, раком легких и пневмонией, также отличаются друг от друга и могут служить потенциальными биомаркерами этих заболеваний [61].

Микровезикулы *M. tuberculosis*

Не только инфицированные клетки, но и сами микобактерии способны выделять мембранные везикулы размером 20-250 нм. К настоящему времени обнаружено 287 белков, входящих в состав таких везикул [59]. Некоторые из найденных белков играют важную роль в выживаемости и вирулентности микобактерий. К ним, в частности, относятся липопротеины/лиганды к TLR2-рецепторам LppX, LpqH, LpqN, LprA, LprF, LprG, PstS1, PstS2, PstS3. Эти липопротеины опознаются макрофагами и способствуют захвату микобактерий. Другой белок – HbhA, участвует во внеклеточной диссеминации микобактерий; TatA – белок, обуславливающий устойчивость микобактерий к β -лактамным антибиотикам; Hup, Acp – протеины, необходимые для роста микобактерий *in vitro*; FbpA, FbpB, FbpC опосредуют прикрепление микобактерий к макрофагам; SodB необходим для внутриклеточной выживаемости микобактерий [59].

Липогликаны и липопротеины, входящие в состав секретируемых микобактерией мембранных везикул, вызывают локальную иммуносупрессию в очаге микобактериальной инфекции. Интересно, что большинство микобактериальных компонентов, включая липоарабиноманнан, липоманнан и липопротеины LpqH, LprG, содержатся не столько в экзосомах инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов, сколько в мембранных везикулах, происходящих из самой микобактерии [8].

Мембранные везикулы, секретируемые *M. tuberculosis* в условиях недостатка железа, содержат железосвязывающие хелаты, в частности микобактин, что служит одним из способов приспособления микобактерии к дефициту железа [79].

Апоптотические тельца, эктосомы и туберкулез

Биогенез эктосом связан с изменением фосфолипидного состава участка плазматической мембраны клетки-донора. В обычных условиях во внутреннем слое плазматической мембраны находятся аминокислоты – фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, тогда как во внешнем слое преимущественно располагаются фосфатидилхолин и сфингомиелин. Существуют три фермента, обеспечивающих перенос фосфолипидов из одного слоя плазматической мембраны в другой: флиппаза – переносит фосфолипиды из внутреннего слоя в наружный, флоппаза – из наружного слоя во внутренний, липидная скрамблаза – неспецифично переносит фосфолипиды из одного слоя в другой. Резкое и значительное увеличение концентрации цитоплазматического кальция, характерное для апоптоза, активирует флоппазу и скрамблазу, но ингибирует флиппазу, при этом благодаря кальций-зависимому протеолизу цитоскелета происходит отсоединение микровезикул [2, 44]. В результате транслокации

анионного фосфатидилсерина на внешний слой клеточной мембраны поверхность клетки модифицируется и приобретает отрицательный заряд. Соответственно, образующиеся эктосомы несут на поверхности преимущественно отрицательные заряды. Количество выделяемых апоптотических микровезикул увеличивается при наличии онкогенных процессов. Это связано с высокой экспрессией опухолевыми клетками ГТФ-связывающего белка фактора АДФ-рибозилирования (ARF6) [70].

В эктосомах найдены мембранные белки клеточных продуцентов, а также цитозольное содержимое: рецепторы к хемокинам, Fas лиганд, рецепторы к факторам роста, мРНК, микроРНК, одноцепочечная ДНК (оцДНК), митохондриальная ДНК и др. [10, 19, 40, 93].

Апоптотические тельца образуются в результате апоптоза, имеют больший размер, чем эктосомы, и характеризуются присутствием внутри них остатков ядра и клеточных органелл. Однако в ходе апоптоза могут также появляться везикулярные клеточные фрагменты, более мелкие, чем классические апоптотические тельца. Такие клеточные ремнанты многие авторы так же называют эктосомами [2]. Апоптотические тельца могут переносить различные виды ДНК, РНК, белки и липиды [15, 16]. Тромбоспондины и С3b являются маркерами апоптотических телец [2]. На АТ также находятся специфичные для клетки-продуцента маркеры [48].

Исследование содержания РНК в частицах различного происхождения показало значительно меньшее содержание рРНК в эктосомах, чем в апоптотических тельцах [25].

Несмотря на то что *M. tuberculosis* – внутриклеточный патоген, эффективно избегающий Т-клеточного ответа на свои антигены, CD8⁺ Т-лимфоциты, реагирующие на внутриклеточные антигены, участвуют в защите хозяина от *Mtb*-инфекции [109]. Они распознают антигены, взаимодействуя с комплексом МНСI, связывающим в цитозоле чужеродные пептиды [13]. Неудивительно, что именно CD8⁺ Т-лимфоциты являются ключевыми клетками в борьбе против внутриклеточных микроорганизмов, в частности против вирусов.

Апоптотические микровезикулы, происходящие из инфицированных микобактериями макрофагов, – важный источник бактериальных антигенов. Взаимодействие комплекса МНСI-микобактериальные антигены с Т-клетками может осуществляться при участии этих частиц. Процесс представления комплекса МНСI-микобактериальные антигены Т-лимфоцитам с помощью везикулярных частиц реализуется в ходе так называемого кросс-прайминга Т-клеток и последующей кросс-презентации микобактериальных антигенов Т-клеткам в очаге инфекции [14]. Чтобы данный процесс произошел, дендритные клетки (ДК) и/или неинфицированные макрофаги захватывают переносимые антигены везикулярные частицы зараженных апоптотизирующих

макрофагов, осуществляют процессинг антигенов и мигрируют с ними в дренирующие лимфатические узлы.

Процессинг антигена в ДК и в других антигенпрезентирующих клетках происходит следующим образом. Специальный белковый комплекс, транспортер, ассоциированный с процессингом антигенов (ТАР), переносит пептиды чужеродных белков в эндоплазматический ретикулум, где они ассоциируются с главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса I и вместе с ним попадают на поверхность клетки. В таком виде комплекс МНСI-пептид может презентироваться Т-клеткам [26].

При презентации антигена CD8⁺ Т-лимфоциты активируются только в том случае, если до активации их предшественники – наивные Т-лимфоциты, были праймированы первичным взаимодействием с микобактериальными антигенами. Процесс прайминга наивных Т-лимфоцитов происходит в лимфоузлах. Под действием первичной встречи с антигеном рецепторы наивных Т-лимфоцитов получают способность распознавать и длительно высокоаффинно взаимодействовать с пептидным антигеном на антигенпрезентирующих клетках. Взаимодействие Т-клеток с МНСI-антиген-презентирующими клетками приводит к быстрой пролиферации и миграции CD8⁺ Т-лимфоцитов в очаг инфекции, где последние, повторно встречаясь с антигеном, будучи сенсибилизированными, легко активируются и осуществляют киллинг инфицированных клеток и патогенов.

Путь МНСI-опосредованной активации CD8⁺ Т-клеток возможен только для презентации пептидных молекул, попавших в цитозоль ДК. Возможны два пути попадания антигенов микобактерий в ДК для прайминга наивных Т-клеток: 1) *Mtb* непосредственно инфицируют дендритные клетки [27, 46]; 2) дендритные клетки не инфицируются, но захватывают микобактериальные антигены в виде микровезикул из погибающих инфицированных клеток [88]. Роль прямого заражения ДК маловероятна, так как в этом случае *Mtb* попадают в фагосомы и их антигены могут проникнуть в цитозоль только за счет непосредственного перемещения оттуда *Mtb* [103] либо за счет ESX-1-зависимого (ESAT-6 секретирующая система-1 *Mtb*) повреждения мембраны фагосомы и утечки антигенов [43]. Однако эксперименты показывают, что транслокация микобактерий и их антигенов из фагосом требует дней, тогда как фактически вся презентация происходит в течение часов [38, 39]. Более того, микобактерия туберкулеза, являясь успешным внутриклеточным патогеном, в случае непосредственного инфицирования ДК эффективно ингибирует активацию ДК и ДК-опосредованный транспорт микобактериальных антигенов в лимфатические узлы [41]. В то же время путь кросс-прайминга Т-клеток за счет микобактериальных антигенов, содержащихся в эктосомах, представляется практически доказан-

ным, так как имеет множество экспериментальных подтверждений.

Так, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* с внеклеточными частицами, полученными из *M. tuberculosis*-инфицированных ДК и макрофагов, показано, что внеклеточные частицы, являющиеся апоптотическими тельцами, содержали в своем составе только микобактериальные антигены, но не сами бактерии [107]. CD8⁺ Т-лимфоциты в результате взаимодействия с дендритными клетками, захватившими апоптотические тельца, были успешно активированы [88, 108].

Эксперименты на животных с интратрахеальным введением проапоптотических *Mtb*-инфицированных макрофагов показали увеличенное количество ТВ10.4-специфичных CD8⁺ Т-лимфоцитов в дренирующих лимфатических узлах по сравнению с введением контрольных макрофагов дикого типа. ТВ10.4 – микобактериальный антиген, вызывающий иммунодоминантный ответ при аэрозольной *Mtb*-инфекции в низких дозах. Апоптотическая активность инфицированных макрофагов играла решающую роль – добавление к проапоптотическим макрофагам ингибиторов каспаз 8 и 9, ингибирование в них апоптоза отменяло этот эффект [29]. Защитная роль апоптоза инфицированных макрофагов показана в большом количестве современных исследований [31, 63, 69, 74].

Интересно, что не только CD8⁺-, но и CD4⁺-опосредованный ответ на *Mtb* стимулируется апоптотическими частицами. Установлено, что при фагоцитозе дендритными клетками апоптотических телец, несущих микобактериальные антигены, повышается МНСII-опосредованная презентация антигенов CD4⁺ Т-лимфоцитам [14]. Последние являются важными участниками противотуберкулезного иммунитета [54].

Недавние исследования показали, что *M. tuberculosis* ингибирует апоптоз через протеиновую фосфатазу Mg²⁺/Mn²⁺-зависимую 1A (PPM1A). Индукция повышенных количеств этой фосфатазы контролирует как внешний, так и внутренний путь апоптоза клеток-хозяев. На основании данных о фосфорилируемых в результате активности PPM1A-белков сделан вывод, что ключевым моментом сигнального пути, опосредованного PPM1A, является ингибирование JNK (с-Jun-NH2-терминальной протеинкиназы). Руководствуясь данной находкой можно найти селективные индукторы апоптоза в инфицированных *Mtb*-клетках. Агонист фосфорилирования JNK (анизомидин) может противодействовать усилению регуляции PPM1A и восстанавливать способность макрофагов претерпевать апоптоз в ответ на инфекцию *Mtb* [87].

В формировании *Mtb*-индуцированной гранулематозной инфильтрации принимают участие не только макрофаги, но и другие клетки, в том числе МСК [81]. По нашим данным, МСК быстро погибают апоптотическим путем под действием микобактерий. По предварительным результатам, 2-крат-

ное внутривенное введение апоптотических телец и экзосом из МСК мышам с острой туберкулезной инфекцией значительно снижает микобактериальную нагрузку в пораженных органах.

Апоптоз-зависимая элиминация микобактерий позволяет думать о существенном вкладе апоптотических телец и апоптотических микровезикул в

формирование антимиkobактериальной резистентности. Очевидно, механизмы формирования и клиренса этих частиц при туберкулезе могут явиться новой перспективной мишенью для патогенетической терапии, а сами частицы – стать основой для создания противотуберкулезных вакцин и биологических препаратов.

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. Тамкович С. Н., Тутанов О. С., Лактионов П. П. Экзосомы: механизмы возникновения, состав, транспорт, биологическая активность, использование в диагностике // *Биологические мембраны*. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 163-175.
2. Akers J. C., Gonda D., Kim R., Carter B. S., Chen C. C. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies // *J. Neurooncol.* – 2013. – Vol. 113, № 1. – P. 1-11.
3. Alenquer M., Amorim M. J. Exosome biogenesis, regulation, and function in viral infection // *Viruses*. – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 5066-5083.
4. Alipoor S. D., Mortaz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaedi M., Adcock I. M. Exosomes and exosomal miRNA in respiratory diseases // *Mediators. Inflamm.* – 2016. – Vol. 5628404.
5. Alipoor S. D., Mortaz E., Tabarsi P. et al. Bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages // *J. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 105.
6. Anand P. K., Anand E., Bleck C. K., Anes E., Griffiths G. Exosomal Hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. e10136.
7. Andre F., Scharzt N. E., Movassagh M. et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9329. – P. 295-305.
8. Athman J. J., Wang Y., McDonald D. J., Boom W. H., Harding C. V., Wearsch P. A. Bacterial membrane vesicles mediate the release of *Mycobacterium tuberculosis* lipoglycans and lipoproteins from infected macrophages // *J. Immunol.* – 2015. – Vol. 195, № 3. – P. 1044-1053.
9. Atienzar-Aroca S., Flores-Bellver M., Serrano-Heras G. et al. Oxidative stress in retinal pigment epithelium cells increases exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells // *J. Cell. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 20, № 8. – P. 1457-1466.
10. Balaj L., Lessard R., Dai L. et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences // *Nat. Commun.* – 2011. – Vol. 2. – P. 180.
11. Baroni M., Pizzirani C., Pinotti M. et al. Stimulation of P2 (P2X7) receptors in human dendritic cells induces the release of tissue factor-bearing microparticles // *FASEB. J.* – 2007. – Vol. 21, № 8. – P. 1926-1933.
12. Batagov A. O., Kurochkin I. V. Exosomes secreted by human cells transport largely mRNA fragments that are enriched in the 3'-untranslated regions // *Biol Direct*. – 2013. – Vol. 8. – P. 12.
13. Behar S. M. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – Vol. 783. – P. 141-163.
14. Behar S. M., Martin C. J., Nunes-Alves C., Divangahi M., Remold H. G. Lipids, apoptosis, and cross-presentation: links in the chain of host defense against *Mycobacterium tuberculosis* // *Microbes Infect.* – 2011. – Vol. 13, № 8-9. – P. 749-756.
15. Berda-Haddad Y., Robert S., Salers P. et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1α // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2011. – Vol. 108, № 51. – P. 20684-20689.
16. Bergsmedh A., Szeles A., Henriksson M. et al. Horizontal transfer of oncogenes by uptake of apoptotic bodies // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2001. – Vol. 98, № 11. – P. 6407-6411.
17. Bhatnagar S., Schorey J. S. Exosomes released from infected macrophages contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and are proinflammatory // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 35. – P. 25779-25789.

REFERENCES

1. Tamkovich S.N., Tutanov O.S., Laktionov P.P. Exosomes: genetic mechanisms, composition, transport, biological activity, utilization for diagnostic purposes. *Biologicheskiye Membrany*, 2016, vol. 33, no. 3, pp. 163-175. (In Russ.)
2. Akers J.C., Gonda D., Kim R., Carter B.S., Chen C.C. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J. Neurooncol.*, 2013, vol. 113, no. 1, pp. 1-11.
3. Alenquer M., Amorim M.J. Exosome biogenesis, regulation, and function in viral infection. *Viruses*, 2015, vol. 7, no. 9, pp. 5066-5083.
4. Alipoor S.D., Mortaz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaedi M., Adcock I. M. Exosomes and exosomal miRNA in respiratory diseases. *Mediators. Inflamm.*, 2016, vol. 5628404.
5. Alipoor S.D., Mortaz E., Tabarsi P. et al. Bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages. *J. Transl. Med.*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 105.
6. Anand P.K., Anand E., Bleck C.K., Anes E., Griffiths G. Exosomal Hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. e10136.
7. Andre F., Scharzt N.E., Movassagh M. et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes. *Lancet*, 2002, vol. 360, no. 9329, pp. 295-305.
8. Athman J.J., Wang Y., McDonald D.J., Boom W.H., Harding C.V., Wearsch P.A. Bacterial membrane vesicles mediate the release of *Mycobacterium tuberculosis* lipoglycans and lipoproteins from infected macrophages. *J. Immunol.*, 2015, vol. 195, no. 3, pp. 1044-1053.
9. Atienzar-Aroca S., Flores-Bellver M., Serrano-Heras G. et al. Oxidative stress in retinal pigment epithelium cells increases exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 2016, vol. 20, no. 8, pp. 1457-1466.
10. Balaj L., Lessard R., Dai L. et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat. Commun.*, 2011, vol. 2, pp. 180.
11. Baroni M., Pizzirani C., Pinotti M. et al. Stimulation of P2 (P2X7) receptors in human dendritic cells induces the release of tissue factor-bearing microparticles. *FASEB. J.*, 2007, vol. 21, no. 8, pp. 1926-1933.
12. Batagov A.O., Kurochkin I.V. Exosomes secreted by human cells transport largely mRNA fragments that are enriched in the 3'-untranslated regions. *Biol Direct*, 2013, vol. 8, pp. 12.
13. Behar S.M. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, vol. 783, pp. 141-163.
14. Behar S.M., Martin C.J., Nunes-Alves C., Divangahi M., Remold H.G. Lipids, apoptosis, and cross-presentation: links in the chain of host defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect.*, 2011, vol. 13, no. 8-9, pp. 749-756.
15. Berda-Haddad Y., Robert S., Salers P. et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1α. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 51, pp. 20684-20689.
16. Bergsmedh A., Szeles A., Henriksson M. et al. Horizontal transfer of oncogenes by uptake of apoptotic bodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, no. 11, pp. 6407-6411.
17. Bhatnagar S., Schorey J.S. Exosomes released from infected macrophages contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and are proinflammatory. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, no. 35, pp. 25779-25789.

18. Bhatnagar S., Shinagawa K., Castellino F.J., Schorey J.S. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response *in vitro* and *in vivo* // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, № 9. – P. 3234-3244.
19. Burger D., Schock S., Thompson C. S., Montezano A. C., Hakim A. M., Touyz R. M. Microparticles: biomarkers and beyond // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2013. – Vol. 124, № 7. – P. 423-441.
20. Cheng Y., Schorey J. S. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 43, № 12. – P. 3279-3290.
21. Cheng Y., Schorey J. S. Targeting soluble proteins to exosomes using a ubiquitin tag // *Biotechnol. Bioeng.* – 2016. – Vol. 113, № 6. – P. 1315-1324.
22. Choi D. S., Kim D. K., Kim Y. K., Gho Y. S. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes // *Proteomics*. – 2013. – Vol. 13, № 10-11. – P. 1554-1571.
23. Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more // *Trends. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 43-51.
24. Cocucci E., Racchetti G., Podini P., Meldolesi J. Enlargeosome traffic: exocytosis triggered by various signals is followed by endocytosis, membrane shedding or both // *Traffic*. – 2007. – Vol. 8, № 6. – P. 742-757.
25. Crescitelli R., Lässer C., Szabó T. G. et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes // *J. Extracell. Vesicles*. – 2013. – Vol. 2.
26. Cresswell P., Ackerman A. L., Giodini A., Peaper D. R., Wearsch P. A. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing and cross-presentation // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 207. – P. 145-157.
27. Demangel C., Bean A. G., Martin E., Feng C. G., Kamath A. T., Britton W. J. Protection against aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection using *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guérin-infected dendritic cells // *Eur. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 29, № 6. – P. 1972-1979.
28. Diaz G., Wolfe L. M., Kruh-Garcia N. A., Dobos K. M. Changes in the membrane-associated proteins of exosomes released from human macrophages after *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 37975.
29. Divangahi M., Desjardins D., Nunes-Alves C., Remold H. G., Behar S. M. Eicosanoid pathways regulate adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, № 8. – P. 751-758.
30. Escola J. M., Kleijmeer M. J., Stoorvogel W., Griffith J. M., Yoshie O., Geuze H. J. Selective enrichment of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 32. – P. 20121-20127.
31. Fairbairn I. P., Stober C. B., Kumararatne D. S., Lammas D. A. ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X(7)-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, № 6. – P. 3300-3307.
32. Forrellad M. A., Klepp L. I., Gioffré A. et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex // *Virulence*. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 3-66.
33. Garcia N. A., Ontoria-Oviedo I., González-King H., Diez-Juan A., Sepúlveda P. Glucose starvation in cardiomyocytes enhances exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. e0138849.
34. Garg A., Barnes P. F., Porgador A. et al. Vimentin expressed on *Mycobacterium tuberculosis*-infected human monocytes is involved in binding to the NKp46 receptor // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 9. – P. 6192-6198.
35. Giri P. K., Schorey J. S. Exosomes derived from *M. Bovis* BCG infected macrophages activate antigen-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells *in vitro* and *in vivo* // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. e2461.
36. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization. – 2017. – pp. 262. ISBN 978-92-4-156551-6.
37. Gould S. J., Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles // *J. Extracell. Vesicles*. – 2013. – Vol. 2.
38. Grotzke J. E., Harrieff M. J., Siler A. C. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* phagosome is a HLA-I processing competent organelle // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. e1000374.
39. Grotzke J. E., Siler A. C., Lewinsohn D. A., Lewinsohn D. M. Secreted immunodominant *Mycobacterium tuberculosis* antigens are processed by the cytosolic pathway // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 7. – P. 4336-4343.
40. Guescini M., Genedani S., Stocchi V., Agnati L. F. Astrocytes and Glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA // *J. Neural. Transm (Vienna)*. – 2010. – Vol. 117, № 1. – P. 1-4.
41. Bhatnagar S., Shinagawa K., Castellino F.J., Schorey J.S. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response *in vitro* and *in vivo*. *Blood*, 2007, vol. 110, no. 9, pp. 3234-3244.
42. Burger D., Schock S., Thompson C.S., Montezano A.C., Hakim A.M., Touyz R.M. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin. Sci., (Lond)*, 2013, vol. 124, no. 7, pp. 423-441.
43. Cheng Y., Schorey J.S. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur. J. Immunol.*, 2013, vol. 43, no. 12, pp. 3279-3290.
44. Cheng Y., Schorey J.S. Targeting soluble proteins to exosomes using a ubiquitin tag. *Biotechnol. Bioeng.*, 2016, vol. 113, no. 6, pp. 1315-1324.
45. Choi D.S., Kim D.K., Kim Y.K., Gho Y.S. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes. *Proteomics*, 2013, vol. 13, no. 10-11, pp. 1554-1571.
46. Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends. Cell. Biol.*, 2009, vol. 19, no. 2, pp. 43-51.
47. Cocucci E., Racchetti G., Podini P., Meldolesi J. Enlargeosome traffic: exocytosis triggered by various signals is followed by endocytosis, membrane shedding or both. *Traffic*, 2007, vol. 8, no. 6, pp. 742-757.
48. Crescitelli R., Lässer C., Szabó T.G. et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes. *J. Extracell. Vesicles*, 2013, vol. 2.
49. Cresswell P., Ackerman A.L., Giodini A., Peaper D.R., Wearsch P.A. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing and cross-presentation. *Immunol. Rev.*, 2005, vol. 207, pp. 145-157.
50. Demangel C., Bean A.G., Martin E., Feng C.G., Kamath A.T., Britton W.J. Protection against aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection using *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guérin-infected dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, 1999, vol. 29, no. 6, pp. 1972-1979.
51. Diaz G., Wolfe L.M., Kruh-Garcia N.A., Dobos K.M. Changes in the membrane-associated proteins of exosomes released from human macrophages after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 37975.
52. Divangahi M., Desjardins D., Nunes-Alves C., Remold H.G., Behar S.M. Eicosanoid pathways regulate adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, no. 8, pp. 751-758.
53. Escola J.M., Kleijmeer M.J., Stoorvogel W., Griffith J.M., Yoshie O., Geuze H.J. Selective enrichment of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes. *J. Biol. Chem.*, 1998, vol. 273, no. 32, pp. 20121-20127.
54. Fairbairn I.P., Stober C.B., Kumararatne D.S., Lammas D.A. ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X(7)-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, no. 6, pp. 3300-3307.
55. Forrellad M.A., Klepp L.I., Gioffré A. et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 3-66.
56. Garcia N.A., Ontoria-Oviedo I., González-King H., Diez-Juan A., Sepúlveda P. Glucose starvation in cardiomyocytes enhances exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9, pp. e0138849.
57. Garg A., Barnes P.F., Porgador A. et al. Vimentin expressed on *Mycobacterium tuberculosis*-infected human monocytes is involved in binding to the NKp46 receptor. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 9, pp. 6192-6198.
58. Giri P.K., Schorey J.S. Exosomes derived from *M. Bovis* BCG infected macrophages activate antigen-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 6, pp. e2461.
59. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization. 2017, pp. 262. ISBN 978-92-4-156551-6.
60. Gould S.J., Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *J. Extracell. Vesicles*, 2013, vol. 2.
61. Grotzke J.E., Harrieff M.J., Siler A.C. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* phagosome is a HLA-I processing competent organelle. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 4, pp. e1000374.
62. Grotzke J.E., Siler A.C., Lewinsohn D.A., Lewinsohn D.M. Secreted immunodominant *Mycobacterium tuberculosis* antigens are processed by the cytosolic pathway. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 7, pp. 4336-4343.
63. Guescini M., Genedani S., Stocchi V., Agnati L.F. Astrocytes and Glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA. *J. Neural. Transm (Vienna)*, 2010, vol. 117, no. 1, pp. 1-4.

41. Hanekom W. A., Mendillo M., Manca C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits maturation of human monocyte-derived dendritic cells *in vitro* // J. Infect. Dis. - 2003. - Vol. 188, № 2. - P. 257-266.
42. Heijnen H. F., Schiel A. E., Fijnheer R., Geuze H. J., Sixma J. J. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules // Blood. - 1999. - Vol. 94, № 11. - P. 3791-3799.
43. Hsu T., Hingley-Wilson S. M., Chen B. et al. The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 2003. - Vol. 100, № 21. - P. 12420-12425.
44. Hugel B., Martínez M. C., Kunzelmann C., Freyssinet J. M. Membrane microparticles: two sides of the coin // Physiology (Bethesda). - 2005. - Vol. 20. - P. 22-27.
45. Huotari J., Helenius A. Endosome maturation // EMBO J. - 2011. - Vol. 30, № 17. - P. 3481-3500.
46. Inaba K., Inaba M., Naito M., Steinman R. M. Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus Calmette-Guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens *in vivo* // J. Exp. Med. - 1993. - Vol. 178, № 2. - P. 479-488.
47. Ji H., Erfani N., Tauro B. J. et al. Difference gel electrophoresis analysis of Ras-transformed fibroblast cell-derived exosomes // Electrophoresis. - 2008. - Vol. 29, № 12. - P. 2660-2671.
48. Jiang L., Paone S., Caruso S. et al. Determining the contents and cell origins of apoptotic bodies by flow cytometry // Sci. Rep. - 2017. - Vol. 7, № 1. - P. 14444.
49. Johnstone R. M., Adam M., Hammond J. R., Orr L., Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) // J. Biol. Chem. - 1987. - Vol. 262, № 19. - P. 9412-9420.
50. Kahner B. N., Dorsam R. T., Kunapuli S. P. Role of P2Y receptor subtypes in platelet-derived microparticle generation // Front. Biosci. - 2008. - Vol. 13. - P. 433-439.
51. Kharaziha P., Ceder S., Li Q., Panaretakis T. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle // Biochim. Biophys. Acta. - 2012. - Vol. 1826, № 1. - P. 103-111.
52. Kruh-Garcia N. A., Wolfe L. M., Chaisson L. H. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* peptides in the exosomes of patients with active and latent *M. tuberculosis* infection using MRM-MS // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, № 7. - P. e103811.
53. Kruh-Garcia N. A., Wolfe L. M., Dobos K. M. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis // Tuberculosis (Edinb.). - 2015. - Vol. 95, № 1. - P. 26-30.
54. Kumar P. IFN γ -producing CD4 // Clin. Transl. Med. - 2017. - Vol. 6, № 1. - P. 21.
55. Kumar S., Puniya B. L., Parween S., Nahar P., Ramachandran S. Identification of novel adhesins of *M. tuberculosis* H37Rv using integrated approach of multiple computational algorithms and experimental analysis // PLoS. One. - 2013. - Vol. 8, № 7. - P. e69790.
56. Kurywachak P., Tavormina J., Kalluri R. The emerging roles of exosomes in the modulation of immune responses in cancer // Genome Med. - 2018. - Vol. 10, № 1. - P. 23.
57. Lafourcade C., Sobo K., Kieffer-Jaquinod S., Garin J., van der Goot F. G. Regulation of the V-ATPase along the endocytic pathway occurs through reversible subunit association and membrane localization // PLoS One. - 2008. - Vol. 3, № 7. - P. e2758.
58. Lai R. C., Arslan F., Lee M. M. et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury // Stem. Cell. Res. - 2010. - Vol. 4, № 3. - P. 214-222.
59. Lee J., Kim S. H., Choi D. S. et al. Proteomic analysis of extracellular vesicles derived from *Mycobacterium tuberculosis* // Proteomics. - 2015. - Vol. 15, № 19. - P. 3331-3337.
60. Li M., Zeringer E., Barta T., Schageman J., Cheng A., Vlassov A. V. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. - 2014. - Vol. 369. - P. 1652.
61. Lin J., Wang Y., Zou Y. Q. et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia // Tumour. Biol. - 2016.
62. Llorente A., Skotland T., Sylvänne T. et al. Molecular lipidomics of exosomes released by PC-3 prostate cancer cells // Biochim. Biophys. Acta. - 2013. - Vol. 1831, № 7. - P. 1302-1309.
41. Hanekom W.A., Mendillo M., Manca C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits maturation of human monocyte-derived dendritic cells *in vitro*. J. Infect. Dis., 2003, vol. 188, no. 2, pp. 257-266.
42. Heijnen H.F., Schiel A.E., Fijnheer R., Geuze H.J., Sixma J.J. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules. Blood, 1999, vol. 94, no. 11, pp. 3791-3799.
43. Hsu T., Hingley-Wilson S.M., Chen B. et al. The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, vol. 100, no. 21, pp. 12420-12425.
44. Hugel B., Martínez M.C., Kunzelmann C., Freyssinet J.M. Membrane microparticles: two sides of the coin. Physiology (Bethesda), 2005, vol. 20, pp. 22-27.
45. Huotari J., Helenius A. Endosome maturation. EMBO J., 2011, vol. 30, no. 17, pp. 3481-3500.
46. Inaba K., Inaba M., Naito M., Steinman R.M. Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus Calmette-Guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens *in vivo*. J. Exp. Med., 1993, vol. 178, no. 2, pp. 479-488.
47. Ji H., Erfani N., Tauro B.J. et al. Difference gel electrophoresis analysis of Ras-transformed fibroblast cell-derived exosomes. Electrophoresis, 2008, vol. 29, no. 12, pp. 2660-2671.
48. Jiang L., Paone S., Caruso S. et al. Determining the contents and cell origins of apoptotic bodies by flow cytometry. Sci. Rep., 2017, vol. 7, no. 1, pp. 14444.
49. Johnstone R.M., Adam M., Hammond J.R., Orr L., Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). J. Biol. Chem., 1987, vol. 262, no. 19, pp. 9412-9420.
50. Kahner B.N., Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Role of P2Y receptor subtypes in platelet-derived microparticle generation. Front. Biosci., 2008, vol. 13, pp. 433-439.
51. Kharaziha P., Ceder S., Li Q., Panaretakis T. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle. Biochim. Biophys. Acta., 2012, vol. 1826, no. 1, pp. 103-111.
52. Kruh-Garcia N.A., Wolfe L.M., Chaisson L.H. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* peptides in the exosomes of patients with active and latent *M. tuberculosis* infection using MRM-MS. PLoS One, 2014, vol. 9, no. 7, pp. e103811.
53. Kruh-Garcia N.A., Wolfe L.M., Dobos K.M. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis. Tuberculosis (Edinb.), 2015, vol. 95, no. 1, pp. 26-30.
54. Kumar P. IFN γ -producing CD4. Clin. Transl. Med., 2017, vol. 6, no. 1, pp. 21.
55. Kumar S., Puniya B.L., Parween S., Nahar P., Ramachandran S. Identification of novel adhesins of *M. tuberculosis* H37Rv using integrated approach of multiple computational algorithms and experimental analysis. PLoS. One, 2013, vol. 8, no. 7, pp. e69790.
56. Kurywachak P., Tavormina J., Kalluri R. The emerging roles of exosomes in the modulation of immune responses in cancer. Genome Med., 2018, vol. 10, no. 1, pp. 23.
57. Lafourcade C., Sobo K., Kieffer-Jaquinod S., Garin J., van der Goot F.G. Regulation of the V-ATPase along the endocytic pathway occurs through reversible subunit association and membrane localization. PLoS One, 2008, vol. 3, no. 7, pp. e2758.
58. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M. et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. Stem. Cell. Res., 2010, vol. 4, no. 3, pp. 214-222.
59. Lee J., Kim S.H., Choi D.S. et al. Proteomic analysis of extracellular vesicles derived from *Mycobacterium tuberculosis*. Proteomics, 2015, vol. 15, no. 19, pp. 3331-3337.
60. Li M., Zeringer E., Barta T., Schageman J., Cheng A., Vlassov A.V. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 2014, vol. 369, pp. 1652.
61. Lin J., Wang Y., Zou Y.Q. et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia. Tumour. Biol., 2016.
62. Llorente A., Skotland T., Sylvänne T. et al. Molecular lipidomics of exosomes released by PC-3 prostate cancer cells. Biochim. Biophys. Acta., 2013, vol. 1831, no. 7, pp. 1302-1309.

63. Loeuillet C., Martinon F., Perez C., Munoz M., Thome M., Meylan P.R. *Mycobacterium tuberculosis* subverts innate immunity to evade specific effectors // *J. Immunol.* - 2006. - Vol. 177, № 9. - P. 6245-6255.
64. Luo S.S., Ishibashi O., Ishikawa G. et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes // *Biol. Reprod.* - 2009. - Vol. 81, № 4. - P. 717-729.
65. Lv L., Li C., Zhang X. et al. RNA profiling analysis of the serum exosomes derived from patients with active and latent // *Front Microbiol.* - 2017. - Vol. 8. - P. 1051.
66. Marshansky V., Futai M. The V-type H⁺-ATPase in vesicular trafficking: targeting, regulation and function // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2008. - Vol. 20, № 4. - P. 415-426.
67. Martin C. J., Carey A. F., Fortune S. M. A bug's life in the granuloma // *Semin Immunopathol.* - 2016. - Vol. 38, № 2. - P. 213-220.
68. Mehaffy C., Dobos K. M., Nahid P., Kruh-Garcia N. A. Second generation multiple reaction monitoring assays for enhanced detection of ultra-low abundance // *Clin. Proteomics.* - 2017. - Vol. 14. - P. 21.
69. Molloy A., Laochumroonvorapong P., Kaplan G. Apoptosis, but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing of intracellular bacillus Calmette-Guérin // *J. Exp. Med.* - 1994. - Vol. 180, № 4. - P. 1499-1509.
70. Muralidharan-Chari V., Clancy J., Plou C. et al. ARF6-regulated shedding of tumor cell-derived plasma membrane microvesicles // *Curr. Biol.* - 2009. - Vol. 19, № 22. - P. 1875-1885.
71. Mustafa T., Wiker H. G., Mørkve O., Sviland L. Reduced apoptosis and increased inflammatory cytokines in granulomas caused by tuberculous compared to non-tuberculous mycobacteria: role of MPT64 antigen in apoptosis and immune response // *Clin. Exp. Immunol.* - 2007. - Vol. 150, № 1. - P. 105-113.
72. Mustafa T., Wiker H. G., Mørkve O., Sviland L. Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by *Mycobacterium tuberculosis* // *Virchows. Arch.* - 2008. - Vol. 452, № 4. - P. 449-456.
73. Nolte-t Hoen E. N., Buermans H. P., Waasdorp M., Stoorvogel W., Wauben M. H., 't Hoen P. A. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions // *Nucleic. Acids. Res.* - 2012. - Vol. 40, № 18. - P. 9272-9285.
74. Oddo M., Renno T., Attinger A., Bakker T., MacDonald H. R., Meylan P. R. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Immunol.* - 1998. - Vol. 160, № 11. - P. 5448-5454.
75. Pandey R., Rodriguez G. M. A ferritin mutant of *Mycobacterium tuberculosis* is highly susceptible to killing by antibiotics and is unable to establish a chronic infection in mice // *Infect. Immun.* - 2012. - Vol. 80, № 10. - P. 3650-3659.
76. Panigrahi G. K., Praharaj P. P., Peak T. C. et al. Hypoxia-induced exosome secretion promotes survival of African-American and Caucasian prostate cancer cells // *Sci. Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 3853.
77. Peters P. J., Geuze H. J., Van der Donk H. A. et al. Molecules relevant for T cell-target cell interaction are present in cytolytic granules of human T lymphocytes // *Eur. J. Immunol.* - 1989. - Vol. 19, № 8. - P. 1469-1475.
78. Potoicchio I., Carven G. J., Xu X. et al. Proteomic analysis of microglia-derived exosomes: metabolic role of the aminopeptidase CD13 in neuropeptide catabolism // *J. Immunol.* - 2005. - Vol. 175, № 4. - P. 2237-2243.
79. Prados-Rosales R., Weinrick B. C., Piqué D. G., Jacobs W. R., Casadevall A., Rodriguez G. M. Role for *Mycobacterium tuberculosis* membrane vesicles in iron acquisition // *J. Bacteriol.* - 2014. - Vol. 196, № 6. - P. 1250-1256.
80. Puiffe M. L., Lachaise I., Molinier-Frenkel V., Castellano F. Antibacterial properties of the mammalian L-amino acid oxidase IL4I1 // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8, № 1. - P. e54589.
81. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S., Van Kaer L., Das G. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2010. - Vol. 107, № 50. - P. 21653-21658.
82. Raposo G., Nijman H. W., Stoorvogel W. et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles // *J. Exp. Med.* - 1996. - Vol. 183, № 3. - P. 1161-1172.
83. Raposo G., Tenza D., Mecheri S., Peronet R., Bonnerot C., Desaymard C. Accumulation of major histocompatibility complex class II molecules in mast cell secretory granules and their release upon degranulation // *Mol. Biol. Cell.* - 1997. - Vol. 8, no. 12. - P. 2631-2645.
84. Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M. Z. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication // *Leukemia.* - 2006. - Vol. 20, № 9. - P. 1487-1495.
63. Loeuillet C., Martinon F., Perez C., Munoz M., Thome M., Meylan P.R. *Mycobacterium tuberculosis* subverts innate immunity to evade specific effectors. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 9, pp. 6245-6255.
64. Luo S.S., Ishibashi O., Ishikawa G. et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol. Reprod.*, 2009, vol. 81, no. 4, pp. 717-729.
65. Lv L., Li C., Zhang X. et al. RNA profiling analysis of the serum exosomes derived from patients with active and latent. *Front Microbiol.*, 2017, vol. 8, pp. 1051.
66. Marshansky V., Futai M. The V-type H⁺-ATPase in vesicular trafficking: targeting, regulation and function. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2008. vol. 20, no. 4, pp. 415-426.
67. Martin C.J., Carey A.F., Fortune S.M. A bug's life in the granuloma. *Semin Immunopathol.*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 213-220.
68. Mehaffy C., Dobos K.M., Nahid P., Kruh-Garcia N.A. Second generation multiple reaction monitoring assays for enhanced detection of ultra-low abundance. *Clin. Proteomics*, 2017, vol. 14, pp. 21.
69. Molloy A., Laochumroonvorapong P., Kaplan G. Apoptosis, but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing of intracellular bacillus Calmette-Guérin. *J. Exp. Med.*, 1994, vol. 180, no. 4, pp. 1499-1509.
70. Muralidharan-Chari V., Clancy J., Plou C. et al. ARF6-regulated shedding of tumor cell-derived plasma membrane microvesicles. *Curr. Biol.*, 2009, vol. 19, no. 22, pp. 1875-1885.
71. Mustafa T., Wiker H.G., Mørkve O., Sviland L. Reduced apoptosis and increased inflammatory cytokines in granulomas caused by tuberculous compared to non-tuberculous mycobacteria: role of MPT64 antigen in apoptosis and immune response. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 150, no. 1, pp. 105-113.
72. Mustafa T., Wiker H.G., Mørkve O., Sviland L. Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *Virchows. Arch.* 2008, vol. 452, no. 4, pp. 449-456.
73. Nolte-t Hoen E.N., Buermans H.P., Waasdorp M., Stoorvogel W., Wauben M.H., 't Hoen P.A. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions. *Nucleic. Acids. Res.*, 2012, vol. 40, no. 18, pp. 9272-9285.
74. Oddo M., Renno T., Attinger A., Bakker T., MacDonald H.R., Meylan P.R. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.*, 1998, vol. 160, no. 11, pp. 5448-5454.
75. Pandey R., Rodriguez G.M. A ferritin mutant of *Mycobacterium tuberculosis* is highly susceptible to killing by antibiotics and is unable to establish a chronic infection in mice. *Infect. Immun.*, 2012, vol. 80, no. 10, pp. 3650-3659.
76. Panigrahi G.K., Praharaj P.P., Peak T.C. et al. Hypoxia-induced exosome secretion promotes survival of African-American and Caucasian prostate cancer cells. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 3853.
77. Peters P.J., Geuze H.J., Van der Donk H.A. et al. Molecules relevant for T cell-target cell interaction are present in cytolytic granules of human T lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 1989, vol. 19, no. 8, pp. 1469-1475.
78. Potoicchio I., Carven G.J., Xu X. et al. Proteomic analysis of microglia-derived exosomes: metabolic role of the aminopeptidase CD13 in neuropeptide catabolism. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 4, pp. 2237-2243.
79. Prados-Rosales R., Weinrick B.C., Piqué D.G., Jacobs W.R., Casadevall A., Rodriguez G.M. Role for *Mycobacterium tuberculosis* membrane vesicles in iron acquisition. *J. Bacteriol.*, 2014, vol. 196, no. 6, pp. 1250-1256.
80. Puiffe M.L., Lachaise I., Molinier-Frenkel V., Castellano F. Antibacterial properties of the mammalian L-amino acid oxidase IL4I1. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. e54589.
81. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S., Van Kaer L., Das G. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2010, vol. 107, no. 50, pp. 21653-21658.
82. Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W. et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J. Exp. Med.*, 1996, vol. 183, no. 3, pp. 1161-1172.
83. Raposo G., Tenza D., Mecheri S., Peronet R., Bonnerot C., Desaymard C. Accumulation of major histocompatibility complex class II molecules in mast cell secretory granules and their release upon degranulation. *Mol. Biol. Cell.*, 1997, vol. 8, no. 12, pp. 2631-2645.
84. Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M.Z. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia*, 2006, vol. 20, no. 9, pp. 1487-1495.

85. Ratajczak M. Z., Ratajczak J. Extracellular microvesicles as game changers in better understanding the complexity of cellular interactions-from bench to clinical applications // *Am. J. Med. Sci.* - 2017. - Vol. 354, № 5. - P. 449-452.
86. Reddy P. V., Puri R. V., Khera A., Tyagi A. K. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection // *J. Bacteriol.* - 2012. - Vol. 194, № 3. - P. 567-575.
87. Schaaf K., Smith S. R., Duverger A. et al. *Mycobacterium tuberculosis* exploits the PPM1A signaling pathway to block host macrophage apoptosis // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7. - P. 42101.
88. Schaible U. E., Winau F., Sieling P. A. et al. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis // *Nat. Med.* - 2003. - Vol. 9, № 8. - P. 1039-1046.
89. Shekhawat S. D., Purohit H. J., Taori G. M., Dagainawala H. F., Kashyap R. S. Evaluation of heat shock proteins for discriminating between latent tuberculosis infection and active tuberculosis: A preliminary report // *J. Infect. Public. Health.* - 2016. - Vol. 9, № 2. - P. 143-152.
90. Simons M., Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication // *Curr. Opin. Cell. Biol.* - 2009. - Vol. 21, № 4. - P. 575-581.
91. Singh P. P., LeMaire C., Tan J. C., Zeng E., Schorey J. S. Exosomes released from *M. tuberculosis* infected cells can suppress IFN- γ mediated activation of naïve macrophages // *PLoS. One.* - 2011. - Vol. 6, № 4. - P. e18564.
92. Singh P. P., Smith V. L., Karakousis P. C., Schorey J. S. Exosomes isolated from mycobacteria-infected mice or cultured macrophages can recruit and activate immune cells *in vitro* and *in vivo* // *J. Immunol.* - 2012. - Vol. 189, № 2. - P. 777-785.
93. Skog J., Würdinger T., van Rijn S. et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers // *Nat. Cell. Biol.* - 2008. - Vol. 10, № 12. - P. 1470-1476.
94. Smith V. L., Cheng Y., Bryant B. R., Schorey J. S. Exosomes function in antigen presentation during an *in vivo* *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7. - P. 43578.
95. Smith V. L., Jackson L., Schorey J. S. Ubiquitination as a mechanism to transport soluble mycobacterial and eukaryotic proteins to exosomes // *J. Immunol.* - 2015. - Vol. 195, № 6. - P. 2722-2730.
96. Subra C., Laulagnier K., Perret B., Record M. Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of multivesicular bodies // *Biochimie.* - 2007. - Vol. 89, № 2. - P. 205-212.
97. Thakur B. K., Zhang H., Becker A. et al. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection // *Cell. Res.* - 2014. - Vol. 24, № 6. - P. 766-769.
98. Théry C., Regnault A., Garin J. et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes. Selective accumulation of the heat shock protein hsc73 // *J. Cell. Biol.* - 1999. - Vol. 147, № 3. - P. 599-610.
99. Théry C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function // *Nat. Rev. Immunol.* - 2002. - Vol. 2, № 8. - P. 569-579.
100. Tickner J. A., Urquhart A. J., Stephenson S. A., Richard D. J., O'Byrne K. J. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer // *Front. Oncol.* - 2014. - Vol. 4. - P. 127.
101. Trams E. G., Lauter C. J., Salem N., Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1981. - Vol. 645, № 1. - P. 63-70.
102. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J. J., Lötvall J. O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells // *Nat. Cell. Biol.* - 2007. - Vol. 9, № 6. - P. 654-659.
103. van der Wel N., Hava D., Houben D. et al. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells // *Cell.* - 2007. - Vol. 129, № 7. - P. 1287-1298.
104. Vidal M. J., Stahl P. D. The small GTP-binding proteins Rab4 and ARF are associated with released exosomes during reticulocyte maturation // *Eur. J. Cell Biol.* - 1993. - Vol. 60, № 2. - P. 261-267.
105. Vojtech L., Woo S., Hughes S. et al. Exosomes in human semen carry a distinctive repertoire of small non-coding RNAs with potential regulatory functions // *Nucleic. Acids Res.* - 2014. - Vol. 42, № 11. - P. 7290-7304.
106. Walters S. B., Kieckbusch J., Nagalingam G. et al. Microparticles from mycobacteria-infected macrophages promote inflammation and cellular migration // *J. Immunol.* - 2013. - Vol. 190, № 2. - P. 669-677.
85. Ratajczak M.Z., Ratajczak J. Extracellular microvesicles as game changers in better understanding the complexity of cellular interactions-from bench to clinical applications. *Am. J. Med. Sci.*, 2017, vol. 354, no. 5, pp. 449-452.
86. Reddy P.V., Puri R.V., Khera A., Tyagi A.K. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection. *J. Bacteriol.*, 2012, vol. 194, no. 3, pp. 567-575.
87. Schaaf K., Smith S.R., Duverger A. et al. *Mycobacterium tuberculosis* exploits the PPM1A signaling pathway to block host macrophage apoptosis. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, pp. 42101.
88. Schaible U.E., Winau F., Sieling P.A. et al. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, no. 8, pp. 1039-1046.
89. Shekhawat S.D., Purohit H.J., Taori G.M., Dagainawala H.F., Kashyap R.S. Evaluation of heat shock proteins for discriminating between latent tuberculosis infection and active tuberculosis: A preliminary report. *J. Infect. Public. Health.*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 143-152.
90. Simons M., Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2009, vol. 21, no. 4, pp. 575-581.
91. Singh P.P., LeMaire C., Tan J.C., Zeng E., Schorey J.S. Exosomes released from *M. tuberculosis* infected cells can suppress IFN- γ mediated activation of naïve macrophages. *PLoS. One*, 2011, vol. 6, no. 4, pp. e18564.
92. Singh P.P., Smith V.L., Karakousis P.C., Schorey J.S. Exosomes isolated from mycobacteria-infected mice or cultured macrophages can recruit and activate immune cells *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 2, pp. 777-785.
93. Skog J., Würdinger T., van Rijn S. et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat. Cell. Biol.*, 2008, vol. 10, no. 12, pp. 1470-1476.
94. Smith V.L., Cheng Y., Bryant B.R., Schorey J.S. Exosomes function in antigen presentation during an *in vivo* *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, pp. 43578.
95. Smith V.L., Jackson L., Schorey J.S. Ubiquitination as a mechanism to transport soluble mycobacterial and eukaryotic proteins to exosomes. *J. Immunol.*, 2015, vol. 195, no. 6, pp. 2722-2730.
96. Subra C., Laulagnier K., Perret B., Record M. Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of multivesicular bodies. *Biochimie*, 2007, vol. 89, no. 2, pp. 205-212.
97. Thakur B.K., Zhang H., Becker A. et al. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell. Res.*, 2014, vol. 24, no. 6, pp. 766-769.
98. Théry C., Regnault A., Garin J. et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes. Selective accumulation of the heat shock protein hsc73. *J. Cell. Biol.*, 1999, vol. 147, no. 3, pp. 599-610.
99. Théry C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 2, no. 8, pp. 569-579.
100. Tickner J.A., Urquhart A.J., Stephenson S.A., Richard D.J., O'Byrne K.J. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer. *Front. Oncol.*, 2014, vol. 4, pp. 127.
101. Trams E.G., Lauter C.J., Salem N., Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1981, vol. 645, no. 1, pp. 63-70.
102. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell. Biol.*, 2007, vol. 9, no. 6, pp. 654-659.
103. van der Wel N., Hava D., Houben D. et al. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell.*, 2007, vol. 129, no. 7, pp. 1287-1298.
104. Vidal M.J., Stahl P.D. The small GTP-binding proteins Rab4 and ARF are associated with released exosomes during reticulocyte maturation. *Eur. J. Cell Biol.*, 1993, vol. 60, no. 2, pp. 261-267.
105. Vojtech L., Woo S., Hughes S. et al. Exosomes in human semen carry a distinctive repertoire of small non-coding RNAs with potential regulatory functions. *Nucleic. Acids Res.*, 2014, vol. 42, no. 11, pp. 7290-7304.
106. Walters S.B., Kieckbusch J., Nagalingam G. et al. Microparticles from mycobacteria-infected macrophages promote inflammation and cellular migration. *J. Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 2, pp. 669-677.

107. Winau F, Kaufmann S. H., Schaible U. E. Apoptosis paves the detour path for CD8 T cell activation against intracellular bacteria // *Cell. Microbiol.* - 2004. - Vol. 6, № 7. - P. 599-607.
108. Winau F, Weber S., Sad S. et al. Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis // *Immunity*. 2006. - Vol. 24, № 1. - P. 105-117.
109. Woodworth J. S., Behar S. M. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8⁺ T cells and their role in immunity // *Crit. Rev. Immunol.* - 2006. - Vol. 26, № 4. - P. 317-352.
110. Wubbolts R., Leckie R. S., Veenhuizen P. T. et al. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation // *J. Biol. Chem.* 2003. - Vol. 278, № 13. - P. 10963-10972.
111. Yang M., Chen J., Su F. et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells // *Mol. Cancer.* - 2011. - Vol. 10. - P. 117.
112. Zitvogel L., Regnault A., Lozier A. et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes // *Nat. Med.* - 1998. - Vol. 4, № 5. - P. 594-600.
107. Winau F., Kaufmann S.H., Schaible U.E. Apoptosis paves the detour path for CD8 T cell activation against intracellular bacteria. *Cell. Microbiol.*, 2004, vol. 6, no. 7, pp. 599-607.
108. Winau F., Weber S., Sad S. et al. Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. *Immunity*, 2006. vol. 24, no. 1, pp. 105-117.
109. Woodworth J.S., Behar S.M. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8⁺ T cells and their role in immunity. *Crit. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 26, no. 4, pp. 317-352.
110. Wubbolts R., Leckie R.S., Veenhuizen P.T. et al. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 13, pp. 10963-10972.
111. Yang M., Chen J., Su F. et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol. Cancer*, 2011, vol. 10, pp. 117.
112. Zitvogel L., Regnault A., Lozier A. et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat. Med.*, 1998, vol. 4, no. 5, pp. 594-600.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
630040 г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.

Петренко Антонина Евгеньевна

студентка.

E-mail: tonya.petrenko@gmail.com

Шварц Яков Шмульевич

заместитель директора по науке.

E-mail: yshschwartz@mail.ru

Белгородцев Сергей Николаевич

старший научный сотрудник.

E-mail: s.belogorodtsev@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.
Phone: +7 (383) 203-83-58.

Antonina E. Petrenko

Student.

Email: tonya.petrenko@gmail.com

Yakov Sh. Shvartz

Deputy Director for Research.

Email: yshschwartz@mail.ru

Sergey N. Belogorodtsev

Senior Researcher.

Email: s.belogorodtsev@mail.ru

Поступила 11.08.2018

Submitted as of 11.08.2018

МАТЕРИАЛЫ

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза и инфекционных заболеваний»
28-30 ноября 2018 г., Москва

MATERIALS

of all-russian scientific practical conference with international participation on topical issues
of tuberculosis and infectious diseases,
november 28-30, 2018, Moscow



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-1-52-53

МУТАЦИИ МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ УСТОЙЧИВОСТЬ К РИФАМПИЦИНУ И ИЗОНИАЗИДУ, У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ

Веселова Е. И., Панова А. Е., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г.

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Москва, РФ

MUTATIONS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* CAUSING RESISTANCE TO RIFAMPICIN AND ISONIAZID IN THE PATIENTS WITH DIFFERENT HIV STATUS

Veselova E. I., Panova A. E., Kaminskiy G. D., Samoylova A. G.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Учитывая ежегодное увеличение случаев туберкулеза у ВИЧ-положительных лиц (ТБ/ВИЧ-и), практический интерес представляют данные о наличии и частоте у них в геноме микобактерии туберкулеза (МБТ) мутаций, обуславливающих устойчивость к рифампицину и изониазиду, по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами с туберкулезом.

Цель исследования: проанализировать частоту и характер мутаций, обуславливающих устойчивость к рифампицину и изониазиду у пациентов с различным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы. В исследование включено 194 пациента с туберкулезом (в основном с туберкулезом легких) из пяти регионов Российской Федерации: Кемеровской области, Ленинградской области, Нижегородской области, Ставропольского края, Челябинской области, у которых была выделена ДНК МБТ при обследовании одним из двух молекулярно-генетических методов: Амплибл РВ или MTBDRplus. 1-я группа – 58 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 2-я группа – 136 пациентов без ВИЧ-инфекции. Диагностический материал в 1-й группе: мокрота – 31 образец, материал после раздражающих ингаляций – 4 образца, плевральная жидкость – 3 образца, биоптат лимфатического узла – 1 образец; во 2-й группе: мокрота – 127 об-

разцов, материал после раздражающих ингаляций – 8 образцов, плевральная жидкость – 1 образец. В исследуемых образцах определялись мутации ДНК МБТ, обуславливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду.

Результаты. В 1-й группе мутации в гене *rpoB* обнаружены в 32 случаях: в 24 случаях – изолированные в кодоне 531, в 2 случаях – изолированные в кодоне 526, по одному случаю – изолированные в кодонах 516 и 533, в 4 случаях – сочетанные мутации в кодонах 531 и 526. Мутации в генах *katG* (кодон 315) и *inhA* обнаружены в 37 случаях: в 27 случаях – изолированные мутации в гене *katG*, в 2 случаях – изолированные мутации в гене *inhA*, в 8 случаях – сочетанные мутации в генах *katG* и *inhA*.

Во 2-й группе мутации в гене *rpoB* обнаружены в 60 случаях: в 40 случаях – изолированные в кодоне 531, в 3 случаях – изолированные в кодоне 526, в 1 случае – изолированные в кодоне 516, в 15 случаях – сочетанные мутации в кодонах 531 и 526, в 1 случае – сочетанные мутации в кодонах 531, 526 и 516. Мутации в генах *katG* (кодон 315) и *inhA* в 70 случаях: в 62 случаях – изолированные мутации в гене *katG*, в 8 случаях – сочетанные мутации в генах *katG* и *inhA*.

Среди пациентов 1-й и 2-й групп мутации в ДНК МБТ составили соответственно: в гене *rpoB* кодоне 531 – 48,3 и 41,2%, в кодоне 526 – 10,3 и 14,0%, в гене *katG* – 60,3 и 51,2%. Характер мутаций в группах был одинаков. У пациентов в обеих группах преобладали мутации в 531-м кодоне гена *rpoB* и в 315-м кодоне гена *katG*. Различия между группами по частоте встречаемости изолированных или сочетанных мутаций были статистически незначимыми. Частота одновременного выявления мутаций, обуславливающих устойчивость к рифампицину и изониазиду, у пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 53,4%, а у пациентов без ВИЧ-инфекции – 41,9%.

Заключение. Анализ частоты и характера мутаций МБТ у больных туберкулезом с разным ВИЧ-статусом показал, что штаммы МБТ, одновременно

имеющие мутации, обуславливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду, чаще выделяются у пациентов с сочетанием ТБ/ВИЧ-и. Это связано с более бурным ростом МБТ, приводящим к быстрому накоплению мутаций в разных генах и увеличивающим вероятность появления штамма с множественной лекарственной устойчивостью. Качественных отличий по спектру мутаций у пациентов с разным ВИЧ-статусом не обнаружено. Вне зависимости от ВИЧ-статуса преобладали мутации, приводящие к высокому уровню устойчивости к основным препаратам первого ряда – рифампицину и изониазиду.

*Веселова Елена Игоревна
(Elena I. Veselova)
E-mail: droeselovae@mail.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-1-53-54

РЕЗУЛЬТАТЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Винокурова М. К., Петрова О. Д., Кондаков С. Н., Кравченко А. Ф.

ГБУ РС (Я) Научно-практический центр «Фтизиатрия», г. Якутск, РФ

RESULTS OF IMPROVEMENT OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Vinokurova M. K., Petrova O. D., Kondakov S. N., Kravchenko A. F.

Scientific Practical Phthysiology Center, Yakutsk, Russia

Цель исследования: определить эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) при внедрении инновационных технологий диагностики и современного подхода к назначению режимов химиотерапии.

Материал и методы. Проведен анализ исходов лечения по четвертому (IV) режиму химиотерапии у больных МЛУ-ТБ в годовой когорте 2015 г. (247 больных) по данным республиканского противотуберкулезного диспансерного отделения ГБУ РС (Я) ННЦ «Фтизиатрия». Для обследования этой когорты использовали молекулярно-генетические методы (МГМ) диагностики туберкулеза «АНК-32» ПЦР-РВ (Синтол, Россия) и GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, США). Бактериологическую диагностику проводили на жидких и твердых питательных средах.

Результаты исследований. В годовой когорте МЛУ-ТБ всего зарегистрировано 247 человек по группам: впервые выявленные – 70 (28,3%); рецидив – 15 (6,1%); после неэффективного курса

са – 109 (44,1%); после прерывания – 14 (5,7%); прочие – 39 (15,8%). В результате изменения тактики диагностики и ведения больных с МЛУ-ТБ и достаточного обеспечения диагностическими и лекарственными средствами когорты 2015 г. в 1,5 раза превышала когорту предшествующего года (всего 164 человека), особенно по зарегистрированным случаям после предыдущего неэффективного исхода – 109 (2014 г. – 54 человека) и впервые выявленным – 70 (2014 г. – 55 человек).

IV стандартный режим назначен 32 (13,0%) пациентам, из них по МГМ у 10 определена лекарственная устойчивость (ЛУ) как минимум к рифампицину, остальным 22 режим назначен с учетом высокого риска МЛУ-ТБ и с имеющимися данными на контактных лиц. Распределение по группам регистрации: впервые выявленные – 24 (75%), рецидив – 5 (15,6%), после неэффективного курса – 1 (3,1%), прочие – 2 (6,3%).

IV индивидуализированный режим назначен 215 (87,0%) пациентам по результатам определения лекарственной чувствительности на жидких

и твердых средах. По группам регистрации преобладают случаи после неэффективного курса – 108 (50,2%), впервые выявленные – 46 (21,4%), прочие – 37 (17,2%), после прерывания – 14 (6,5%), рецидив – 10 (4,7%). Среди 56 случаев впервые выявленных и рецидивов у 44 (78,6%) ранее по МГМ была определена ЛУ к изониазиду и рифампицину в сочетании или как минимум к рифампицину и назначен IV стандартный режим. При получении результатов на жидких средах в ускоренные сроки пациентам проводилась индивидуализация режима с учетом лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам.

Через 24 мес. лечения в годовой когорте эффективный исход химиотерапии достигнут у 63,2% пациентов, неудача определена в 13,4% случаев, умерли от туберкулеза 6,1%, прервали лечение 5,2%, выбыли за пределы 6,5% и продолжают лечение свыше 24 мес. 1,6% пациентов с МЛУ-ТБ. По группам регистрации более высокие показатели эффективности химиотерапии достигнуты среди впервые выявленных – 75,7%, а также среди зарегистрированных на повторные курсы после неэффективных исходов – 68,5%.

При этом у 22 пациентов, зарегистрированных на IV стандартный режим с учетом высокого риска МЛУ-ТБ, но неподтвержденной ЛУ как минимум к рифампицину, эффективный исход химиотерапии определен в 89,5% в группе впервые выявленных и у единственного случая с рецидивом. У 10 человек, закончивших лечение по стандартному IV режиму с ЛУ как минимум к рифампицину, эффективный исход определен среди впервые выявленных в 40,0% случаев, среди рецидивов – в 25,0%. Неудача определена у единственного случая из группы «прочие» и в 75,0% случаев с рецидивом туберкулеза. Исход «умершие» среди данных групп не зарегистрирован, есть случаи исходов «выбыли за пределы республики».

Из 215 пациентов, зарегистрированных на индивидуализированный IV режим, эффективного исхода химиотерапии удалось достигнуть при впервые выявленном МЛУ-ТБ в 73,9% случаев, среди рецидивов – 40,0%, после неэффективного курса – 68,5%, у ранее прервавших лечение – 35,7%, среди прочих – 48,7%. Неудачный исход наиболее часто определяется в группе «прочие» – 27,1%, а также

среди рецидивов – 20,0%, среди впервые выявленных составляет 10,9%, в группе пациентов из ранее неэффективных курсов – 7,4%. Умерли от туберкулеза по группам: после предыдущих неэффективных исходов – 8,3%; после прерывания – 14,3%; из группы «прочие» – 5,4%; впервые выявленные – 4,3%. Наиболее часто повторный курс прерывают пациенты, зарегистрированные с уже установленными ранее фактами прерывания предшествующих курсов лечения (35,7%) и с наличием в анамнезе ранее неэффективных исходов (4,6%). Имеются случаи исходов «выбыли за пределы республики» и продолжают лечение более 24 мес. единичные пациенты, с новым случаем – 2,2%, с повторным курсом – 2,8%.

При подробном анализе случаев определения неэффективного исхода у большинства пациентов (от 54,5 до 100%) определены медико-социальные отягощающие факторы: отсутствие работы, жилья, семьи и родственных связей; наличие зависимостей и инвалидности, сопутствующих заболеваний; в анамнезе длительное наблюдение, предыдущие неудачи и отрывы от лечения, хронические деструктивные формы туберкулеза с МЛУ к 5 и более противотуберкулезным препаратам; предшествующее пребывание в УФСИН отмечено в 24,2% случаев.

Заключение. В Республике Саха (Якутия) в результате внедрения современных технологий диагностики и химиотерапии достигнуты повышение частоты выявления и увеличение числа своевременно зарегистрированных на лечение с МЛУ-ТБ среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и с рецидивом. Рациональное использование противотуберкулезных препаратов позволило значительно увеличить группу больных, зарегистрированных на повторные курсы химиотерапии. Быстрая диагностика и современные режимы химиотерапии при МЛУ-ТБ повышают эффективность лечения всех больных, особенно впервые выявленных и зарегистрированных на повторные курсы после предыдущих неудач.

*Винокурова Мария Константиновна
(Maria K. Vinokurova)
E-mail: mkvin61@mail.ru*



ОБНАРУЖЕНИЕ ОЧАГОВ НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ

Голованова М. Н.¹, Беликова Е. В.¹, Челнокова О. Г.¹, Ефремов И. А.¹, Романова Ж. В.², Аверьянова Н. Г.²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ярославль, РФ

²ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница», г. Ярославль, РФ

SPECIAL SOFTWARE FOR DETECTION OF NIDI WITH UNFAVORABLE TB SITUATION AND HIGH RISK FOR CHILDREN TO BE INFECTED WITH TUBERCULOSIS IN THE REGION

Golovanova M. N.¹, Belikova E. V.¹, Chelnokova O. G.¹, Efremov I. A.¹, Romanova Zh. V.², Averianova N. G.²

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

²Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl, Russia

Цель исследования: выявить очаги неблагополучия по туберкулезу с высоким риском заболевания детей на территории с помощью авторской компьютерной программы.

Материалы и методы: в базу данных компьютерной «Программы учета и мониторинга очагов туберкулеза на территории» (свидетельство о государственной регистрации программы 2016618813 от 08.08.2016 г. Роспатент. И. А. Ефремов, О. Г. Челнокова, А. Г. Николаев, М. Н. Голованова, Е. В. Беликова) внесены сведения о 186 взрослых больных туберкулезом, 27 больных туберкулезом детей, 95 контактных лицах и 158 детях с латентной туберкулезной инфекцией, зарегистрированных на территории фтизиатрического участка г. Ярославля. Работа в программе осуществляется в режиме онлайн с проекцией на карту в пределах заданной территории. Проведена оценка эпидемической ситуации на территории участковым фтизиатром, фтизиопедиатром и педиатрами.

Результаты. Благодаря одновременному отображению данных (по взрослым и детям, заболевшим туберкулезом), разработан алгоритм обнаружения и визуализации территориальных зон высокого риска по туберкулезу у детей. Программа автоматически оценивает для каждого конкретного человека, проживающего на данной территории, степень эпидемической опасности очагов туберкулезной инфекции (ОТИ). К высокому риску заболевания туберкулезом детей отнесены ОТИ, характеризующиеся наличием их на территории нескольких домов, объединенных общим двором, одного или нескольких следующих условий: два и более больных туберкулезом – бактериовыделителей; один больной бактериовыделитель с социально-дезадаптированным поведением, злоупотребляющий алкоголем, страдающий наркоманией; три и более больных без бактериовыделения; очаг смерти в сочетании с еще одним заболевшим туберкулезом на территории домов, независимо от бактериовыделения; один больной бактериовыделитель,

уклоняющийся от лечения; один больной без бактериовыделения и два и более ребенка с положительными иммунологическими тестами на туберкулез, исключая семейные контакты; три и более ребенка с положительными иммунологическими тестами на туберкулез или один и более больной туберкулезом ребенок без взрослого источника инфекции; хронический больной-бактериовыделитель с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза; отсутствие заключительной дезинфекции в очаге. По количеству установленных критериев опасности очаги разделены следующим образом: наличие одного критерия – очаг высокой степени опасности – выявлено соответствие заболеванию детей туберкулезом на территории в 70% случаев без семейного контакта; два и более – критический уровень опасности очага – обнаружено соответствие заболеванию детей туберкулезом в 86% случаев без семейного контакта. Электронно-картографическая оценка эпидемической ситуации на территории участка также позволила выявить 23 территориальных очага с неблагополучной ситуацией по туберкулезу у взрослых без детей с латентной туберкулезной инфекцией, что свидетельствует о явном недообследовании детей по туберкулезу; 8 территориальных очагов с недостаточным обследованием и детей, и взрослых; 9 участков с неблагополучной ситуацией по латентной инфекции у детей без источника инфекции; 3 участка, где недообследовано взрослое население. К неблагополучным были отнесены более 15 «белых пятен» на карте – в участках социального риска отсутствуют больные туберкулезом и дети с латентной туберкулезной инфекцией.

Заключение. Использование электронно-картографического метода в режиме онлайн оптимизирует усилия фтизиатров и врачей общей лечебной сети по борьбе с туберкулезом. Разработанная компьютерная программа позволяет выявлять территориальные очаги высокого риска по туберкулезу у детей

и проводить оценку их эпидемической значимости, обнаруживать новые и потенциальные очаги туберкулеза в динамике пространства и времени.

Голованова Мария Николаевна
(Maria N. Golovanova)
E-mail: seyfor@mail.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-1-56-57

ТОРАКОПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Иванов А. В.¹, Малов А. А.¹, Кичигин В. А.², Кичигина О. В.³

¹БУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, РФ

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», г. Чебоксары, РФ

³ФНУ «ГБ МСЭ по Чувашской Республике – Чувашии», г. Чебоксары, РФ

THORACOPLASTY IN THE TREATMENT OF DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Ivanov A. V.¹, Malov A. A.¹, Kichigin V. A.², Kichigina O. V.³

¹Republican TB Dispensary, Cheboksary, Russia

²Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

³Main Bureau of Social Security and Medical Assessment for the Chuvash Republic - Chuvashia, Cheboksary, Russia

Цель исследования: изучить эффективность применения экстраплевральной задневерхней торакопластики (ТПЛ) в лечении пациентов с деструктивным туберкулезом легких (ДТЛ).

Материалы и методы. Исследование проведено на базе БУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Чувашии в 2014-2015 гг. Изучены результаты экстраплевральной задневерхней ТПЛ у 42 пациентов с ДТЛ. Показанием к ТПЛ явились неэффективность проводимого медикаментозного лечения (наличие полостей деструкции в верхних долях и S₆ легких, сохраняющееся бактериовыделение), невозможность применения резекционных методов оперативного лечения. Группу сравнения составили 30 пациентов, получавших только медикаментозное лечение, у которых имелись показания к применению ТПЛ, но они отказались от оперативного лечения.

В основной группе было 8 женщин в возрасте от 30 лет до 51 года и 34 мужчины в возрасте от 24 до 63 лет, в группе сравнения – 2 женщины (38 и 40 лет) и 28 мужчин в возрасте от 24 до 72 лет.

В основную группу включено 6 (14%) пациентов с рецидивом туберкулеза, в группу сравнения – 2 (6,7%) пациента. В основной группе у 16 (38%) пациентов имел место двусторонний процесс, в группе сравнения – у 14 (46,7%).

У 13 пациентов основной группы и 10 пациентов группы сравнения была сопутствующая соматическая патология: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, вирусные гепа-

титы В и/или С, экзогенно-токсические гепатиты, язвенная болезнь.

Результаты. Летальность за 3 года наблюдения в группе без хирургического лечения составила 36,7% (11/30 больных), в группе оперативного лечения – 23,8% (10/42 из 42), $p = 0,237$; χ^2 .

Среди пациентов со стажем заболевания до 1 года летальность составила в основной группе 8% (2/25), в группе сравнения – 15,8% (3/19), $p = 0,423$; χ^2 . Среди пациентов со стажем заболевания более двух лет летальность составила в основной группе 45% (5/11), в группе сравнения – 88% (8/9), $p = 0,070$; χ^2 .

При сохраненной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) летальность в основной группе (4,2%; 1/24) и в группе сравнения (14,2%; 2/14), $p = 0,283$, не имела статистически значимой разницы, так же как при МЛУ/ШЛУ МБТ – соответственно 50% (9/18) и 56,3% (9/16).

Летальность у лиц с нормальной массой тела была ниже в основной группе, чем в группе сравнения – 17,6% (6/34) против 33,3% (6/18), $p = 0,202$, χ^2 ; при низкой массе тела наоборот – соответственно 50% (4/8) против 41,7% (5/12), $p = 0,71$; χ^2 .

Среди лиц, у которых после включения в исследование не удалось достигнуть негитивации мокроты, летальность была ниже в основной группе, чем в группе сравнения (41,7% (10/24) против 71,4% (10/14), $p = 0,077$, χ^2), а перевод в 3-ю группу диспансерного учета был чаще (33,3% (8/24) против 21,4% (3/14) группы сравнения, $p = 0,426$; χ^2).

В группе с достигнутой негитивацией мокроты летальности среди оперированных больных не было, среди консервативно леченных пациентов

зафиксирован 1 случай смерти не от туберкулеза. Выздоровление при оперативном лечении отмечено в 83,3% (15/18) случаев, при консервативном лечении – в 93,8% (15/16).

Заключение. ТПЛ является методом оперативно-го лечения ДТЛ, не теряющим своей актуальности, позволяющим снизить летальность и чаще достичь

клинического излечения (без статистической значимости). Лучшие результаты наблюдались при оперативном лечении пациентов, болевших менее 1 года.

*Иванов Андрей Васильевич
(Andrey V. Ivanov)
E-mail: vasilich0518@mail.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-1-57-58

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

Карпина Н. Л.¹, Гордеева О. М.¹, Ларионова Е. Е.¹, Андриевская И. Ю.¹, Шабалина И. Ю.¹, Ловачева О. В.²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, РФ

DIAGNOSTICS OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN THOSE AT THE TERMINAL STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Karpina N. L.¹, Gordeeva O. M.¹, Larionova E. E.¹, Andrievskaya I. Yu.¹, Shabalina I. Yu.¹, Lovacheva O. V.²

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Цель исследования: совершенствование диагностики туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии за счет применения методов этиологической и морфологической верификации диагноза.

Материалы и методы. Проведено обследование 74 больных ХБП в терминальной стадии, наблюдавшихся в ФГБУ «РНЦХ им. Б. В. Петровского», ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова и консультативно-поликлиническом отделении (КПО) ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2010-2018 гг. Среди обследованных: 39/74 (52,7%) человек получали заместительную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ) и 35/74 (47,3%) – были реципиентами почечного трансплантата. Гендерное распределение: женщин 37/74 (50%) и мужчин 37/74 (50%). Возраст больных на момент включения в исследование варьировал от 18 до 68 лет. Средний возраст составил $39,81 \pm 2,60$ года. Все пациенты направлены в КПО ФГБНУ «ЦНИИТ» для уточнения диагноза после впервые выявленных при компьютерной томографии изменений в легких. Всем больным проведено комплексное обследование: консультация врачей пульмонолога и фтизиатра, анализ крови и мочи, иммунодиагностика туберкулеза (кожные тесты – проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, лабораторные тесты – IGRA), микробиологические методы исследования для определения микобактерий ту-

беркулеза (МБТ) (люминесцентная микроскопия, культуральные методы – посев в системе Вастес MGIT 960, ДНК МБТ – ПЦР-исследование в режиме реального времени), а также вторичной флоры и грибов. Больным, которым не удалось поставить диагноз на основании вышеперечисленного обследования, выполняли: бронхоскопию с комплексом биопсий (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), тканевые биопсии легких, бронхов, при наличии показаний – пункцию внутригрудных лимфатических узлов). Если имелся плевральный выпот, то проводили пункцию плевральной полости, при увеличении периферических лимфатических узлов выполняли их биопсию. Диагностический материал направляли на цитологическое, гистологическое и все вышеперечисленные микробиологические исследования. При невозможности верификации заболеваний органов дыхания, опираясь на информацию, полученную при исследовании проведенных биопсий, выполняли диагностические операции (видеоассистированная торакоскопическая резекция легкого и/или внутригрудных лимфатических узлов). Резецированный материал направляли на все вышеперечисленные исследования. Статистический анализ данных проводили в среде Windows 8 с использованием программ Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования. Проведенные обследования позволили диагностировать наличие заболевания органов дыхания у 67/74 (90,5%) пациентов, у остальных 7/74 (9,4%) – изменения в

легких расценены как поствоспалительные. Таким образом, дальнейший анализ частоты и характера заболеваний органов дыхания проведен у 67 больных ХБП в терминальной стадии, из них 29/67 (43,3%) человек получали заместительную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ) и 38/67 (56,7%) – были после трансплантации почки. Наиболее часто у них диагностирован туберкулёз органов дыхания – 42/67 (62,7%), с преобладанием заболевания у больных после трансплантации почки – 25/29 (86,2%) человек, против 17/38 (44,7%) у больных, получающих заместительную терапию (χ^2 с поправкой Йейтса, $p < 0,01$). Заболевания органов дыхания нетуберкулезной этиологии были диагностированы у 25/67 (37,3%), среди которых превалировала внебольничная пневмония – 11/67 (16,4%).

Из клинических форм туберкулёза чаще встречались инфильтративная – 40,5% (17/42 человек), очаговая – 33,3% (14/42 человек). Диссеминированный туберкулёз легких был у 1/42 (2,4%), осумкованный плеврит туберкулезной этиологии – у 1/42 (2,4%), туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов – у 4/42 (9,5%) пациентов. Генерализованный туберкулёз (поражение легких, бронхов, внутригрудных лимфатических узлов, кожи, печени, плевры) имел место у 3/42 (7,1%) больных.

Анализ результатов микробиологического исследования диагностического материала показал, что возбудитель туберкулёза обнаружен в мокроте у 6/42 (14,3%) человек, из них у 1/42 (2,4%) положительный результат был и при люминесцентной микроскопии, у 5/42 (11,9%) – только при молекулярно-генетическом и культуральном исследованиях. У 22 больных для верификации заболевания органов дыхания выполнена бронхоскопия с биопсией, у 1 больного с экссудативным плевритом – плевральная пункция. При микробиологическом исследовании жидкости БАЛ: люминесцентная микроскопия дала положительный результат у 10/22 (45,4%) больных, МГМ-исследования позволили выявить ДНК МБТ у 14/22 (63,6%) и культуральное исследование дало положительный результат у 13/22 (59,1%). В целом при микробиологическом исследовании всеми методами жидкости БАЛ диагноз туберкулёза был верифицирован у 18/22 (81,8%)

больных. Исследование операционного материала 5 больных показало, что положительные результаты получены при люминесцентной микроскопии у 1 (20%) человека, при МГМ – у 5 (100%) и культуральном исследовании – у 3 (60%). В целом при помощи микробиологических методов исследования диагностического материала возбудитель туберкулёза был выявлен у 29/42 (69%) больных. У 24/29 (82,7%) человек выявленные МБТ были исследованы на лекарственную чувствительность. При этом доля больных, выделяющих МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью ко всем противотуберкулезным препаратам, была невелика – 33,3% (8/24). Пациенты с туберкулёзом, вызванным МБТ с лекарственной устойчивостью, составили 66,7% (16/24): монорезистентные МБТ – у 1/24 (4,1%) человека, полирезистентные – у 4/24 (16,7%), с множественной лекарственной устойчивостью – у 9/24 (37,5%) и широкой лекарственной устойчивостью – у 2/24 (8,3%) человек.

Заключение. При выявлении рентгенологических изменений в легких у больных ХБП в терминальной стадии наиболее часто диагностируется туберкулёз органов дыхания – 62,7%, статистически значимо чаще у больных после трансплантации почки – 65,8%, чем среди получающих заместительную терапию 58,6% ($p < 0,01$). Среди клинических форм туберкулёза превалируют инфильтративная – 40,5%, очаговая – 33,3%. Наиболее информативными микробиологическими методами являются ПЦР-исследование в режиме реального времени и посев на жидкую питательную среду в системе Вастес MGIT 960. Наибольшая эффективность микробиологического исследования установлена при исследовании жидкости БАЛ (81,8% положительных результатов) и операционного материала (100% положительных результатов). Среди пациентов с установленным возбудителем на долю штаммов с множественной лекарственной устойчивостью пришлось 37,5% (95%-ный ДИ 21,09-57,36%), а с широкой лекарственной устойчивостью – 8,3% (95%-ный ДИ 1,16-27,00%).

Карпина Наталья Леонидовна
(Natalia L. Karpina)
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru



ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕРМАТОЗОВ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА

Митрушкина В. И.

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Московская область, РФ

SPECIFIC MANIFESTATIONS OF DERMATOSIS IN THE PATIENTS WITH TB/HIV CO-INFECTION

Mitrushkina V. I.

Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow Region, Russia

Цель исследования: изучение особенностей течения дерматозов у больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 150 пациентов с установленным диагнозом туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией, находившихся на стационарном лечении. Консультирование больных врачом-дерматовенерологом проводилось на основании активных жалоб, предъявляемых пациентами на наличие высыпаний на коже, вызывающих или не вызывающих субъективных ощущений (зуд, жжение, болезненность) у пациента. Все больные получали противотуберкулезную и антиретровирусную химиотерапию.

Результаты. Наиболее часто у 56% пациентов встречались токсико-аллергические реакции на противотуберкулезные препараты, которые протекали по типу токсикодермии, сопровождалась полиморфными высыпаниями (эритематозными, везикулезными, папулезными, геморрагическими), характеризовались наличием субъективных ощущений (зуд, жжение), иногда ухудшением общего самочувствия. У 48% пациентов диагностированы угревые высыпания различной степени тяжести, отмечалось ухудшение течения угревой болезни, что выражалось в увеличении количества папул и пустул, распространенности процесса. Себорейный дерматит зафиксирован у 64% пациентов, отрубевидный лишай – у 22%, дерматит кожи голеней вследствие трофических нарушений на фоне приема внутривенных наркотиков – у 48%, экзема – у 6%, пиодермии – у 12%, поражение кожи, вызванное герпес-вирусной инфекцией, – у 12%, грибковое поражение кожи стоп и ногтей пластинок – у 96%, саркома Капоши – у 1%, обыкновенные бородавки – у 29%, ксероз – у 78% пациентов. Туберкулез кожи в сочетании с легочным процессом диагностирован у 2% пациентов. У 96% больных выявлено сочетание 2-3 нозологических форм, процесс носил распространенный характер и отличался торпидностью течения на фоне проводимых терапевтических ме-

роприятий. В 35% случаев заболевания кожи проявлялись только косметическим дефектом и существенно не влияли на объективный статус пациента, в остальных случаях значительно ухудшали общее состояние больного, его приверженность к лечению основного заболевания, существенно снижали качество жизни.

Анамнестическими сведениями, общими для всей когорты наблюдаемых пациентов, отмечены наличие: иммунодефицита с количеством $CD4^+$ -лимфоцитов ≤ 200 кл/мкл, сопутствующих заболеваний в системе органов пищеварения; у всех пациентов страдала альбуминсинтезирующая и детоксикационная функция печени. Наличие многокомпонентных схем терапии, вынужденная полипрагмазия влияют на течение дерматозов у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Заболевания кожи у пациентов данной категории имеют более агрессивное, затяжное течение, поражают большую площадь кожных покровов, значительно ухудшают качество жизни. Ограничения в использовании методов детоксикации, по причине снижения ими эффективных бактерицидных концентраций противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов в крови, делают приоритетным использование местного лечения противовоспалительными, десенсибилизирующими, стероидными препаратами.

Заключение. Диагностика кожных заболеваний для врача-фтизиатра обычно не представляет каких-либо затруднений. Жалобы и физикальный осмотр без применения специфических методов обследования могут быть достаточными для скрининга.

Обязательное вовлечение в лечебный процесс дерматолога, инфекциониста, терапевта, гастроэнтеролога, невролога способствует определению основных векторов воздействия на дерматоз у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

*Митрушкина Вера Ивановна
(Vera I. Mitrushkina)
E-mail: vmitrushkina@rambler.ru*



ОПЫТ ОКАЗАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ В ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ АРМЕНИИ

Николаян Л. Т., Арутюнян Т. М.

Национальный центр туберкулеза, г. Абовян, Республика Армения

EXPERIENCE OF ANTI-TUBERCULOSIS CARE IN NEUROPSYCHIATRIC UNITS OF ARMENIA

Nikolayan L. T., Arutyunyan T. M.

National Tuberculosis Center, Abovyan, the Republic of Armenia

Стертость клинической картины туберкулеза у психических больных, ограниченные возможности их обследования усложняют правильную интерпретацию диагноза, целенаправленное проведение противотуберкулезной терапии и ее коррекцию. Для изоляции психических больных, страдающих туберкулезом, проведения им дифференциальной диагностики и комплексного лечения в Армении создано специализированное двухпрофильное отделение при Национальном центре туберкулеза (НЦТБ), где курирование каждого больного осуществляется двумя врачами – фтизиатром и психиатром. Работники этого отделения выезжают в психиатрические больницы и психоневрологические интернаты (ПНИ) республики и оказывают помощь по профилактике и выявлению туберкулеза, а также консультируют выписанных больных с излеченным туберкулезом. Начиная с 2015 г. с помощью передвижных цифровых установок выполняются периодические флюорографические обследования контингента ПНИ страны, в результате которых в 2016 г. в 2,5 раза увеличилось число выявленных больных туберкулезом легких.

Цель исследования: изучить особенности диагностики туберкулеза у пациентов, страдающих психическими заболеваниями, и эффективность его лечения в специализированном двухпрофильном стационаре.

Материал и методы. Использованы годовые отчеты НЦТБ (формы № 33 и 37) и медицинская документация 143 пациентов с сочетанием туберкулеза и психического заболевания, лечившихся в стационаре НЦТБ МЗ РА, а также протоколы периодических флюорографических обследований в ПНИ.

Результаты исследования. Анализ показал, что чаще среди контингентов ПНИ туберкулезом болели мужчины (87,4%) в возрасте 45–54 лет. У всех больных туберкулез легких выявлен при периодическом флюорографическом обследовании, проведенном в ПНИ. В момент выявления туберкулеза у большинства из них были выраженные (48,3%) и умеренные (23,8%) отклонения в клинических (наличие кашля, повышение температуры, слабость) и/или лабораторных показателях. В гемограмме у

72,8% больных наблюдались умеренные или выраженные отклонения от нормы. Проба Манту у 66,6% лиц была положительной (нормергической и гиперергической).

В клинической структуре туберкулеза легких (138 человек) преобладали инфильтративные (24,6%) и диссеминированные (18,1%) формы заболевания. У всех больных на рентгенограммах органов грудной клетки определялись участки распада легочной ткани, в том числе у 69,6% – с поражением обоих легких. В 15,9% случаев туберкулез легких сочетался с экссудативным плевритом. Микобактерии туберкулеза выявлены в 51,4% случаев. Вышеуказанные клинико-параклинические данные свидетельствуют о несвоевременном выявлении заболевания.

Все больные были переведены для лечения в психиатрическое отделение туберкулезного стационара, где находились более 6 мес., пока не прекратилось бактериовыделение. В результате лечения по краткосрочным курсам химиотерапии к концу стационарного этапа у 95,7% прекратилось бактериовыделение, у 93% отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных и очаговых изменений, закрытия свежих полостей распада. Нежелательные реакции на противотуберкулезную терапию отмечены лишь в 3 случаях, они характеризовались легкой степенью тяжести, были обратимыми.

Заключение. Несмотря на наличие клинических признаков, характерных для туберкулеза, у всех больных с психическими заболеваниями туберкулез был выявлен несвоеременно, лишь после проведения периодического флюорографического обследования. Из-за этого возрастает частота выявления туберкулеза легких со значительной распространенностью и множественными деструкциями в легких. Эффективность лечения туберкулеза не снижается у пациентов с психическими расстройствами при лечении в специализированном стационаре.

Николаян Любовь Татуловна
(Lyubov T. Nikolayan)
E-mail: lnikolayan@mail.ru



СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Примкулова М. В., Копылова И. Ф.

Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, РФ

DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Primkulova M. V., Kopylova I. F.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Цель исследования: оценить эффективность диагностики туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС) у больных с ВИЧ-негативным статусом.

Материалы и методы. Проанализированы все случаи туберкулеза ЦНС у взрослых больных с ВИЧ-негативным статусом (50 человек), находившихся на лечении в Кемеровском областном клиническом фтизиопульмонологическом центре с 2007 по 2018 г. Методы обследования и лечения больных соответствовали федеральным рекомендациям.

Результаты. Среди заболевших преобладали мужчины – 66%, из них 75% в возрасте до 40 лет. Среди всех пациентов проживали в городе 68%, каждый третий ранее побывал в местах лишения свободы. Большую часть составили лица, не занятые трудом, в трудоспособном возрасте – 33 (66%) человека, лишь 4 (8%) – работали, 5 (10%) – имели инвалидность, 3 (6%) – были пенсионерами.

Пациенты переведены на лечение из неврологических стационаров (60%), направлены из туберкулезной службы (32%), из психиатрической больницы (8%). У большинства (74%) туберкулез выявлен впервые, рецидив отмечен у 12% больных, 14% пациентов имели хроническое течение туберкулеза. У всех пациентов имелось поражение туберкулезом органов дыхания и/или других органов. Среди 46 пациентов с поражением легких диссеминированный туберкулез был у 20 (43,5%) человек, у 7 (15,2%) – инфильтративный туберкулез, фиброзно-кавернозный – у 5 (10,9%), другие легочные формы – у 3, у 11 (23,9%) – поражение легких было в результате милиарного туберкулеза. При микроскопии мокроты выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) у 23/46 (50%) пациентов. При посеве на плотные питательные среды мокроты получен положительный результат у 28 (60,8%) из 46, множественная лекарственная устойчивость возбудителя определена у 16/28 (57,1%). У 4 (8%) больных туберкулез ЦНС развивался вследствие прогрессирования туберкулеза позвоночника.

Начало клинических проявлений туберкулеза ЦНС в 43 (86%) случаях было постепенным, с повышения температуры тела. Тяжелое состояние при поступлении установлено у 40 (80%) больных, нарушение сознания разной степени выраженно-

сти – у 33 (66%). Головная боль при поступлении зарегистрирована у 40 (80%) пациентов. Тошноту отметил 31 (62%) больной, рвоту – 16 (32%) пациентов, судороги – 8 (16%). Парезы и параличи наблюдались у 13 (26%) пациентов. Ригидность мышц затылка определена у 40 (80%), поражение черепно-мозговых нервов – у 21 (42%).

При первой спинномозговой пункции ликвор в 32 (64%) случаях был ксантохромным. Медиана цитоза – 73 клетки в 1 мкл, цитограмма – преобладание лимфоцитов у 47 (94%) больных. Снижение содержания сахара в ликворе наблюдалось в 42 (84%) случаях. Из ликвора КУМ микроскопией обнаружены лишь в 1/50 (2%) случае, микобактерии туберкулеза (МБТ) выделены из ликвора посевом у 31/48 (64,5%). Исследование ликвора на ДНК МБТ методом GeneXpert выполнено у 10 пациентов, из них в 8 (80%) случаях получен положительный результат (в 2 случаях определена устойчивость к рифампицину).

В результате обследования туберкулезный менингит диагностирован у 15 (30%) пациентов, туберкулезный менингоэнцефалит – у 35 (70%). Госпитальная летальность составила 31/50 (62%), у 16 из них смерть наступила до 10 сут пребывания в стационаре. Преобладание пациентов, поступивших в специализированный стационар в тяжелом состоянии, часто с нарушением сознания, высокая госпитальная летальность в течение первых 10 сут отражают позднее выявление туберкулеза ЦНС, нередко обусловленное поздним обращением пациентов за медицинской помощью.

Заключение. Туберкулез ЦНС у больных с ВИЧ-негативным статусом развивался преимущественно у социально дезадаптированных пациентов, являлся в большей части случаев проявлением впервые выявленного туберкулеза, как правило, сопровождался туберкулезом органов дыхания. В большинстве случаев туберкулез ЦНС начинался постепенно (с продромального периода), с повышения температуры тела, часто сопровождался головной болью, тошнотой, реже – рвотой, судорогами. В большинстве случаев наблюдалась ригидность мышц затылка, реже – поражение черепно-мозговых нервов. Большое значение в диагностике принадлежит исследованию спинномозговой жидкости,

которое дало возможность выявить характерные показатели: умеренный цитоз, лимфоцитарный состав цитогаммы, снижение содержания сахара и главное – обнаружение МБТ в большей части случаев, особенно методом полимеразной цепной реакции (80%). Неблагоприятные исходы туберкулеза ЦНС

отражают неудовлетворительное состояние выявления данной формы заболевания.

*Примкулова Марина Викторовна
(Marina V. Primkulova)
E-mail: prima-mara@mail.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-1-62-62

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРБИДНЫМ ФОНОМ

Пустовой Ю. Г.¹, Баранова В. В.¹, Роечко Г. Н.², Александрова О. В.²

¹ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», г. Луганск

²ГУ «Луганский республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ ЛНР, г. Луганск

TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN THE PATIENTS WITH MULTIPLE CO-MORBIDITIES

Pustovoy Yu. G.¹, Baranova V. V.¹, Roenko G. N.², Aleksandrova O. V.²

¹Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk

²Lugansk Regional TB Dispensary, Lugansk

На территории Луганщины в связи с рядом проблем (вынужденной активной миграцией населения, хронизацией посттравматического стрессового расстройства) снижение уровня жизни населения привело к росту заболеваемости туберкулезом. Лекарственная устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам регистрируется практически у каждого третьего впервые заболевшего пациента и у 2/3 пациентов с рецидивом туберкулеза. При этом пациенты, начинающие лечение по поводу туберкулеза, все реже указывают на наличие других заболеваний, создающих полиморбидный фон, затрудняющий лечение туберкулеза. Отмечается увеличение частоты данной проблемы у пациентов среднего и даже молодого возраста.

Цель исследования: изучить частоту и структуру сопутствующей патологии у пациентов перед началом лечения туберкулеза, а также частоту и время возникновения нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда.

Материалы и методы. Проанализировано 211 историй болезни пациентов с мультирезистентным туберкулезом, завершивших интенсивную фазу лечения за 2016-2017 гг.

Результаты. Каждый третий пациент перед началом лечения указывал на наличие сопутствующих 1-3 патологий (27,01%). Наиболее значимыми заболеваниями, осложняющими процесс лечения мультирезистентного туберкулеза, были: сахарный диабет (в 8,6% случаях), заболевания печени (10,5% случаев), гипертоническая болезнь (9,1% случаев) и заболевания нервной системы (11,3% случаев), в том числе полинейропатии и черепно-мозговые травмы. На этом фоне у больных данной

категории нежелательные реакции зафиксированы в 85,2% случаев. Среди нежелательных реакций на химиотерапию противотуберкулезными препаратами второго ряда зарегистрированы: гепатотоксические (59,3%), нефротоксические (40,7%), ототоксические (33,3%), аллергические (17,4%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (18,5%), сердечно-сосудистой системы (3,7%), артропатии (22,2%), нервно-психические расстройства (14,8%). Большинство нежелательных реакций проявлялись в начале лечения мультирезистентного туберкулеза – в первые 4 мес. химиотерапии. У 66,7% пациентов регистрировали несколько нежелательных реакций в разные периоды лечения, причем купирование одной реакции (наиболее часто развитие диспепсических расстройств в 36,6% случаев) никак не предотвращало появления другой (гепатотоксичность – 34,7%). При этом если к окончанию 4-го мес. лечения гепатотоксичность регистрировалась в трети случаев, то к окончанию 8-го мес. лечения – уже в 59,3%.

Заключение. Наличие полиморбидных состояний у пациентов, заболевших туберкулезом, фиксируется в 27,01% случаев, в том числе у лиц молодого и среднего возраста. На фоне противотуберкулезной терапии препаратами второго ряда нежелательные реакции регистрировались у 85,2% пациентов, в основном возникавшие в первой половине интенсивной фазы лечения. У 66,7% пациентов зарегистрировано несколько нежелательных реакций в разные периоды лечения.

*Баранова Виктория Вячеславовна
(Viktoriya V. Baranova)
E-mail: vbaranova@lds.net.ua*



КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Пьянзова Т. В.¹, Лабутина А. В.¹, Астудина О. И.², Христенко О. Ю.³

¹Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, РФ

²Кемеровская областная клиническая инфекционная больница г. Кемерово, РФ

³Кемеровский областной клинический фтизиопульмонологический медицинский центр, г. Кемерово, РФ

CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF PNEUMOCYSTIC PNEUMONIA IN THE HIV INFECTED PATIENTS

Pyanzova T. V.¹, Labutina A. V.¹, Astudina O. I.², Khristenko O. Yu.³

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²Kemerovo Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Kemerovo, Russia

³Kemerovo Regional Clinical Phthisiopulmonary Medical Center, Kemerovo, Russia

Цель исследования: изучить клиничко-диагностические аспекты пневмоцистной пневмонии (ПП) у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. В исследование включены все пациенты (всего 37 человек) с ПП на фоне ВИЧ-инфекции, направленные на госпитализацию в противотуберкулезный и инфекционные стационары г. Кемерово в 2017-2018 гг. Во всех случаях ВИЧ-инфекция подтверждена методом иммунного блоттинга. Диагноз ПП устанавливали на основании клиничко-рентгенологических данных, а также определения ДНК *Pneumocystis jirovecii* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Средний возраст пациентов составил $38,4 \pm 1,4$ года. Не занятых трудом лиц в трудоспособном возрасте было 25 (67,6%) человек, работали – 11 (29,7%), пенсионер – 1.

Результаты. Среднее количество CD4⁺-лимфоцитов у них составило $32,1 \pm 2,3$ кл/мкл: у 31 (83,8%) было менее 50 кл/мкл, из них у 14 (37,8%) уровень CD4⁺ не превышал 10 кл/мкл. До развития ПП 7 (18,9%) человек наблюдались 1 год и менее в центре СПИДа, 18 (48,6%) – наблюдались 2 года и более, 10 (29,7%) – не знали, что у них ВИЧ-инфекция. Антиретровирусную терапию на момент выявления ПП получали только 7 (18,9%) пациентов, 4 из которых имели неоднократные отрывы от лечения. Туберкулез в качестве вторичного заболевания установлен у 11 (29,7%) пациентов, во всех случаях он выявлен впервые и проявлялся в виде диссеминированных генерализованных форм без распада легочной ткани. У всех 37 больных имело место кандидозное поражение полости рта, у 4 пациентов выявлен себорейный дерматит, клинические проявления генерализованной цитомегаловирусной инфекции имелись у 2 пациентов, а всего цитомегаловирус выявлен у 18 (60%) из 30 обследованных, по 1 случаю диагностированы токсоплазменный энцефалит и герпетическая инфекция. Самой частой сопутствующей патологией явился вирусный

гепатит С, который имел место в 27 (71,1%) случаях. Кроме того, выявлены 2 случая описторхоза и по 1 случаю цирроза печени, ишемической болезни сердца, хронического пиелонефрита. Синдром зависимости от алкоголя диагностирован у 14 (37,8%) пациентов, а активными потребителями инъекционных наркотиков на момент госпитализации по поводу ПП являлись 11 (29,7%) пациентов. Основным каналом госпитализации служили учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) – 23 (62,2%) пациента, направлены участковым фтизиатром – 7 (18,9%), инфекционистом центра СПИДа – 2 (5,4%). По данным анамнеза дебют ПП проявлялся следующими симптомами: одновременное появление лихорадки и одышки у 25 (67,6%) человек, сначала появилась лихорадка – у 10 (27%), сначала появилась одышка – у 2 (5,4%) человек. Средняя длительность лихорадки составила $2,2 \pm 0,4$ мес. у пациентов с ПП без туберкулеза – $2,1 \pm 0,5$ мес., у больных ПП и туберкулезом – $2,6 \pm 0,5$ мес. При госпитализации предъявляли жалобы на одышку 34 (91,9%) пациента, на лихорадку – 35 (94,6%), на сухой мучительный кашель – 19 (51,4%). Подъемы температуры до субфебрильных цифр отмечены у 20 (54,1%) пациентов, фебрильная и высокая лихорадка зафиксирована в 15 (40,5%) случаях. Отсутствие лихорадки в 1 случае расценено как проявление анергии на фоне тяжелого общего состояния, цирроза печени, признаков полиорганной недостаточности. У всех пациентов отмечалось снижение сатурации кислорода (SpO_2) в капиллярной крови, которое в среднем составило $77,1 \pm 13,6$, у лиц без туберкулеза – $79,8 \pm 6,1$, при сочетании ТБ и ПП – $72,3 \pm 5,9$. Определение ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР в мазке из зева проведено 35 пациентам, у 2 исследование не выполнено ввиду наступления летального исхода через нескольких часов после госпитализации. ДНК *Pneumocystis jirovecii* выявлена в 33/35 (94,3%) случаях, у 2 пациентов анализ был отрицательный, из

них в 1 случае диагноз подтвержден при аутопсии, в 1 случае – на основании клинико-рентгенологических данных и эффекта от терапии ко-тримаксозолом. По данным рентгенологического исследования при наличии ПП в качестве моноинфекции ($n = 26$) у 12 (46,2%) пациентов преобладали изменения в легких интерстициального характера, у 12 (46,2%) – определялись инфильтративные тени различной протяженности, у 2 (7,8%) – имели место множественные тонкостенные полости, у 1 (2,8%) пациента патологических изменений не было. Среди пациентов с сочетанием ПП и ТБ ($n = 11$) у 8 (72,7%) визуализировались множественные очаговые тени в легочной ткани, у 8 (72,7%) – было увеличение внутригрудных лимфатических узлов, у 4 (27,3%) – инфильтративные изменения, по 1 случаю имелись множественные тонкостенные полости, только интростигиальные изменения в легких в сочетании с увеличением внутригрудных лимфатических узлов.

Терапию ко-тримаксозолом получали 36 пациентов, 1 – в связи с непереносимостью ко-тримаксозола назначен клиндамицин. Летальный исход наступил у 13/37 (35,1%) пациентов, среднее количество $CD4^+$ -лимфоцитов у них составило $12,0 \pm 1,7$ кл/мкл. Основными причинами леталь-

ных исходов явились позднее обращение за медицинской помощью и госпитализация в крайне тяжелом состоянии с прогрессирующей полиорганной недостаточностью.

Заключение. Сплошной ретроспективный анализ случаев ПП у больных с ВИЧ-инфекцией показал, что в 70% случаев она выявлялась как моноинфекция, а в 30% – в сочетании с генерализованным туберкулезом. Основные клинические проявления были типичными: одышка (91,9%), лихорадка (94,6%), сухой мучительный кашель (51,4%). Заболевшие характеризовались крайне низким иммунным статусом (среднее количество $CD4^+$ -лимфоцитов – 32,1 кл/мкл), более чем у трети больных уровень $CD4^+$ не превышал 10 кл/мкл. При этом у трети пациентов ВИЧ-инфекция установлена одновременно с выявлением ПП. При наличии клинических признаков иммунодефицита у пациентов с неизвестным ВИЧ-статусом необходима высокая настороженность врачей ПМСП в отношении ПП.

Пьянзова Татьяна Владимировна
(Tatiana V. Pyanzova)
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-1-64-65

АБДОМИНАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ: ЭКСТРЕННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Решетников М. Н.¹, Плоткин Д. В.^{1,2}, Синецын М. В.¹, Абу Аркуб Т. И.¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», клиника № 2, г. Москва, РФ

²ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

ABDOMINAL TUBERCULOSIS: EMERGENCY SURGERY IN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

Reshetnikov M. N.¹, Plotkin D. V.^{1,2}, Sinitsyn M. V.¹, Abu Arkub T. I.¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Clinic no. 2, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Острая кишечная непроходимость (ОКН) занимает пятое место среди экстренной хирургической патологии (6-9% от всех ургентных хирургических больных) и второе – по частоте летальных исходов в послеоперационном периоде (до 25%). Развитие генерализованного туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции вновь сделало актуальной проблему кишечной непроходимости туберкулезной этиологии.

Цель исследования: анализ результатов диагностики и хирургического лечения больных с ОКН туберкулезной этиологии.

Материал и методы: медицинские документы 62 пациентов с ОКН туберкулезной этиологии, оперированных в туберкулезном хирургическом отделении клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом в период 2007-2018 гг. Мужчин было 46 (74,2%), женщин – 16 (25,8%), возраст больных колебался от 21 до 61 года, у всех пациентов диагностирован туберкулез легких и у 37 (59,7%) человек – ВИЧ-инфекция стадии 4В. Пациентам проведено комплексное диагностическое обследование, включавшее: лучевые и эндоскопические методы, лабораторные

исследования крови и мочи, иммунного статуса, исследование мокроты, мочи, каловых масс на предмет обнаружения микобактерий туберкулеза.

Результаты. Развитие ОКН как первое проявление туберкулеза кишечника диагностировано у 49/62 (79,0%) пациентов. У 42/62 (67,7%) пациентов явления кишечной непроходимости развивались постепенно: длительное время беспокоили периодические спастические боли в животе без четкой локализации, метеоризм, жидкий стул, сменяющийся запорами. Среди форм туберкулеза легких преобладали двусторонние процессы, самую многочисленную группу составили больные инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких – всего 40 (64,5%) человек. У всех пациентов с ВИЧ-инфекцией был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, нередко туберкулезный процесс носил распространенный характер, включающий поражение легких, центральной нервной системы, периферических лимфатических узлов.

Все пациенты были оперированы в экстренном и срочном порядке после проведения предоперационной подготовки в сроки 6-24 ч. Диагноз ОКН устанавливали исходя из критериев «Национальных клинических рекомендаций по кишечной непроходимости». По непосредственной причине кишечной непроходимости пациенты разделены на две группы.

В 1-ю группу включен 41/62 (66,1%) пациент со стенозирующими язвами терминального отдела подвздошной и правой половины ободочной кишки, которым выполнена резекция пораженного отдела тонкой кишки и/или правосторонняя гемиколэктомия. Наложение первичного анастомоза выполнено у 34 (54,8%) пациентов, у 7 (11,3%) – первичный анастомоз не накладывали ввиду резкой дилатации петель кишки – выполняли наложение отсроченного межкишечного анастомоза. В 1-й группе пациентов в раннем послеоперационном периоде несостоятельности межкишечных анастомозов не наблюдалось, течение послеоперационного периода было относительно гладким, сроки выздоровления варьировали от 12 до 21 сут. Позже от прогрессирования туберкулеза умерло 4/41 (9,8%) пациента этой группы.

Во 2-ю группу включен 21/62 (33,9%) пациент, у всех кишечная непроходимость была вызвана адгезивным процессом из-за абсцедирующего туберкулезного мезаденита или первичного туберкулезного перитонита. На операции выявлен спаечный процесс между петлями тонкой и толстой кишки, спаянными в единый конгломерат. Операция у них

заключалась в разделении рыхлого конгломерата петель тонкой кишки, адгезиолизисе и тщательной санации брюшной полости с последующим дренированием и назоинтестинальной интубацией. Тщательное разделение слипчивого конгломерата выполнено у 6 пациентов, что сопровождалось травматизацией серозного покрова тонкой кишки, это у 3 пациентов привело к развитию в раннем послеоперационном периоде перфораций и вторичного перитонита и потребовало повторных операций. Летальный исход на 3-7-е сут констатирован у 4 пациентов на фоне нарастающей интоксикации, иммунодефицита и полиорганной дисфункции. В 6 других случаях во время операции разделение конгломератов не проводили ввиду технических трудностей, выполнены лишь декомпрессия начальных отделов тощей кишки, санация и дренирование брюшной полости, пациенты переводились на парентеральное питание и интенсивный курс противотуберкулезной терапии. Явления кишечной непроходимости разрешались консервативным путем. Во 2-й группе больных летальный исход после операции зарегистрирован у 7/21 (33,3%) пациентов на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

После операции результаты лечения пациентов 1-й группы с радикальным удалением участка кишки, несущим туберкулезные язвы, на фоне адекватной химиотерапии и приверженности лечению были лучше, чем во 2-й группе. Результаты лечения пациентов 2-й группы были хуже из-за вялотекущего туберкулезного перитонита, прогрессирующего деструктивного легочного процесса, выраженной интоксикации и невозможности радикального удаления пораженных участков кишки.

Заключение. При кишечной непроходимости, вызванной стенозирующими туберкулезными язвами, операцией выбора является резекция пораженного участка кишки в пределах здоровых тканей с наложением первичного межкишечного анастомоза.

При воспалительных конгломератах брюшной полости, вызванных туберкулезным процессом и приводящим к явлениям кишечной непроходимости, оперативное вмешательство должно заключаться в декомпрессии верхних отделов пищеварительного тракта с последующим переводом пациента на полное парентеральное питание и назначением интенсивной противотуберкулезной терапии.

*Решетников Михаил Николаевич
(Mikhail N. Reshetnikov)
E-mail: taxol@bk.ru*



ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *M. TUBERCULOSIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ РАЗНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Салина Т. Ю., Морозова Т. И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

GENETIC POLYMORPHISM AND DRUG RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS* ISOLATED FROM TUBERCULOSIS PATIENTS OF VARIOUS AGE RESIDING IN SARATOV REGION

Salina T. Yu., Morozova T. I.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Цель исследования: анализ частоты разных генотипов *M. tuberculosis* (МБТ) у больных туберкулезом разного возраста, постоянно проживающих на территории Саратовской области.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинских документов 104 пациентов с туберкулезом легких и бактериовыделением, постоянных жителей Саратовской области, находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. Из них мужчин – 72 (69,2%), женщин – 32 (30,8%). В зависимости от возраста пациенты распределены на 3 группы. Группу 1 составили 23 пациента в возрасте от 18 до 30 лет. В группу 2 включено 62 пациента в возрасте от 31 года до 55 лет. Группу 3 составили 19 пациентов пожилого и старческого возраста (от 56 до 75 лет). Среди клинических форм туберкулеза у обследованной категории пациентов преобладал инфильтративный туберкулез легких – 63 (60,6%), реже встречались диссеминированные – 20 (19,2%), генерализованные формы туберкулеза – 9 (8,7%). Другие формы туберкулеза (очаговый, фиброзно-кавернозный, туберкулемы и плеврит) встречались в единичных случаях – 12 (11,5%). Из них с распадом в легочной ткани было 83 (79,8%). Принадлежность МБТ к разным генетическим семействам определяли в образцах мокроты пациентов методом сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе с применением набора реагентов «Сполуго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Результаты реакции учитывали с помощью аппаратно-программного комплекса «Чипдетектор-01» и специальной программы «ImaGeWare®», позволяющей проводить сравнение сполиготипа с профилем сполиготипирования базы данных SpolDB4 (http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_mycos.html). Дополнительно проведено визуальное сравнение выявленных генотипов МБТ с базой данных SITVITWEB ([/www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE)). Лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ определяли молекулярно-генетическими методами (биочип с использованием

тест-систем «ТВ-Биочип MDR» и «ТВ-Биочип-2» и аппаратно-программного комплекса «Чипдетектор-01», Xpert® MTB/Rif с применением прибора GeneXpert® («Cepheid», USA), методом абсолютных концентраций при посеве на твердые (Левенштейна – Йенсена и Финна 2) и жидкие питательные среды в системе Bactec MGIT 960.

Результаты. Установлено, что среди всей группы обследованных пациентов, больных туберкулезом, Саратовской области циркулирует 11 генетических семейств МБТ (Beijing, Beijing-like, Haarlem 1, 3, 4, Ural, LAM 9, 10, T1, 2, 4, 5, Manu, Microti, Rus 1, EA14 VNM, EA 15). Результаты распределения генотипов МБТ среди больных разного возраста представлены в таблице.

Как следует из таблицы, достоверные различия в распространении МБТ разных генотипов получены только в отношении Beijing и Haarlem. МБТ генотипа Beijing достоверно чаще встречались в группе лиц молодого возраста (группа 1) – 12 (52,2%) по сравнению с лицами пожилого и старческого возраста (группа 3) – 4 (21,1%), $p = 0,0459$. МБТ генотипа Haarlem, наоборот, чаще встречались в группе 3 – 10 (52,7%) против 5 (21,7%) в группе 1, $p = 0,0437$.

У пациентов всех возрастных групп отмечался высокий уровень МЛУ (включая первичную и вторичную). В группе 1 – МЛУ МБТ встречалась в 8 (34,8%) случаях, в группе 2 – в 15 (24,2%), в группе 3 – в 11 (57,8%) случаях. МБТ с МЛУ были представлены: в группе 1 в 4/8 (50%) случаях семейством Beijing, в 2/8 (25%) случаях – Haarlem и в 2/8 (25%) случаях – семейством T; в группе 2 в 6/15 (40%) случаях – семейством Beijing, в 7/15 (46,7%) – Haarlem или Ural и в 2/15 (13,3%) случаях – семейством T; в группе 3 10/11 (90,9%) случаев были представителями генотипов Haarlem или Ural. Моно- и полирезистентность существенно не различалась во всех группах обследованных.

Выводы

1. Среди больных впервые выявленным туберкулезом легких Саратовской области циркулирует

Таблица. Частота встречаемости разных генетических семейств *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулезом разного возраста

Table. Frequency of various genetic families of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients of various age

Генотипы МБТ	Группа 1 n = 23 (абс/%)	Группа 2 n = 62 (абс/%)	Группа 3 n = 19 (абс/%)	χ^2 (между группами)
Beijing+ Beijing-like	12 (52,2)	23 (37,1)	4 (21,1)	0,2152 (1 и 2) 0,0459* (1 и 3) 0,1990 (2 и 3)
Haarlem 1,3,4+Ural	5 (21,7)	15 (24,2)	10 (52,6)	0,8472 (1 и 2) 0,0437* (1 и 3) 0,0190* (2 и 3)
T 1,2,3,4,5	4 (17,4)	12 (19,4)	3 (15,8)	0,8366 (1 и 2) 0,8648 (1 и 3) 0,6988 (2 и 3)
Другие (Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu)	2 (8,7)	12 (19,4)	2 (10,5)	0,2340 (1 и 2) 0,8301 (1 и 3) 0,4823 (2 и 3)

Примечание: * – различия статистически значимы $p < 0,05$

11 генетических семейств МБТ (Beijing, Beijing-like, Haarlem 1, 3, 4, Ural, LAM 9, 10, T1, 2, 4,5, Manu, Microti, Rus 1, EA14 VNM, EA 15).

2. У лиц молодого возраста доминирующими были МБТ генотипа Beijing – 52,2% против 21,1% у лиц пожилого и старческого возраста.

3. У лиц пожилого и старческого возраста преобладали МБТ генотипа Haarlem – 52,6% с самым высоким уровнем МЛУ – 57,8%.

*Салина Татьяна Юрьевна (Tatiana Yu. Salina)
E-mail: SalinaTU@rambler.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-1-67-68

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Соцкий П. О., Соцкая О. Л., Сафарян М. Д.

Ереванский государственный медицинский университет им. Мх. Гераци, г. Ереван, Республика Армения

GENITAL TUBERCULOSIS AND ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Sotskiy P. O., Sotskaya O. L., Safaryan M. D.

Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

В связи с развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) необходимость своевременной диагностики туберкулеза гениталий возросла. Милиарный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – одно из потенциально смертельных осложнений беременности при туберкулезе после использования ВРТ.

Цель: диагностика МЛУ-ТБ у пациенток с бесплодием туберкулезного генеза.

Материалы и методы. Проведено проспективное обсервационное обследование женщин с подозрением на туберкулез. Использовали комплекс рентгенологических (компьютерная томография), эндоскопических (лапароскопия, гистероскопия) методов с биопсией, гистеросальпингографию. Методы верификации диагноза: патоморфологический, бактериоскопический, культуральный, молекуляр-

но-генетический. Для выявления устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам применяли фенотипические и генотипические методы. Объект исследования на МБТ: асцитическая, перикардальная, спинномозговая жидкость, биоптат эндометрия, операционный материал, менструальная кровь, отделяемое цервикального канала, моча, мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа.

Результаты. Наблюдали 141 женщину с генитальным туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом. Диагноз верифицирован патоморфологическим методом у 72 женщин, у 54 – культуральным, у 18 – обоими методами. У 10/141 (7,1%) обнаружен туберкулез с МЛУ МБТ (9) и ШЛУ МБТ (1). У 77 пациенток диагностировано бесплодие, в программах ВРТ участвовали 20 пациенток. Ми-

лиарный туберкулез во время беременности после ВРТ выявлен у 7 пациенток, из них в 3/7 случаях со смертельным исходом из-за несвоевременной диагностики туберкулеза гениталий до наступления беременности.

Заключение. Туберкулез с МЛУ-ТБ выявлен у иммунокомпетентных лиц с генитальным туберку-

лезом в 7,1% случаев. Беременность после ВРТ при бесплодии туберкулезного генеза связана с повышением риска развития милиарного туберкулеза.

Соцкий Павел Олегович

(Pavel O. Sotskiy)

E-mail: pavel.sotskiy@gmail.com



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-1-68-69

ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К РАЗМНОЖЕНИЮ В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ ПАЦИЕНТОВ, ПРОШЕДШИХ КУРС ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

Уфимцева Е. Г.^{1,2}, Еремеева Н. И.¹, Вахрушева Д. В.¹, Скорняков С. Н.¹

¹Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

²ФГБУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, РФ

INVESTIGATION OF ABILITY OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA TO MULTIPLY IN ALVEOLAR MACROPHAGES OF THE PATIENTS AFTER THE COURSE OF ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

Ufimtseva E. G.^{1,2}, Ereemeeva N. I.¹, Vakhrusheva D. V.¹, Skornyakov S. N.¹

¹Ural Research Institute of Phthiopulmonology – the Branch of National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

²Federal Research Center for Basic and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Известно, что при назначении адекватного режима химиотерапии из диагностического материала пациентов чаще выделяют изоляты *M. tuberculosis* (МБТ) со сниженной вирулентностью, не способные вызывать туберкулез у морских свинок в эксперименте. Остается неясным, способны ли такие микобактерии, оставаясь в организме человека, прошедшего курс химиотерапии, вызывать реактивацию туберкулезного процесса в будущем.

Цель исследования: определить *ex vivo* способность микобактерий к реактивации размножения в альвеолярных макрофагах пациентов, прошедших курс противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы. Культуры альвеолярных макрофагов получали из резецированных во время операции участков легких больных туберкулезом. Для этого использовали способ, описанный в патенте РФ на изобретение № 2593725. Фиксацию клеток на покровных стеклах осуществляли через 12-20 ч и 5-8 дней после начала культивирования. Окраску клеток на покровных стеклах проводили по методу Циля – Нильсена. Подсчет макрофагов, содержащих колонии микобактерий, производили методом световой иммерсионной микроскопии согласно патенту РФ на изобретение № 2652882.

При микроскопии определяли показатель – долю альвеолярных макрофагов, содержащих колонии размножающихся микобактерий, от общего числа альвеолярных макрофагов, содержащих МБТ, через 12-20 ч и через 5-8 дней после начала культивирования. При повышении в процессе культивирования этого показателя более чем на 10% делали заключение о высокой способности МБТ к реактивации размножения, при повышении менее чем на 10% способность расценивали как среднюю, при стабильном показателе или его снижении делали заключение о низкой способности МБТ к реактивации размножения.

Результаты представлены в таблице. Учитывая, что в оптимальных условиях репликационный цикл МБТ составляет 22-24 ч, характеристики, получаемые при анализе культур макрофагов после 12-20 ч *ex vivo* культивирования, можно считать соответствующими состоянию системы в организме пациента на момент оперативного вмешательства (*in situ*). При тестировании культуры макрофагов на 5-8-е сут культивирования выявляемые характеристики соответствуют функциональному состоянию МБТ в клетках-хозяевах в благоприятных условиях при отсутствии антимикобактериальных средств в культуральной среде и лимфоцитов в составе полученных культур.

Таблица. Динамика показателя активности размножения микобактерий через 12-20 ч и 5-8 дней культивирования альвеолярных макрофагов

Table. Changes in the multiplying activity of mycobacteria in 12-20 hours and 5-8 days of alveolar macrophages culturing

№	Показатель* (%)		Динамика показателя		Заключение**
	время культивирования		повышение (+); понижение (-)		
	12-20 ч	5-8 дней	+/-	%	
1	0	0	-	0	низкая
2	0	75	+	75	высокая
3	25	36	+	11	высокая
4	60	33	-	27	низкая
5	20	0	-	20	низкая
6	72	86	+	14	высокая
7	47	64	+	17	высокая
8	36	46	+	10	высокая
9	21	48	+	27	высокая
10	40	67	+	27	высокая
11	0	0	0	0	низкая
12	0	0	0	0	низкая
13	0	0	0	0	низкая
14	67	36	-	31	низкая
15	25	0	-	25	низкая
16	13	5	-	8	низкая
17	25	33	+	8	средняя
18	33	42	+	9	средняя
19	60	29	-	31	низкая
20	0	29	+	29	высокая
21	0	0	0	0	низкая

Примечание: * – доля альвеолярных макрофагов, содержащих колонии размножающихся микобактерий туберкулеза, от общего числа альвеолярных макрофагов, содержащих микобактерии (в процентах);

** – заключение о способности микобактерий к реактивации размножения в альвеолярных макрофагах человека

Сравнительный анализ полученных показателей позволяет в течение 5-8 дней сделать заключение о способности микобактерий к реактивации размножения в альвеолярных макрофагах прооперированных пациентов, прошедших курс противотуберкулезной терапии. Кроме того, полученные данные должны быть учтены при корректировке схем ле-

чения конкретных пациентов в послеоперационном периоде, а также для оценки их потенциальной эпидемической опасности.

*Еремеева Наталья Ивановна
(Natalia I. Eremeeva)
E-mail: eremeevani@yandex.ru*



ХРОНИЧЕСКАЯ ТАБАЧНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Шпрыков А. С., Сутягина Д. А.

Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, РФ

CHRONIC INTOXICATION WITH TOBACCO AS A FACTOR REDUCING CONCENTRATION OF ANTIBIOTICS WHEN TREATING PULMONARY TUBERCULOSIS AND COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Shprykov A. S., Sutyagina D. A.

Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Цель исследования: изучение действия злостного (интенсивного) табакокурения на фармакокинетику антибактериальных препаратов.

Материалы и методы. Обследованы 48 больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких и 22 больных внебольничной пневмонией. Всего выполнено 350 лабораторных исследований у 70 больных: 49 курящих пациентов с индексом курения (ИК) 20 и более пачек/лет (п/л) и 21 некурящий больной. Курящие больные выкуривали не менее одной стандартной пачки сигарет (20 штук) в день. В исследовании преобладали мужчины (около 90%) в возрасте от 19 до 55 лет.

В комбинацию противотуберкулезных препаратов входили рифампицин и левофлоксацин, в схему лечения пневмонии включали цефалоспорины 3-го поколения цефотаксим и макролид кларитромицин. Лечение проводили по стандартным общепринятым схемам, соответствующим клиническим рекомендациям и директивным документам Минздрава России.

Сыворотку крови для исследований брали первый раз в 8:00 – до введения лекарственных препаратов, а далее после введения (приема) лекарственного средства с интервалом в 2 ч – 10:00; 12:00; 14:00 и 16:00 ч (всего пять раз).

В работе применяли жидкостные хроматографы «Agilent 1100» и «Knauer K-2501» со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детекторами, для количественного определения препаратов использовали метод абсолютной калибровки. Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы крови по 1 мл с добавками известных количеств стандартов антибактериальных препаратов. Исследования выполняли в научно-производственном центре «Пробиотек» в г. Москве.

Результаты. Фармакокинетика рифампицина изучена у 34 больных инфильтративным туберкулезом легких (25 курящих пациентов и 9 некурящих больных). Курящие больные разделены на 2 подгруппы: 14 – злостные курильщики (ИК ≥ 25 п/л),

11 – употребляющие табачные изделия (ИК 20 п/л). Стаж курения составлял в среднем 17 лет. У многокурящих больных отмечено снижение средней концентрации рифампицина по сравнению с некурящими при всех измерениях. Выраженность снижения находится в прямой зависимости от интенсивности курения: у злостных курильщиков (ИК 25 и более п/л) уменьшение составило 44-51% ($p < 0,05$), у лиц с ИК 20 п/л концентрация уменьшилась на 13-17%.

Концентрация левофлоксацина определена у 14 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких: 10 курящих пациентов (ИК 20 п/л и более) и 4 некурящих больных. Отмечено снижение концентрации антибиотика у курящих больных при всех измерениях на 30-40%, кроме измерения в 8:00 ч утра, когда уменьшение составило 60%. Различие с группой сравнения было достоверно через 8 ч ($p < 0,05$).

Концентрация цефотаксима определена у 11 больных внебольничной пневмонией, в том числе у 7 курящих (ИК – 20 п/л и более) и 4 некурящих больных. В среднем концентрация цефотаксима у курящих была более чем в 2 раза ниже, чем у некурящих. Максимальная разница отмечалась через 4 ч (в 3,5 раза) и через 24 ч (в 6 раз). Следовательно, для табакокурильщиков характерно быстрое, «пикообразное» снижение концентрации цефотаксима, тогда как для некурящих пациентов характерно более медленное, постепенное снижение концентрации антибиотика в сыворотке крови, когда минимальная подавляющая концентрация препарата поддерживается длительное время.

Фармакокинетические параметры кларитромицина определены у 11 больных с внебольничной пневмонией, из них 7 – были курильщиками (ИК – 20 п/л и более) и 4 – некурящими. Уровень кларитромицина ($p < 0,05$) у курящих через 2 ч после приема препарата был меньше, чем у некурящих через 8 ч, т. е. клиренс кларитромицина у табакокурильщиков больше, чем у некурящих пациентов.

Максимальные значения показателей различались на 20% (через 4 ч после приема препарата).

Заключение. Выявлено значительное влияние злостного табакокурения на фармакокинетику актуальных для фтизиопульмонологии антибактериальных препаратов (левофлоксацина, рифампицина, цефотаксима и кларитромицина), проявляющееся в меньшей концентрации лекарственного средства

в сыворотке крови и в более быстрой скорости выведения препарата из организма. Различия с некурящими больными составляют от 1,5 до 4 и более раз (для цефотаксима).

*Шпрыков Александр Сергеевич
(Aleksandr S. Shprykov)
E-mail: olgachpr@mail.ru*

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

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

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

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

**Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 97, №1, 2019**

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,
НИИЦ ФПИ Минздрава России.

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

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665 28 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. В. Кулагина
E-mail: anna@fiot.ru

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

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

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 97, no1, 2019**

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

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

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

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

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

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 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. V. Kulagina
E-mail: anna@fiot.ru

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

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

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.

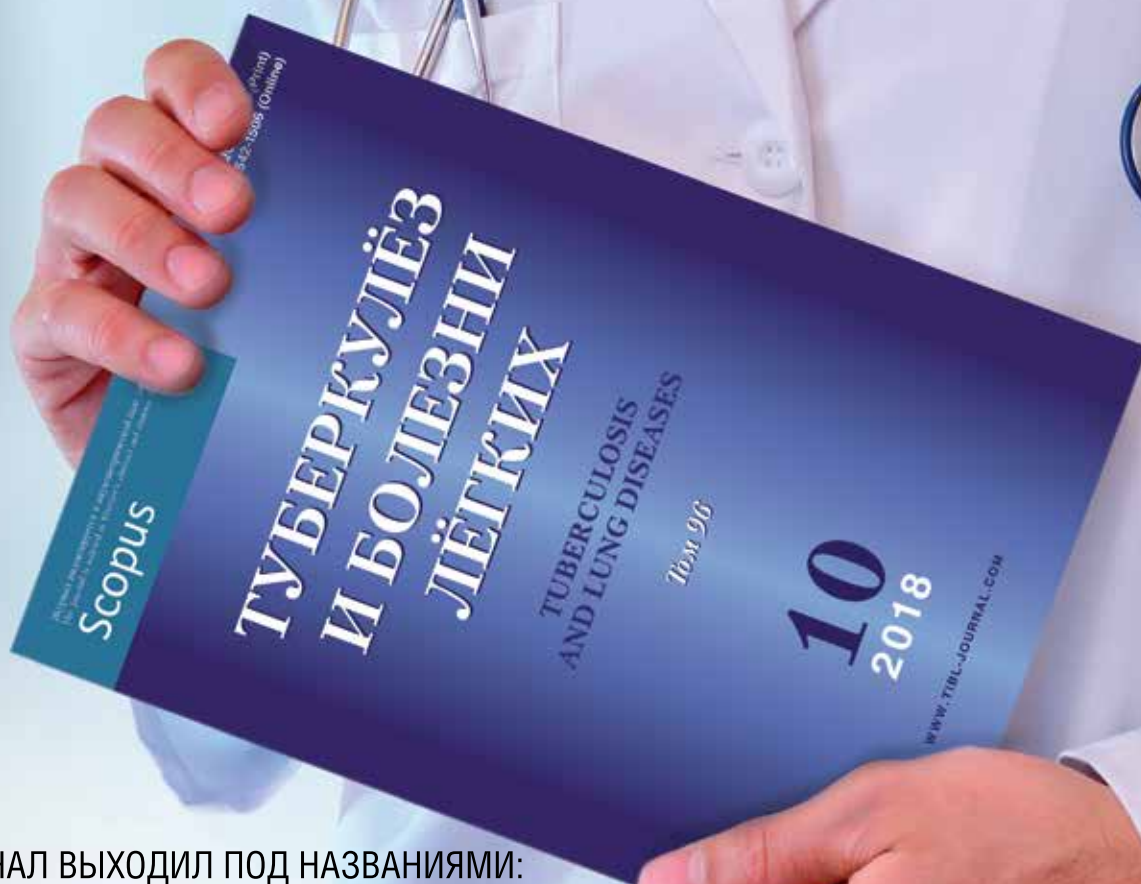
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.

Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)

Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

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

 **Sirturo™**



Generium

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

phs Фармстандарт

ЛП-002281

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