

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**

**3**  
**2019**

**WWW.TIBL-JOURNAL.COM**

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

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики  
туберкулезной инфекции<sup>1</sup>

Входит в обязательные стандарты  
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет<sup>2</sup>

Препарат не вызывает ложноположительных  
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией<sup>3</sup>

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



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

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

1. Слободкая Л.В., Семикова 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. Слободкая Л.В., Литвинев В.И., Кочетков Р.А., Семикова 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

3

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, ФГУЗ 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

### **ОВСЯНКИНА 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 Назимович**

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

**КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

*Васильева И. А.* ..... 5

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

Комплексная оценка эффективности системы противодействия распространению ВИЧ-инфекции/туберкулеза на Северо-Западе России  
*Загдын З. М., Вербицкая Е. В., Соколов Е. Г., Беляков Н. А.* ..... 6

Эффективность экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови  
*Красникова Е. В., Багиров М. А., Ловачева О. В., Попова Л. А., Садовникова С. С., Карпина Н. Л.* ..... 16

Возможности этиологической верификации туберкулеза при синдроме системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией  
*Владимиров Н. Б., Марфина Г. Ю., Карасева Е. В., Дамаданов Б. Д., Журавлев В. Ю.* ..... 26

Хирургический этап лечения туберкулеза легких с применением молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к рифампицину  
*Головнин А. В., Ханин А. Л., Головнин В. И.* ..... 31

Клиника туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и влияние профилактических мероприятий на развитие и течение заболевания  
*Зорнальцева Е. Ю., Зарицкая Л. В., Пугачева С. В.* ..... 35

Генетический полиморфизм возбудителя туберкулеза на территории города с ограниченной миграцией населения и высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией  
*Умпелева Т. В., Белоусова Н. В., Голубева Л. А., Морозова И. М., Еремеева Н. И., Вахрушева Д. В.* ..... 40

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию  
*Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В., Нлимова Ю. А., Викторова И. Б., Зимина В. Н.* ..... 46

**ИСТОРИЯ ФТИЗИАТРИИ**

О болезни и смерти А. М. Горького  
*Дворецкий Л. И.* ..... 54

**ЮБИЛЕЙ**

К 85-летию со дня рождения Убайдуллаева Абдуллы Мухаррамовича. .... 63

# TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

3  
2019

EDITOR-IN-CHIEF

**IRINA A. VASILYEVA**

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

**Farit A. BATYROV**

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

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

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

**Sergey E. BORISOV**

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

**Nikolay I. BRIKO**

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

**Vasily V. VLASOV**

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

**Leonid I. DVORETSKY**

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

**Vladimir A. KRASNOV**

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

**Dmitry A. KUDLAY**

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

**Olga V. LOVACHEVA**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology 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 Phthysiology, Minsk, Belarus

**Sergey S. SMERDIN**

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

**Vladimir A. STAKHANOV**

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

**Paul FARMER**

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

**Evgeny I. SHMELEV**

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

**Atadzhan E. ERGESHOV**

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

**Petr K. YABLONSKY**

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

EDITORIAL COUNCIL:

**Ravil Sh. VALIEV**

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

**Gennady L. GUREVICH**

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

**Marina D. SAFARYAN**

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

**Abdulla M. UBAYDULLAEV**

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

**Yury P. CHUGAEV**

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

## EDITOR-IN-CHIEF COLUMN

<i>Vasilyeva I. A.</i> .....	5
------------------------------	---

## ORIGINAL ARTICLES

The comprehensive assessment of the effectiveness of activities aimed to control the spread of HIV/TB co-infection in North-West Russia <i>Zagdyn Z.M., Verbitskaya E.V., Sokolovich E.G., Belyakov N.A.</i> .....	6
Efficacy of extrapleural plombage with silicone plug in destructive pulmonary tuberculosis patients and its impact on pulmonary functions and blood gases <i>Krasnikova E.V., Bagirov M.A., Lovacheva O.V., Popova L.A., Sadovnikova S.S., Karpina N.L.</i> .....	16
Etiological verification of tuberculosis in case of system inflammatory syndrome in HIV patients <i>Vladimirov K.B., Marfina G.Yu., Karaseva E.V., Damadanov B.D., Zhuravlev V.Yu.</i> .....	26
The surgical stage of pulmonary tuberculosis treatment using molecular-genetic methods to test susceptibility to rifampicin <i>Golovnin A.V., Khanin A.L., Golovnin V.I.</i> .....	31
Symptoms of tuberculosis in HIV positive children and the impact of prevention on the development and course of the disease <i>Zorkaltseva E.Yu., Zaritskaya L.V., Pugacheva S.V.</i> .....	35
Genetic polymorphism of tuberculosis mycobacteria in the city with a limited population migration and high incidence of HIV infection <i>Umpeleva T.V., Belousova K.V., Golubeva L.A., Morozova I.M., Ereemeeva N.I., Vakhrusheva D.V.</i> .....	40

## LITERATURE REVIEW

The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy <i>Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V., Klimova Yu.A., Viktorova I.B., Zimina V.N.</i> .....	46
---	----

## HISTORY OF PHTHISIOLOGY

About the illness and death of Maxim Gorky <i>Dvoretzkiy L.I.</i> .....	54
--	----

## ANNIVERSARY

The 85th Anniversary of Abdulla M. Ubaydullaev .....	63
--	----



### Уважаемые коллеги!

Ежегодно 24 марта в России и многих странах мира отмечается **Всемирный день борьбы с туберкулезом**. Основанием послужило принятое в 1982 г. решение Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – IUATLD) в связи со столетней годовщиной доклада (24 марта 1882 г.) немецкого микробиолога Роберта Коха в Берлине об открытии им возбудителя туберкулеза. В 1998 г. Всемирный день борьбы с туберкулезом получил поддержку Организации Объединенных Наций (ООН).

Теперь 24 марта вне зависимости от политических пристрастий и вероисповеданий, при поддержке международных организаций тысячи людей стараются привлечь внимание жителей планеты к проблеме туберкулеза.

Туберкулез давно является международной проблемой, но решение ее на мировом уровне началось лишь в последние годы. В 2017-2018 гг. произошли такие важные события, как Первая глобальная министерская конференция по туберкулезу на уровне Министров здравоохранения государств – членов ВОЗ «Ликвидировать туберкулез в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход», первое в истории Сопредседание высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по туберкулезу, на котором политическими лидерами стран подтверждена решимость принимать меры в рамках национальных мер экстренного реагирования.

Успехи Российской Федерации в борьбе с туберкулезом были отмечены на международном уровне. Московская декларация Первой глобальной министерской конференции, а также результаты обмена передовым опытом были использованы при подготовке совещания высокого уровня Генеральной ассамблеи и положены в основу Политической декларации ООН по борьбе с туберкулезом, принятой в сентябре 2018 г.

В Декларации определены основные направления борьбы с туберкулезом в мире, в числе приоритетных:

- работа с уязвимыми и маргинализированными группами населения;
- противодействие распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сочетанного с ВИЧ-инфекцией;
- научные исследования и инновации и др.

В своем выступлении на Первой глобальной министерской конференции ВОЗ по туберкулезу Президент России Владимир Владимирович Путин подчеркнул: «Чтобы добиться коренного перелома в борьбе с этой болезнью, необходимы, безусловно, новые подходы как на национальном, так и на



**Рис.** Совещание высокого уровня по туберкулезу Генеральной ассамблеи ООН 26 сентября 2018 г. Слева направо: Скворцова Вероника Игоревна (министр здравоохранения России), Васильева Ирина Анатольевна (главный внештатный фтизиатр Минздрава России), доктор Тедрос Адханом Гебрейесус (генеральный директор ВОЗ)

**Fig.** The high level meeting on TB of United Nations General Assembly, September 26, 2018

From left to right: Veronika I. Skvortsova (Minister of Health of Russia), Irina A. Vasilyeva (Chief TB Expert of the Russian Ministry of Health), Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus (WHO Director-General)

международном уровне, совместная работа правительственных структур, общественных, профессиональных организаций. Только вместе, объединяя усилия, мы сможем противодействовать угрозе, которая носит, безусловно, глобальный характер».

Борьба с туберкулезом в нашей стране в числе приоритетных, благодаря чему у нас самые высокие темпы снижения заболеваемости и смертности населения от этого заболевания. Россия – одна из немногих стран мира, где все расходы по борьбе с туберкулезом несет государство и где есть такая специальность – фтизиатр, люди для которых борьба с туберкулезом – ежедневный труд, итогом которого станет, я уверена, Россия без туберкулеза.

Главный редактор журнала  
«Туберкулез и болезни легких»,  
д.м.н., профессор

 Васильева И. А.



# КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ/ТУБЕРКУЛЕЗА НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ

З. М. ЗАГДЫН<sup>1</sup>, Е. В. ВЕРБИЦКАЯ<sup>2</sup>, Е. Г. СОКОЛОВИЧ<sup>3</sup>, Н. А. БЕЛЯКОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Санкт-Петербург, РФ

Тенденции к снижению распространения туберкулеза в России нивелируются прогрессированием развития ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и). Для улучшения ситуации необходимо знание сильных и слабых сторон противотуберкулезных мер, проводимых среди людей, живущих с ВИЧ.

**Цель исследования:** комплексная оценка эффективности противодействия распространению сочетанной инфекции ВИЧ-и/туберкулез на Северо-Западе России.

**Материалы и методы.** Использовали эпидемиологический, клинико-диагностический методы, ранжирование, корреляционный анализ и экспертную оценку. Основой эпидемиологического и клинического анализа стали отчетные формы Росстата по туберкулезу, ВИЧ-и, информация из аналитических справок при курационных выездах и данные из анкет, разработанных авторами, за 2007-2017 гг. Корреляционная зависимость между изучаемыми параметрами определена по коэффициенту Спирмена.

**Результаты.** Основные противотуберкулезные меры среди людей, живущих с ВИЧ, включающие материально-техническое и кадровое обеспечение (коэффициент Спирмена (-0,32177),  $p < 0,05$ ), комплекс профилактических мероприятий по охвату антиретровирусной терапией, химиопрофилактикой и скринингом туберкулеза ВИЧ-положительной популяции (коэффициент Спирмена (-0,03226),  $p > 0,05$ ) в регионах Северо-Запада не оказывают статистически значимого влияния на распространение сочетанной инфекции ВИЧ-и/туберкулез, указывая на их несовершенство и неравнозначность.

**Заключение.** На Северо-Западе России требуется оптимизация системы противодействия распространению ВИЧ-и/туберкулеза.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция/туберкулез, противотуберкулезные меры, антиретровирусная терапия

**Для цитирования:** Загдын З. М., Вербицкая Е. В., Соколович Е. Г., Беляков Н. А. Комплексная оценка эффективности системы противодействия распространению ВИЧ-инфекции/туберкулеза на Северо-Западе России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 6-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-6-15>

## THE COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF ACTIVITIES AIMED TO CONTROL THE SPREAD OF HIV/TB CO-INFECTION IN NORTH-WEST RUSSIA

Z. M. ZAGDYN<sup>1</sup>, E. V. VERBITSKAYA<sup>2</sup>, E. G. SOKOLOVICH<sup>3</sup>, N. A. BELYAKOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Northern-Western Regional Center for AIDS Prevention and Control, St. Petersburg, Russia

In Russia, the downward trends in tuberculosis transmission are leveled by the growing HIV infection spread. In order to improve the situation, it is necessary to know the strengths and weaknesses of tuberculosis control activities among people living with HIV.

**The objective of the study:** the comprehensive assessment of the effectiveness of activities aimed to control the spread of HIV/TB co-infection in North-West Russia.

**Subjects and methods.** The authors used epidemiological and clinical-diagnostic methods, ranking, correlation analysis, and expert assessment. The epidemiological and clinical analyses were based on the reporting forms of Rosstat on tuberculosis and HIV, data from analytical reports on monitoring visits and data from the questionnaires developed by the authors, for 2007-2017. The correlation between the studied parameters was assessed using Spearman's rank correlation.

**Results.** In North-West Russia, the main tuberculosis control activities among people living with HIV, including logistical support and provision of personnel (Spearman's rank ratio (-0.32177),  $p < 0.05$ ), a set of preventive measures aimed at the coverage with antiretroviral therapy, preventive treatment and screening for tuberculosis in HIV-positive people (Spearman's rank ratio (-0.03226),  $p > 0.05$ ) did not provide any statistically significant impact on the spread of HIV/TB co-infection, which indicated of their imperfection and inequality.

**Conclusion.** In the North-West of Russia, the system aimed to control the spread of HIV/TB co-infection requires some optimization.

**Key words:** HIV infection/tuberculosis, tuberculosis control activities, antiretroviral therapy

**For citations:** Zagdyn Z.M., Verbitskaya E.V., Sokolovich E.G., Belyakov N.A. The comprehensive assessment of the effectiveness of activities aimed to control the spread of HIV/TB co-infection in North-West Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 6-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-6-15>

Успехи широкого применения антиретровирусной терапии (АРВТ), повышающие качество и продолжительность жизни людей, живущих с

ВИЧ (ЛЖВ), нивелируются высокой заболеваемостью и смертностью от туберкулеза (ТБ) среди этой популяции [3]. При этом основными причинами не-

благоприятной ситуации по ТБ являются развитие пандемии ВИЧ-инфекции и распространение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [2, 12, 20]. В России эпидемия ВИЧ-инфекции неуклонно прогрессирует, все больше вовлекая в процесс туберкулезную инфекцию [1].

Риск заболевания ТБ среди населения в определенной степени обусловлен уровнем материально-технической оснащенности и кадровой обеспеченности фтизиатрической службы [14, 15]. На заболевание ТБ среди ВИЧ-положительной популяции оказывает влияние уровень организации и проведения общих и специфических профилактических мер, включающих охват и обеспеченность АРВТ [4, 8, 18], скрининг ТБ [7, 13, 21, 22] и выполнение требований инфекционного контроля по ТБ в местах пребывания ЛЖВ [10].

В противодействии распространению сочетанной инфекции ВИЧ-и/ТБ важную роль играют уровень организации диспансерного наблюдения [6], лечебного процесса среди пациентов с сочетанной инфекцией, межсекторальное взаимодействие с вовлечением всех заинтересованных структур [17]. Повышение эффективности фтизиатрических мер среди ЛЖВ требует знаний о закономерностях развития эпидемического процесса, факторах риска, их мониторинга и мониторинга предпринимаемых мер [11].

Цель: комплексная оценка эффективности противодействия распространению сочетанной инфекции ВИЧ-и/ТБ в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО).

### Методология и методы исследования

Методы исследования включали эпидемиологический, клинический методы, ранжирование, корреляционный анализ и экспертную оценку. Основой эпидемиологического анализа стали отчетные формы Росстата: № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 8 «Сведения о больных активным туберкулезом», информация из аналитических справок при кураторских выездах и данные из анкет, разработанных авторами.

Для ранговой оценки уровня организации фтизиатрической помощи ЛЖВ и ее влияния на напряженность ситуации по сочетанию ВИЧ-и/ТБ в регионах СЗФО информация распределена по трем блокам с однородными данными, включающими интенсивные эпидемиологические показатели по сочетанной инфекции, профилактические и базовые организационные меры, направленные на снижение риска развития ТБ у ЛЖВ.

*Эпидемиологический блок* включал интенсивные показатели заболеваемости, распространенности ВИЧ-и/ТБ и данные о суммарной частоте случаев смерти от ТБ среди всех умерших ЛЖВ. Ранговое место территории определялось по темпам прироста

указанных показателей за обзорный период и выраженности частоты случаев смерти от ТБ ЛЖВ. Однородность информации по изучаемым разнокалиберным факторам достигалась путем ранжирования конкретного оцениваемого показателя с приведением его к усредненной ранговой оценке с минимальным значением единица, где меньшая сумма набранных баллов соответствовала лучшей ситуации, высокая сумма баллов – худшей.

*Блок оценки уровня профилактических мер по ТБ* среди ЛЖВ состоял из показателя охвата АРВТ, химиопрофилактикой (ХП) ТБ и выявляемости ТБ на 1 000 осмотренных пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете (ДУ) в Центрах СПИДа в регионах Северо-Запада на конец 2017 г.

*Блок оценки базовых организационных мер* при оказании фтизиатрической помощи ЛЖВ включал: кадровое обеспечение, социально-психологическую поддержку пациента, взаимодействие с местами лишения свободы (МЛС). Также в этот блок входило наличие отдельного кабинета по приему пациентов с ВИЧ-и/ТБ в противотуберкулезном диспансере (ПТД) или в Центре СПИДа, отделения или стационара для круглосуточного пребывания пациента с сочетанной инфекцией, использование стационар-замещающих технологий, соблюдение требований инфекционного контроля по ТБ в медицинских организациях с пребыванием ЛЖВ по данным на конец 2017 г. Выполнение требований инфекционного контроля по ТБ оценивали в основном по разделению эпидемически опасных потоков пациентов как в поликлинических, так и в стационарных отделениях ПТД.

Наличие каждого определяемого критерия оценивалось единицей, его отсутствие – нулем, выводилась итоговая сумма баллов по блоку в целом в каждом регионе, которая ранжировалась. Территория, набравшая наибольшую сумму баллов, оценивалась как наилучшая, с наименьшей суммой баллов – как наиболее неблагоприятная.

### Результаты исследования

#### *Эпидемиологический блок*

В СЗФО темпы прироста как заболеваемости (41,7%), так и распространенности ТБ, сочетанного с ВИЧ-и (85,7%), за обзорный период были ниже темпов прироста аналогичных показателей по России в целом, составивших 131,0 и 137,6% соответственно (табл. 1).

Темпы прироста показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ-и/ТБ за обзорный период увеличиваются во всех регионах Северо-Запада, за исключением Калининградской области. Калининградская область является единственным регионом, где за последние 11 лет заболеваемость ТБ в сочетании с ВИЧ-и значительно снизилась, имея отрицательный темп прироста показателя (-58,2%). Ненецкий автономный округ (НАО)

**Таблица 1. Темпы прироста показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ-и/ТБ за 2007-2017 гг. и ранговое место территорий СЗФО (% , ф. № 61)**

Table 1. The rate of increase in HIV/TB incidence and prevalence in 2007-2017 and the rank position of regions within the North-Western Federal District (% , Form no. 61)

Территории	Заболеваемость (на 100 тыс. населения)				Распространенность (на 100 тыс. населения)			
	2007 г.	2017 г.	темп прироста (%)	ранг	2007 г.	2017 г.	темп прироста (%)	ранг
РФ	4,2	9,7	131,0	-	10,1	23,9	137,6	-
СЗФО	5,2	7,3	41,7	-	9,3	17,2	85,7	-
Архангельская область	0,2	0,9	474,2	11	0,4	1,3	231,8	8
Вологодская область	1,1	1,2	13,1	3	1,1	2,1	83,8	4
Калининградская область	12,9	5,4	-58,2	2	20,6	43,7	112,2	5
Республика Карелия	0,9*	1,8	106,7	6	26,6	34,3	29,0	2
Республика Коми	1,2	4,3	248,1	8	2,6	10,9	323,5	9
Ленинградская область	4,9	15,1	208,7	7	12,2	27,5	126,0	6
Мурманская область	2,3	8,9	280,0	9	3,4	10,3	203,3	7
Новгородская область	2,4	13,8	465,0	10	2,4	13,8	465,0	10
Псковская область	1,0	1,7	72,3	5	2,0	13,5	584,0	11
Санкт-Петербург	5,4	8,8	61,5	4	12,6	16,4	30,6	3
Ненецкий автономный округ	0,0	0,0	0,0	1	0,0	0,0	0,0	1

Примечание: \* – данные за 2008 г.

занимает первое ранговое место, где не выявлено ни одного случая ВИЧ-и/ТБ за обзорный период, на втором месте – Республика Карелия, на третьем – Санкт-Петербург. С четвертого по восьмое – принадлежат последовательно Вологодской, Калининградской, Ленинградской, Мурманской и Архангельской областям. Последние три ранговые места, с девятого по одиннадцатое, отведены Республике Коми, Новгородской и Псковской областям.

По темпам прироста распространенности сочетанной инфекции ВИЧ-и/ТБ первые три ранговые места занимают НАО (0,0%), Республика Карелия (29,0%) и Санкт-Петербург (30,6%). Самый высокий темп распространенности сочетанной патологии наблюдается в Псковской области (584,0%), несколько меньше – в Новгородской области (465,0%) и Республике Коми (323,5%), которым отведены последние три ранговые места, другие регионы расположились на промежуточных местах.

По данным формы ФГСН № 61, с 2007 по 2015 г. по причине ТБ как в России (23,6%), так и в СЗФО (25,2%) умер каждый 4-й ВИЧ-позитивный человек (табл. 2). При ранжировании территорий по частоте летальных исходов от ТБ среди всей ВИЧ-позитивной популяции первые три ранговые места занимают НАО, Новгородская и Мурманская области. Последние три места принадлежат Архангельской области, Санкт-Петербургу и Республике Карелия.

По частоте смертности от ТБ среди умерших пациентов с сочетанной инфекцией на первых трех ранговых местах находятся НАО, Псковская и Новгородская области, на последних трех, как и по первому критерию, – Архангельская область,

Санкт-Петербург и Республика Карелия. Другие территории занимают промежуточные места.

По совокупной оценке интенсивности эпидемиологических показателей по сочетанной инфекции ВИЧ-и/ТБ первое ранговое место занимает НАО, второе и третье места – Вологодская и Калининградская области, свидетельствуя о более благополучной эпидемической ситуации по ВИЧ-и/ТБ в этих регионах по сравнению с другими территориями. На последних трех ранговых местах, с седьмого по девятое, находятся Ленинградская область, Республика Карелия и Архангельская область, отражая усиление напряженности эпидемической ситуации по ВИЧ-и/ТБ в этих регионах за анализируемый период (табл. 3).

#### Профилактические меры

Рост охвата пациентов АРВТ, состоящих на ДУ в Центрах СПИДа Северо-Запада России, за обзорный период наблюдается на всех территориях (табл. 4).

По данным 2017 г., АРВТ более всех была доступна пациентам, состоящим на учете в Центре СПИДа НАО (78,8%), Псковской (64,8%), Архангельской (61,2%) и Калининградской (59,9%) областей. Менее всех – в Республике Коми (39,6%), Новгородской области (41,5%) и Республике Карелия (45,5%). В Санкт-Петербурге (52,3%) и Ленинградской области (47,4%), где высока концентрация случаев ВИЧ-инфекции, в среднем лишь половина пациентов, состоящих на учете в 2017 г., получали АРВТ. В этих регионах в 2007 г. охват АРВТ пациентов с ВИЧ-инфекцией был одним из низких (5,6%) после Республики Карелия.

По уровню охвата АРВТ лиц, состоящих на учете в Центрах по профилактике ВИЧ-и/СПИДа к кон-

**Таблица 2.** Суммарная доля умерших от ТБ среди всех умерших лиц, живших с ВИЧ, на территориях Северо-Запада с 2007 по 2015 г. (абс. и %, ф. № 61)**Table 2.** The cumulative ratio of those died of TB out of all lethal cases among people living with HIV in North-Western regions from 2007 to 2015 (abs. and %, Form no. 61)

Территории	Суммарное количество и доля умерших от ТБ среди всех умерших ЛЖВ			Доля умерших от ТБ среди всех умерших с ВИЧ-и/ТБ	
	абс.	%	ранг	%	ранг
РФ	39 798	23,6	-	73,3	-
СЗФО	4 390	25,2	-	80,6	-
Архангельская область	41	25,2	9	78,8	9
Вологодская область	77	15,5	4	72,6	6
Калининградская область	439	20,1	6	74,5	7
Республика Карелия	103	46,4	11	91,2	11
Республика Коми	65	16,4	5	68,4	5
Ленинградская область	1 015	23,0	8	78,6	8
Мурманская область	100	14,0	3	64,9	4
Новгородская область	44	8,4	2	63,8	3
Псковская область	40	22,2	7	58,8	2
Санкт-Петербург	2 466	30,3	10	84,7	10
Ненецкий автономный округ	0/0	0,0	1	0,0	1

**Таблица 3.** Итоговое ранговое место территорий Северо-Запада РФ по сумме оценки основных эпидемиологических показателей по сочетанной инфекции ВИЧ-и/ТБ**Table 3.** The total rank position of North-Western regions based on the cumulative value of main HIV/TB co-infection rates

Фактор/регион	Архангельская область	Вологодская область	Калининградская область	Республика Карелия	Республика Коми	Ленинградская область	Мурманская область	Новгородская область	Псковская область	Санкт-Петербург	НАО
Заболеваемость ВИЧ-и/ТБ	11	3	2	6	8	7	9	10	5	4	1
Распространенность ВИЧ-и/ТБ	8	4	5	2	9	6	7	10	11	3	1
% умерших от ТБ среди всех умерших ЛЖВ	9	4	6	11	5	8	3	2	7	10	1
% умерших от ТБ среди всех умерших с ВИЧ-и/ТБ	9	6	7	11	5	8	4	3	2	10	1
Сумма баллов	37	17	20	30	27	29	23	25	25	27	4
Итоговое ранговое место	9	2	3	8	6	7	4	5	5	6	1

цу 2017 г., первые три ранговые места среди территорий Северо-Запада занимают НАО, Псковская и Архангельская области, последние три – Республика Коми, Новгородская область и Республика Карелия. Калининградская область оказалась на четвертом ранговом месте, Санкт-Петербург – на шестом и Ленинградская область – на восьмом месте.

По данным анкет, разработанных авторами, в 2017 г. из 62 574 пациентов, состоящих на учете в Центрах СПИДа территорий СЗФО, ХП ТБ по абсолютным показателям подлежало 22 421 (35,8%) человек. Из них профилактическим лечением ТБ были охвачены 14 444 пациента – 23,1% от состоящих на учете и 64,4% от лиц, подлежащих ХП ТБ (табл. 5).

Больше всех ХП ТБ в 2017 г. на Северо-Западе были охвачены пациенты, состоящие на учете

в Центре СПИДа Ленинградской (48,2%), Новгородской (43,2%) и Мурманской (32,4%) областей. Меньше всех – в Вологодской области, где из 1 918 человек только 163 (8,5%) проведена ХП ТБ, в НАО из 52 лиц, состоящих на учете, лишь 5 (9,6%) получили профилактическое лечение ТБ. На других территориях доля охваченных ХП ТБ среди состоящих на учете ЛЖВ имела колебания от 11,4% в Архангельской области до 22,7% в Республике Коми. В Калининградской области этот показатель составил 14,7%, Санкт-Петербурге – 14,3%.

В Псковской области на фоне высокого охвата пациентов АРВТ профилактическое лечение ТБ длительное время игнорировалось и было начато массово лишь с 2016 г., составив 13,9% в 2017 г.

По доле пациентов, охваченных профилактическим лечением ТБ, состоящих на учете в Цен-

**Таблица 4. Число и доля пациентов, получающих АРВТ, среди состоящих на учете на территориях Северо-Запада России в 2017 г. (абс. и %, ф. № 61)**

Table 4. The number and ratio of the patients on ARVT among those registered in North-Western regions in 2017 (abs. and %, Form no. 61)

Территории	Число и доля пациентов на АРВТ от состоящих на учете в 2017 г.		
	абс.	%	ранг
РФ	319 613	50,6	-
СЗФО	32 088	51,3	-
Архангельская область	678	61,2	3
Вологодская область	1 064	55,5	5
Калининградская область	3 136	59,9	4
Республика Карелия	571	45,5	9
Республика Коми	780	39,6	11
Ленинградская область	5 885	47,4	8
Мурманская область	1 619	47,9	7
Новгородская область	895	41,5	10
Псковская область	570	64,8	2
Санкт-Петербург	16 849	52,3	6
НАО	41	78,8	1

трах СПИДа, в 2017 г. первые три ранговые места занимали Ленинградская, Новгородская и Мурманская области, последние три места – Архангельская область, НАО и Вологодская область. Другим регионам принадлежат промежуточные ранговые места.

При выявлении ТБ среди ЛЖВ важна степень выявляемости ТБ, отражающая эффективность проводимых скрининговых мер и информативность применяемых методов. ТБ среди ЛЖВ при скрининговых осмотрах выявляется значительно чаще, нежели в общей популяции (табл. 6). Это связано не только с маргинализацией ЛЖВ, но и с более системным и методичным проведением скринин-

говых осмотров среди ЛЖВ как высокоуязвимой по ТБ группы.

Среди 10 территорий СЗФО по данным 2017 г. (НАО не вошел в анализ из-за отсутствия случаев ВИЧ-и/ТБ) по частоте выявляемости ТБ при скрининговых осмотрах ВИЧ-позитивных пациентов, состоящих на учете в Центрах СПИДа, первые три ранговые места занимают Новгородская, Ленинградская области и Республика Коми, последние три – Санкт-Петербург, Мурманская и Архангельская области. Другие территории находятся на промежуточных ранговых местах.

На территориях Северо-Запада комплекс профилактических мер по снижению риска заболевания ТБ пациентов, наблюдающихся в Центрах СПИДа (табл. 7), лучше всего организован в НАО и Ленинградской области, занявших первое ранговое место, далее – в Новгородской и Калининградской областях, которым принадлежат второе и третье ранговые места. Последнее, восьмое, место разделили между собой Архангельская и Вологодская области, где меры по снижению риска заболевания ТБ ЛЖВ организованы слабо.

Анализ показывает, что на фоне увеличения охвата пациентов с ВИЧ-инфекцией АРВТ, ХП и скринингом на ТБ в большинстве регионов СЗФО проведение этих мероприятий не согласовано между собой и не одновременно. В Псковской, Архангельской областях и НАО при высоком и удовлетворительном охвате АРВТ пациентов, состоящих на учете, страдает проведение ХП и скрининга ТБ. В Ленинградской, Новгородской областях и Республике Коми, наоборот, при удовлетворительном охвате пациентов ХП и скринингом на ТБ недостаточным является охват АРВТ. В Санкт-Петербурге все меры, направленные на снижение риска заболевания ТБ ЛЖВ, организованы слабо. А вот в Калининградской области

**Таблица 5. Химиопрофилактика ТБ по итогам 2017 г. в Центрах по профилактике ВИЧ-и/СПИДа Северо-Запада России (абс. и %, ф. № 61 и анкетные данные)**

Table 5. Preventive treatment of TB upon outcomes of 2017 in AIDS Centers of North-West Russia (abs. and %, Form no. 61 and questionnaires)

Территории	Состояли на учете на начало 2018 г.	Из них подлежали ХП ТБ		Охвачены ХП ТБ из состоящих на ДУ и из подлежащих ХП ТБ			
		абс.	%	абс.	% от сост.	ранг	% от подлж.
СЗФО	62 574	22 421	35,8	14 444	23,1	-	64,4
Архангельская область	1 108	143	12,9	126	11,4	9	88,1
Вологодская область	1 918	300	15,6	163	8,5	11	54,3
Калининградская область	5 233	804	15,4	767	14,7	6	95,4
Республика Карелия	1 256	222	17,7	214	17,0	5	96,4
Республика Коми	1 968	968	49,2	446	22,7	4	46,1
Ленинградская область	12 420	6 647	53,5	5 983	48,2	1	90,0
Мурманская область	3 378	1 153	34,1	1 096	32,4	3	95,1
Новгородская область	2 156	985	45,7	932	43,2	2	94,6
Псковская область	880	312	35,5	122	13,9	8	39,1
Санкт-Петербург	32 205	10 882	33,8	4 590	14,3	7	42,2
НАО	52	5	9,6	5	9,6	10	100,0

**Таблица 6. Выявляемость ТБ среди ВИЧ-положительных пациентов, состоящих на учете, и среди постоянного населения территорий Северо-Запада России в 2017 г. (абс. на 1 000 осмотренных, ф. № 61, 33 и 30)**

Table 6. TB detection rate among notified HIV positive patients and resident population of North-Western regions in 2017 (abs. per 1,000 examinations, Forms no. 61, 33, and 30)

Регион	Постоянное население		ЛЖВ			
	выявлено (абс.)	0/00	выявлено (абс.)	0/00	$p <$	ранг
РФ	42 459	0,6	48 803	91,0	0,00	-
СЗФО	2 395	0,4	653	11,3	0,01	-
Архангельская область	130	0,4	8	7,8	0,05	10
Вологодская область	167	0,3	14	10,8	0,05	6
Калининградская область	263	0,5	53	12,2	0,05	4
Республика Карелия	79	0,5	11	10,5	0,05	7
Республика Коми	226	0,5	35	15,9	0,05	3
Ленинградская область	466	0,5	203	17,6	0,05	2
Мурманская область	113	0,4	22	8,1	0,05	9
Новгородская область	143	0,5	40	18,0	0,01	1
Псковская область	131	0,5	10	12,1	0,05	5
Санкт-Петербург	664	0,4	257	8,4	0,01	8
НАО	14	4,2	0	0,0	0,0	X

**Таблица 7. Ранговое место территорий Северо-Запада России по комплексу профилактических противотуберкулезных мер, проводимых среди ЛЖВ**

Table 7. The rank position of North-Western regions in respect of tuberculosis prevention activities among people living with HIV

Характеристика/регион	Архангельская область	Вологодская область	Калининградская область	Республика Карелия	Республика Коми	Ленинградская область	Мурманская область	Новгородская область	Псковская область	Санкт-Петербург	НАО
Ранг по охвату АРВТ	3	5	4	9	11	8	7	10	2	6	1
Ранг по охвату ХП ТБ	9	11	6	5	4	1	3	2	8	7	10
Ранг по скринингу ТБ	10	6	4	7	3	2	9	1	5	8	X
Сумма баллов	22	22	14	21	18	11	19	13	15	21	11
Ранг по комплексу профилактических мер	8	8	3	7	5	1	6	2	4	7	1

эти мероприятия проводятся согласованно и одновременно.

#### Базовый организационный блок

На территориях Северо-Запада России по сумме бинарных оценочных баллов базовая фтизиатрическая помощь ЛЖВ (табл. 8) в Архангельской, Калининградской, Новгородской областях и Санкт-Петербурге оказывается на должном уровне. Эти территории занимают первое ранговое место, набрав суммарно 10 баллов каждая.

В Республике Коми и НАО фтизиатрической помощи ВИЧ-положительной популяции отведено предпоследнее, четвертое, ранговое место. Хуже всего фтизиатрическая помощь по вышперечисленным критериям оказывается в Псковской области, занявшей последнее, пятое, ранговое место.

При комплексной оценке (профилактические меры и материально-технические и людские ре-

сурсы) фтизиатрическая помощь ЛЖВ лучше всего организована в Ленинградской и Новгородской областях, занявших первое ранговое место по сумме баллов (табл. 9). Наиболее неблагоприятная ситуация по комплексному оказанию фтизиатрической помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией складывается в Вологодской области, занявшей последнее, шестое, ранговое место.

При сопоставлении ранговых мест регионов СЗФО по сумме баллов оценки базовых организационных и профилактических мер фтизиатрической помощи ЛЖВ также выявлены существенные разногласия. Санкт-Петербург по уровню материально-технического и кадрового обеспечения при оказании фтизиатрической помощи ЛЖВ занимает ведущее место в СЗФО, тем не менее в регионе недостаточен охват пациентов АРВТ, ХП и осмотрами на ТБ. Архангельская и Вологодская области по

**Таблица 8. Ранговая оценка организационных противотуберкулезных мер, проводимых среди ЛЖВ, в регионах Северо-Запада России****Table 8. The rank assessment of tuberculosis control activities among people living with HIV in North-West Russia**

Характеристика/регион	Архангельская область	Вологодская область	Калининградская область	Республика Карелия	Республика Коми	Ленинградская область	Мурманская область	Новгородская область	Псковская область	Санкт-Петербург	НАО	СЗФО
Кабинет (ПТД)	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	5
Кабинет (ЦС)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	3
ТБ/ВИЧ-и отд.	0	0	0	0	0	1*	0	0	0	1	0	2
Госпитализация ТБ/ВИЧ-и общ.	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	9
Фтизиатр (ПТД)	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	8
Фтизиатр (ЦС)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	3
Медсестра	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	6
Инфекционист (ПТД)	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	5
Соц. раб. (ПТД, ЦС)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Психолог (ПТД, ЦС)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Преимственность с МЛС	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	6
Дневной стационар	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Стационар на дому	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	4
Инфекционный контроль	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	7
Сумма баллов	10	9	10	9	6	9	8	9	4	10	6	X
Ранг	1	2	1	2	4	2	3	2	5	1	4	X

Примечание: \* – областной туберкулезный стационар для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-и/ТБ

**Таблица 9. Итоговое ранговое место территорий Северо-Запада России по комплексной оценке противотуберкулезных мер, проводимых среди ЛЖВ****Table 9. The final rank position of North-Western regions of Russia in respect of the comprehensive assessment of tuberculosis control activities among people living with HIV**

Характеристика/регион	Архангельская область	Вологодская область	Калининградская область	Республика Карелия	Республика Коми	Ленинградская область	Мурманская область	Новгородская область	Псковская область	Санкт-Петербург	НАО
Ранг по комплексу профилактических мер	8	8	3	7	5	1	6	2	4	7	1
Ранг по организационным мерам	1	2	1	2	4	2	3	1	5	1	4
Итоговая сумма	9	10	4	9	9	3	9	3	9	8	5
Итоговый ранг	5	6	2	5	5	1	5	1	5	4	3

степени преимущества в работе с пенитенциарной системой, кадровому обеспечению, соблюдению противоэпидемических мер являются одними из лучших среди территорий СЗФО. Однако по реальным результатам внедрения профилактических мер по ТБ среди ЛЖВ эти территории занимают одно из последних ранговых мест из-за низкого охвата ЛЖВ ХП и скринингом ТБ. Подобная ситуация наблюдается и в Республике Карелия, свидетель-

ствуя о недостаточном использовании имеющихся ресурсов в регионе в противодействии распространению ВИЧ-и/ТБ.

Ленинградская, Новгородская и Калининградская области являются территориями, где уровень базовых организационных мер эквивалентен результатам их внедрения. На других территориях уровень проводимых профилактических мер по ТБ среди ЛЖВ относительно адекватен уровню осна-

щения материально-технической базы и обеспеченности кадрами ПТД и Центров СПИДа.

При определении значимости корреляционной связи (табл. 10) между напряженностью эпидемической ситуации по сочетанной инфекции ВИЧ-и/ТБ и комплексом основных противотуберкулезных мер среди ЛЖВ, проводимых в регионах СЗФО, не выявлено статистически значимой зависимости, где коэффициент Спирмена составил  $-0,03226$  ( $p > 0,05$ ) со слабой отрицательной силой связи.

При раздельном анализе корреляционная связь между напряженностью эпидемической ситуации по ВИЧ-и/ТБ и уровнем оснащения противотуберкулезной службы материальными и людскими ресурсами, направленными на борьбу против распространения сочетанной инфекции на территориях СЗФО, была обратной, слабой силы с коэффициентом Спирмена ( $-0,32177$ ) без достоверной значимости ( $p > 0,05$ ). Связь между напряженностью ситуации по ВИЧ-и/ТБ и уровнем проводимых профилактических мер по ТБ среди ЛЖВ также была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ), слабой силы, с коэффициентом Спирмена ( $0,22477$ ).

Как часть целого профилактические меры имели достоверно значимую корреляционную связь с комплексом фтизиатрических мер, проводимых в СЗФО среди ЛЖВ (коэффициент Спирмена  $0,80185$ ,  $p < 0,05$ ).

Следовательно, основные противотуберкулезные меры, включающие материально-техническое и кадровое обеспечение, профилактические мероприятия по охвату АРВТ, ХП и выявлением ТБ у ЛЖВ, соблюдение требований инфекционного контроля и межсекторальное взаимодействие в регионах Северо-Запада не оказывают статистически значимого влияния на степень напряженности ситуации по ВИЧ-и/ТБ. Иными словами, на сегодня

предпринимаемые меры в регионах СЗФО недостаточно эффективны в сдерживании распространения ВИЧ-и/ТБ. Такая обстановка обусловлена рядом недостатков, выявленных в ходе исследования, и требует совершенствования системы противодействия распространению сочетанной инфекции на Северо-Западе России.

## Заключение

Трудности в оказании фтизиатрической помощи ЛЖВ на Северо-Западе России обусловлены рядом предпосылок. Неполноценность охвата АРВТ в целом связана с более поздним началом широкого применения терапии среди ВИЧ-позитивной популяции России и недостаточным обеспечением АРВТ нуждающихся [5]. Массовая ХП ТБ среди ЛЖВ началась лишь с 2016 г., ее результаты появятся позже, спустя 2-3 года.

Дефицит врачей-фтизиатров, среднего медицинского персонала является общей проблемой всей фтизиатрической службы [9]. Также ощущается нехватка врачей-инфекционистов, социальных работников и психологов как в противотуберкулезных организациях, так и в Центрах СПИДа.

Изолированность и закрытость МЛС от гражданского сектора создают препятствия для обмена информацией о пациентах с сочетанной инфекцией, пребывающих и отбывших наказание в МЛС [19].

В силу изношенности большинства зданий, занимаемых фтизиатрической службой [16], во многих противотуберкулезных организациях не выполняются основные требования инфекционного контроля по ТБ, способствуя нозокомиальному инфицированию пациентов с иммуносупрессией [10].

Несмотря на улучшение основных направлений, система противодействия распространению ВИЧ-и/ТБ

**Таблица 10. Корреляционная зависимость между напряженностью эпидемической ситуации по ВИЧ-и/ТБ и противотуберкулезными мерами в СЗФО РФ**

**Table 10. The correlation between the severity of HIV/TB situation and tuberculosis control activities in the North-Western Federal District of Russia**

Spearman Correlation Coefficients, N = 11				
Prob >  r  under H0: Rho = 0				
	Напряженность ситуации по ВИЧ-и/ТБ	Базовые организационные меры (сумма баллов)	Профилактические меры (сумма баллов)	Комплекс противотуберкулезных мер (сумма баллов)
Напряженность ситуации по ВИЧ/ТБ	1	-0,32177	0,22477	-0,03226
Prob >  r  under H0: Rho = 0		0,3346	0,5064	0,925
Базовые организационные меры (сумма баллов)	-0,32177	1	-0,09954	0,48838
Prob >  r  under H0: Rho = 0	0,3346		0,7709	0,1275
Профилактические меры (сумма баллов)	0,22477	-0,09954	1	0,80185
Prob >  r  under H0: Rho = 0	0,5064	0,7709		0,003
Комплекс противотуберкулезных мер (сумма баллов)	-0,03226	0,48838	0,80185	1
Prob >  r  under H0: Rho = 0	0,925	0,1275	0,003	

на Северо-Западе России несовершенна и неравнозначна. В большинстве регионов отсутствуют комплексность и единовременность проводимых мер, в некоторых регионах (Санкт-Петербург, Ленинградская область, Республика Коми) при удовлетворительном материально-техническом и кадровом обеспечении страдает организация лечебно-профилактических процессов. Однако в Калининградской области, несмотря на низкую материально-техни-

ческую оснащенность, фтизиатрическая помощь ЛЖВ организована наиболее адекватно.

Для усиления эффективности системы противодействия распространению коинфекции необходимы оптимизация материально-технических и людских ресурсов, межсекторального взаимодействия, улучшение лечебно-профилактических мер среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией, сочетанной с ТБ.

**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. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Бобрешова А. С. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. - Т. 9, № 2. - С. 82-90.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Синицын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 9. - С. 8-18. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>.
3. ВОЗ. Глобальный доклад о туберкулезе (резюме), 2017 г. Женева, 2017; 6.
4. Гусев Д. А., Бузунова С. А., Яковлев А. А., Мусатов В. Б., Глыжина Л. В. и др. Сопутствующие заболевания и факторы риска их развития у больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет // Журнал инфектологии. - 2017. - Т. 9, № 3. - С. 40-45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-40-45>.
5. Загдын З. М., Сивачева И. Л., Зверкова Е. А., Бельтюков М. В., Соколов Е. Г. Роль антиретровирусной терапии в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ретроспективное когортное клиническое исследование) // Журнал инфектологии. - 2018. - Т. 10, № 1. - С. 89-95.
6. Иванов А. К., Шевырева Е. В., Скрынник Н. А., Турсунова Н. А. Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера // Мед. альянс. - 2015. - Т. 4. - С. 53-59.
7. Клевно Н. И. Чувствительность кожных тестов при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2014. - Т. 91, № 7. - С. 37-40.
8. Кравченко А. В., Юрин О. Г., Беляева В. В., Покровский В. В. Лечение инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, в Российской Федерации // Терапевт. архив. - 2009. - Т. 81, № 4. - С. 64-68.
9. Михайлова Ю. В., Сошников С. С., Шикина И. Б., Бирагова О. К. Анализ влияния мероприятий противотуберкулезной службы на эпидемиологические показатели туберкулеза // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. 2015. - Т. 1, № 9. Электр. ресурс. Сайт журнала «Социальные аспекты здоровья населения». Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru>. 10.03. 2018.
10. Мясникова Е. Б., Сагиева Н. Р., Журавлев В. Ю., Яблонский П. К. Нозокомиальная туберкулезная инфекция – обоснование концепции эпидемиологической диагностики // Мед. альянс. - 2014. - № 1. - С. 6-18.
11. Нечаева О. Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Мед. алфавит. - 2017. - Т. 3, № 30 (327). - С. 24-33.
12. Нечаева О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 3. - С. 13-19.
13. Пантелеев А. М., Никулина О. В., Драчева М. С., Пантелеева О. В. Критерии своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Мед. совет. - 2016. - № 10. - С. 120-124.
14. Сон И. М., Пашкевич Д. Д., Стерликов С. А., Данилова И. Д., Дергачева А. В., Кучерявая Д. А. Связь медико-экономических и эпидемиологических показателей с частотой досрочного прекращения лечения больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 7. - С. 11-15.
15. Стародубов В. И., Улумбекова Г. Э. Здравоохранение России, проблемы и решения // Оргздрав, новости, мнения, обучение. - 2015. - № 1. - 12-27.

## REFERENCES

1. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Bobreshova A.S. HIV infection control and growing incidence in Russia. *VICH-Infektsiya i Immunosuprsii*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 82-90. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A., Sinitsyn M.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>.
3. WHO, Global Tuberculosis Report (summary), 2017, Geneva, 2017. 6
4. Gusev D.A., Buzunova S.A., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Glyzhina L.V. et al. Co-morbidities and their risk factors in HIV patients older than 40 years old. *Journal Infektologii*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 40-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-40-45>.
5. Zagdyn Z.M., Sivacheva I.L., Zverkova E.A., Belyukov M.V., Sokolovich E.G. The role of antiretroviral therapy in the prevention of tuberculosis among people living with HIV (retrospective cohort clinical trial). *Journal Infektologii*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 89-95. (In Russ.)
6. Ivanov A.K., Shevyreva E.V., Skrynnik N.A., Tursunova N.A. Treatment of TB/HIV co-infected patients in the day center of TB dispensary. *Med. Alyans*, 2015, 4, pp. 53-59. (In Russ.)
7. Klevno N.I. The sensitivity of skin tests in case of tuberculosis in HIV positive children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 7, pp. 37-40. (In Russ.)
8. Kravchenko A.V., Yurin O.G., Belyaeva V.V., Pokrovskiy V.V. The treatment of the infection caused by human immunodeficiency virus in the Russian Federation. *Terapevt. Arkhiv*, 2009, vol. 81, no. 4, pp. 64-68. (In Russ.)
9. Mikhaylova Yu.V., Soshnikov S.S., Shikina I.B., Biragova O.K. Analysis of tuberculosis control activities impact on the epidemiological rates of tuberculosis. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya: Elektronny Nauchny Journal*, 2015, vol. 1, no. 9, Epub., The website of Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya Journal, Available: <http://vestnik.mednet.ru>. 10.03, 2018. (In Russ.)
10. Myasnikova E.B., Sagieva N.R., Zhuravlev V.Yu., Yablonskiy P.K. Nosocomial tuberculosis infection – justification of the epidemiological diagnostic concept. *Meditinsky Alyans*, 2014, no. 1, pp. 6-18. (In Russ.)
11. Nechaeva O.B. Monitoring of tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation. *Med. Alfavit*, 2017, vol. 3, no. 30 (327), pp. 24-33. (In Russ.)
12. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
13. Panteleev A.M., Nikulina O.V., Dracheva M.S., Panteleeva O.V. Contemporary tuberculosis diagnostic criteria in HIV patients. *Med. Soviet*, 2016, no. 10, pp. 120-124. (In Russ.)
14. Son I.M., Pashkevich D.D., Sterlikov S.A., Danilova I.D., Dergacheva A.V., Kucheryavaya D.A. Correlations between medical-economic and epidemiological rates with the frequency of treatment defaults in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 7, pp. 11-15. (In Russ.)
15. Starodubov V.I., Ulumbekova G.E. The Russian healthcare, problems and solutions. *Orgzdrav, Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2015, no. 1, pp. 12-27. (In Russ.)

16. Стерликов С. А., Сон И. М., Обухова О. В. Состояние и обновление основных фондов противотуберкулезных организаций Российской Федерации (2012-2014) // Менеджер здравоохранения. - 2015. - № 9. - С. 6-12.
17. Фролова О. П., Шукина И. В., Новоселова О. А., Волик М. В., Стаханов В. А., Казенный А. Б. Состояние когорты больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, межсекторальное и межведомственное взаимодействие при организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 4. - С. 26-31.
18. Цыбикова Э. Б., Зубова Н. А. Химиопрофилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 2. - С. 16-24.
19. Чебагина Т. Ю., Самарина Е. А., Стерликов С. А. Туберкулез у женщин, находящихся в исправительных учреждениях Уголовно-исполнительной системы Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. - 2017. - № 2 (287). - С. 48-52.
20. Amirkhanian Y. A. Russia's response to the HIV/AIDS epidemic // *Lancet ID*. - 2016. - Vol. 16, № 10. - P. 1121. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30347-4.
21. Auguste P, Tsertsvadze A., Court R., Pink J. A systematic review of economic models used to assess the cost-effectiveness of strategies for identifying latent tuberculosis in high-risk groups // *Tuberculosis (Edinb.)*. - 2016. - Vol. 99. - P. 81-91. DOI: 10.1016/j.tube.2016.04.007.
22. Nguyen D. T. M., Bang N. D., Hung N. O., Beasley R. P., Hwang L. Y., Gravis E. A. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - Vol. 20, № 2. - P. 211-217. DOI: 10.5588/ijtld.15.0705.
16. Sterlikov S.A., Son I.M., Obukhova O.V. The state and upgrade of capital assets of tuberculosis control units of the Russian Federation (2012-2014). *Menedzher Zdravookhraneniya*, 2015, no. 9, pp. 6-12. (In Russ.)
17. Frolova O.P., Schukina I.V., Novoselova O.A., Volik M.V., Stakhanov V.A., Kazenny A.B. State of the cohort of tuberculosis patients with concurrent HIV infection in the Russian Federation, cross-sector and inter-agency cooperation when providing anti-tuberculosis care to HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 4, pp. 26-31. (In Russ.)
18. Tsybikova E.B., Zubova N.A. Tuberculosis preventive chemotherapy in those HIV positive in the regions of the Russian Federation with high prevalence of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 2, pp. 16-24. (In Russ.)
19. Chebagina T.Yu., Samarina E.A., Sterlikov S.A. Tuberculosis in women staying in the penitentiary system of the Russian Federation. *Zdorovye Naseleniya i Sreda Obitaniya*, 2017, no. 2 (287), pp. 48-52. (In Russ.)
20. Amirkhanian Y.A. Russia's response to the HIV/AIDS epidemic. *Lancet ID*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 1121. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30347-4.
21. Auguste P, Tsertsvadze A., Court R., Pink J. A systematic review of economic models used to assess the cost-effectiveness of strategies for identifying latent tuberculosis in high-risk groups. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2016, vol. 99, pp. 81-91. doi: 10.1016/j.tube.2016.04.007.
22. Nguyen D.T.M., Bang N.D., Hung N.O., Beasley R.P., Hwang L.Y., Gravis E.A. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 2, pp. 211-217. doi: 10.5588/ijtld.15.0705.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии»,  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2/4.

**Загдын Зинаида Моисеевна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
научно-методического отдела.  
Тел.: 8 (812) 775-75-55.  
E-mail: dinmetyan@mail.ru

**Соколович Евгений Георгиевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора по научной работе.

**Вербицкая Елена Владимировна**

Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. И. П. Павлова,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической  
фармакологии и доказательной медицины, заведующая  
отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской  
статистики.

**Беляков Николай Алексеевич**

Северо-Западный окружной центр по борьбе  
и профилактике со СПИДом,  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,  
руководитель.

## FOR CORRESPONDENCE:

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

**Zinaida M. Zagdyn**

Candidate of Medical Sciences,  
Senior Researcher of Epidemiology and Statistics Department.  
Phone: +7 (812) 775-75-55.  
Email: dinmetyan@mail.ru

**Evgeniy G. Sokolovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Deputy Director for Research.

**Elena V. Verbitskaya**

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Clinical Pharmacology  
and Evidence-Based Medicine Department,  
Head of Department of Pharmaco-Epidemiology  
and Biomedical Statistics

**Nikolay A. Belyakov**

Northern-Western Regional Center for AIDS Prevention  
and Control,  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS,  
Director.

Поступила 17.01.2019

Submitted as of 17.01.2019



# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАПЛЕВРАЛЬНОЙ ПЛОМБИРОВКИ СИЛИКОНОВЫМ ИМПЛАНТОМ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ И ГАЗОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ

Е. В. КРАСНИКОВА<sup>1</sup>, М. А. БАГИРОВ<sup>1</sup>, О. В. ЛОВАЧЕВА<sup>2</sup>, Л. А. ПОПОВА<sup>1</sup>, С. С. САДОВНИКОВА<sup>1</sup>, Н. Л. КАРПИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Москва, РФ

**Цель исследования:** проанализировать эффективность операции экстраплевральной plombировки силиконовым имплантом (ЭПСИ) у больных деструктивным туберкулезом легких с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ), изучить влияние операции на функциональное состояние легких и газовый состав крови.

**Материалы и методы.** В исследование включено 34 пациента с хронически текущим длительно леченным деструктивным туберкулезом легких, которым выполнена ЭПСИ. Мужчин было 23, женщин – 11, их возраст от 18 до 54 лет (средний возраст – 36,29 ± 10,2 года). МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) диагностировали у 31/34 (91,2%) пациента, из них у 22/31 (70,0%) была ШЛУ МБТ.

При экстраплевральной plombировке использовали имплант молочной железы высокого профиля с текстурированной оболочкой, предназначенный для пожизненного нахождения в организме человека и не вызывающий реакцию отторжения.

**Результаты.** У 18 пациентов, у которых ЭПСИ выполнялась как единственная операция, эффект по закрытию полостей распада в легком на стороне операции достигнут в 100% (95%-ный ДИ 96,3-100%) случаев. Летальных случаев не было. Позднее осложнение (эмпиема), связанное с операцией ЭПСИ, имело место у 1/18 (5,6%) пациента. Отдаленные результаты лечения туберкулеза (эффективный курс химиотерапии после ЭПСИ) были хорошими у 13/16 (81,3%; 95%-ный ДИ 57,0-93,4%).

У 11 пациентов с распространенным деструктивным туберкулезом, у которых ЭПСИ проведена в сочетании с резекционными или КХО, эффект по закрытию полостей распада в легком на стороне операции достигнут в 12/12 случаях (100%; 95%-ный ДИ 75,8-100%), в 2/12 случаях понадобилось дополнительное воздействие клапанной бронхоблокации. Летальности в результате операции ЭПСИ не было, так же как и осложнений.

У 5 пациентов с рецидивом деструктивного туберкулеза в единственном легком ЭПСИ применяли для ликвидации прогрессирования процесса при недостаточном эффекте химиотерапии. Эффект по закрытию полостей распада в легком на стороне операции достигнут у 4/5 (80,0%; 95%-ный ДИ (37,6-96,3%). Осложнение после ЭПСИ было у 1/5 (20,0%) пациента и закончилось летальным исходом. Отдаленные результаты оказались хорошими у 3/5 пациентов.

После операции ЭПСИ ухудшение и улучшение вентиляционной и газообменной функции наблюдали у 32 и 28% пациентов соответственно. Выраженность сдвигов имела умеренную или значительную степень. Наиболее динамичными и информативными показателями являлись жизненная емкость легких и парциальное напряжение кислорода в артериализованной крови (РаО<sub>2</sub>).

**Ключевые слова:** хирургия туберкулеза легких, экстраплевральный имплант, клапанная бронхоблокация, вентиляционная функция легких, газовый состав крови

**Для цитирования:** Красникова Е. В., Багиров М. А., Ловачева О. В., Попова Л. А., Садовникова С. С., Карпина Н. Л. Эффективность экстраплевральной plombировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 16-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25>

## EFFICACY OF EXTRAPLEURAL PLOMBAGE WITH SILICONE PLUG IN DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS AND ITS IMPACT ON PULMONARY FUNCTIONS AND BLOOD GASES

E. V. KRASNIKOVA<sup>1</sup>, M. A. BAGIROV<sup>1</sup>, O. V. LOVACHEVA<sup>2</sup>, L. A. POPOVA<sup>1</sup>, S. S. SADOVNIKOVA<sup>1</sup>, N. L. KARPINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

**The objective of the study:** to analyze the efficacy of extrapleural plombage with silicone plug (EPSP) in those suffering from destructive pulmonary tuberculosis with multiple/extensive drug resistance (M/XDR) and to assess EPSP impact on pulmonary functions and blood gases.

**Subjects and methods.** 34 patients with chronic persistent destructive pulmonary tuberculosis who underwent EPSP were enrolled in the study. 23 were men and 11 were women at the age from 18 to 54 years old (the median age made 36.29 ± 10.2 years). MDR was diagnosed in 31/34 (91.2%) patients, and of them, 22/31 (70.0%) had XDR.

A high profile life long breast implants with texturized coating causing no rejection by the host were used for extrapleural plombage.

**Results.** 18 patients who underwent EPSP as a single surgery had their cavities healed in the operated lung in 100% of cases (95% CI 96.3-100%). There were no lethal outcomes. 1/18 (5.6%) patient suffered from a late complication (empyema) related to EPSP. Postponed outcomes of tuberculosis treatment (effective course of treatment after EPSP) were favorable in 13/16 (81.3%; 95% CI 57.0-93.4%) patients.

In 11 patients with disseminated destructive tuberculosis who had EPSP combined with resection or collapse surgery, 12/12 (100%; 95% CI 75.8-100%) had their cavities healed in the operated lung; 2/12 patients needed additional bronchial valve block. Surgeries for EPSP resulted in no lethal outcomes or complications.

In 5 patients with destructive tuberculosis relapse in the only lung, EPSP was used to stop the progress of the disease due to poor efficacy of chemotherapy. The impact on cavities healing in the operated lung was achieved in 4/5 (80.0%; 95% CI (37.6-96.3%) patients. The complication after EPSP was observed in 1/5 (20.0%) patient and resulted in the lethal outcome. 3/5 patients had favorable postponed outcomes.

After EPSP, ventilation and gas exchange functions deteriorated in 32% of patients, while in 28% of patients, they improved. The intensity of change was moderate or significant. The most dynamic and informative indicators were the vital capacity of the lungs and the partial tension of oxygen in oxygenated blood ( $\text{PaO}_2$ ).

*Key words:* pulmonary tuberculosis surgery, extrapleural plompage, valve bronchial block, ventilatory pulmonary function, blood gases

**For citations:** Krasnikova E.V., Bagirov M.A., Lovacheva O.V., Popova L.A., Sadovnikova S.S., Karpina N.L. Efficacy of extrapleural plompage with silicone plug in destructive pulmonary tuberculosis patients and its impact on pulmonary functions and blood gases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 16-25. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25>

История коллапсохирургических операций (КХО) началась в 1885 г., когда E. de Serenville резецировал передние отрезки II и III ребер у больного туберкулезом с каверной в верхней доле легкого, чтобы «сделать грудную клетку более податливой» [3]. Далее КХО при туберкулезе развивались и совершенствовались, но лишь с 50-х годов XX в. их эффективность достигла уровня, необходимого для массового применения. Затем КХО несколько утратили свою значимость из-за широкого внедрения резекционных операций, успех которых обеспечили появившаяся химиотерапия туберкулеза и быстроразвивающаяся анестезиология [3].

В начале XXI в. основной проблемой фтизиатрии стала множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя (МЛУ/ШЛУ МБТ), сделавшая бесполезными самые эффективные противотуберкулезные препараты – изониазид и рифампицин, а в ряде случаев и большинство других противотуберкулезных препаратов, имевшихся к тому времени. При значительно возросших возможностях хирургических операций (внедрение видеосистем) проблемой стал подбор адекватной химиотерапии для устранения риска обострения туберкулеза в послеоперационном периоде [3]. Более того, установлено, что в перерастянутой, находящейся в состоянии гиперфункции части резецированного легкого [4] может быть рецидив туберкулеза, что ведет к последующим операциям [9]. Поэтому КХО (торакопластика и экстраплевральный пневмолиз) возвратились в повседневную практику фтизиохирургических отделений, а при распространенных деструктивных процессах им стали отдавать предпочтение [15, 10, 13]. К тому же эффект этих операций позволяет предупредить частое осложнение объемных резекций легкого – чрезмерное растяжение легочной ткани с потерей ее эластичности, проявляющееся неполноценным выдохом с последующим формированием буллезной эмфиземы [6, 8].

КХО проводятся как самостоятельные вмешательства и как дополнительные. Преимущество самостоятельного КХО заключается: в сохранении целостности легкого при создании щадящего рабочего режима для обоих легких и компримирующего воздействия на пораженный участок легкого, что

приводит к заживлению в нем деструкций. Дополнительные КХО направлены на уменьшение объема полости гемиторакса для приведения ее в соответствие части легкого после значительной по объему резекции. Без этого создаются условия для развития легочно-плевральных осложнений и рецидива туберкулеза [6, 13].

При этом самая распространенная КХО – торакопластика с удалением 5 ребер и более может сопровождаться нарушениями гемодинамики из-за смещения органов средостения, появлением дыхательной недостаточности из-за парадоксального дыхания, а также нарушением опорной функции позвоночника с выраженным болевым синдромом [6, 11, 13, 15].

Разновидностью КХО, обеспечивающей сохранение реберного каркаса при уменьшении объема плевральной полости, являются операции экстраплеврального пневмолиза [6, 11]. Существует довольно много модификаций КХО с использованием пломбировки: это заполнение плевральной полости перемещенными собственными скелетными мышцами (миопластика), экстраплевральная пломбировка купола плевральной полости коллагеном, экстраплевральное ушивание мобилизованного купола плевральной полости с применением специальной сетки или гофрирование купола кисетным швом в сочетании с миопластикой перемещенными мышцами верхнего плечевого пояса [15]. Недостатком приведенных методик часто является непродолжительность эффекта.

В идеале КХО должны отвечать следующим условиям: максимально стойкий коллабирующий эффект, сохранение каркасности грудной стенки и отсутствие косметического дефекта. На сегодняшний день лишь операция экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом (ЭПСИ) отвечает всем этим требованиям. В качестве пломбы применяется круглый силиконовый имплант молочной железы с высоким профилем, соответствующий объему каверны, которую предстоит компримировать [1]. Сообщения о таких операциях малочисленны и представляют собой в основном клинические наблюдения [2, 5, 7]. Сохранение целостности легочных структур, в том числе дыхательных поверхностей, позволяет успешно применять ЭПСИ

у больных с ограниченными вентиляционными ресурсами, хотя, кроме клинических наблюдений, исследований по этому вопросу в литературе нет. При этом у больных деструктивным туберкулезом легких на значительном материале были выполнены исследования динамики вентиляционной функции легких при клапанной бронхоблокации [12], которая относится к коллапсотерапевтическим методам [14].

Нами накоплен опыт применения операций ЭПСИ.

Цель исследования: проанализировать эффективность операции ЭПСИ у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ, изучить влияние операции на функциональное состояние легких и газовый состав крови.

### Материалы и методы

В исследование включено 34 пациента, которым выполнена ЭПСИ в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2012-2017 гг. Мужчин было 23, женщин – 11, их возраст – от 18 до 54 лет (средний возраст –  $36,29 \pm 10,2$  года). У 32/34 (94%) был фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ), у 1/34 (3%) – конгломератная туберкулема с распадом и у 1/34 (3%) – цирротический туберкулез в фазе распада. Давность заболевания у всех более 1 года: менее 3 лет – у 14 пациентов, от 3 до 5 лет – у 5, свыше 5 лет – у 15 пациентов. Все пациенты были с хроническим течением туберкулеза, неоднократно получали курсы химиотерапии, в последние годы согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза легких 2014, 2015 г. [17]. МЛУ МБТ диагностировали у 31/34 (91,2%) пациента, из них у 22/31 (70,0%) была ШЛУ МБТ. Бактериовыделителями на момент операции оставались 20/34 (58,8%) больных, у 14/34 (41,2%) – абацеллирование было достигнуто в процессе предоперационной подготовки.

При экстраплевральной пломбировке использовали имплант молочной железы высокого профиля с текстурированной оболочкой (рис. 1), предназначенный для пожизненного нахождения в организме человека и не вызывающий реакцию отторжения. Объем импланта (в мл) определяется исходя из необходимой компрессии легочной ткани для ликвидации деструкции, что устанавливается по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

Исследование вентиляционной функции легких выполняли на аппаратах «Master Screen Pneumo» фирмы Viasys Healthcare (США) и автоматическом газоанализаторе «Easy Blood Gas» фирмы Medica (США). Оно включало спирометрию с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ), отношения объема форсированного выдоха за 1-ю с к жизненной емкости легких – тест Тиффно ( $ОФВ_1/ЖЕЛ\%$ ), пиковой скорости форсированного выдоха (ПОС) и



**Рис. 1.** *Круглый имплант молочной железы, используемый в качестве экстраплевральной пломбы при пневмоллизе*

**Fig. 1.** *Round breast implant used as a silicone plug for pneumolysis*

максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25% ЖЕЛ ( $МОС_{25}$ ). Исследование газового состава крови включало определение напряжения кислорода и двуокиси углерода ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ). Кровь для анализа брали из мочки уха, предварительно обработанной мазью «Финалгон».

Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel. Для определения доверительного интервала использовали метод Вилсона.

### Результаты исследования

Из 34 пациентов у 18 ЭПСИ выполнена как самостоятельный метод для достижения заживления полости(ей) в легочной ткани (1-я группа); у 11 (2-я группа) – ЭПСИ была этапной операцией, сочетаясь с резекцией легкого или пневмонэктомией в разной последовательности; у 5 пациентов (3-я группа) ЭПСИ применяли в различные отдаленные сроки после резекционных операций в связи с прогрессированием туберкулеза.

В 1-й группе все 18 пациентов на момент операции имели деструктивный процесс в пределах верхней доли правого и (или) левого легких (ФКТ – 16 пациентов, цирротический туберкулез в фазе распада – 1, конгломератная туберкулема с распадом – 1). У 4/16 пациентов с ФКТ каверны были в обоих легких, у 1/16 – фиброзная каверна в одном легком сочеталась с инфильтратом с распадом в другом легком, у 11/16 – фиброзная каверна(ы) в одном легком сочеталась с очагами в другом легком. В этой группе ЭПСИ у некоторых пациентов была альтернативой 5- или 7-реберной торакопластике, у других – резекции 2-4 сегментов легкого. Решающим моментом определения вида операции оказался выбор, сделанный самим пациентом. Свое предпочтение методу ЭПСИ все 5 женщин этой группы

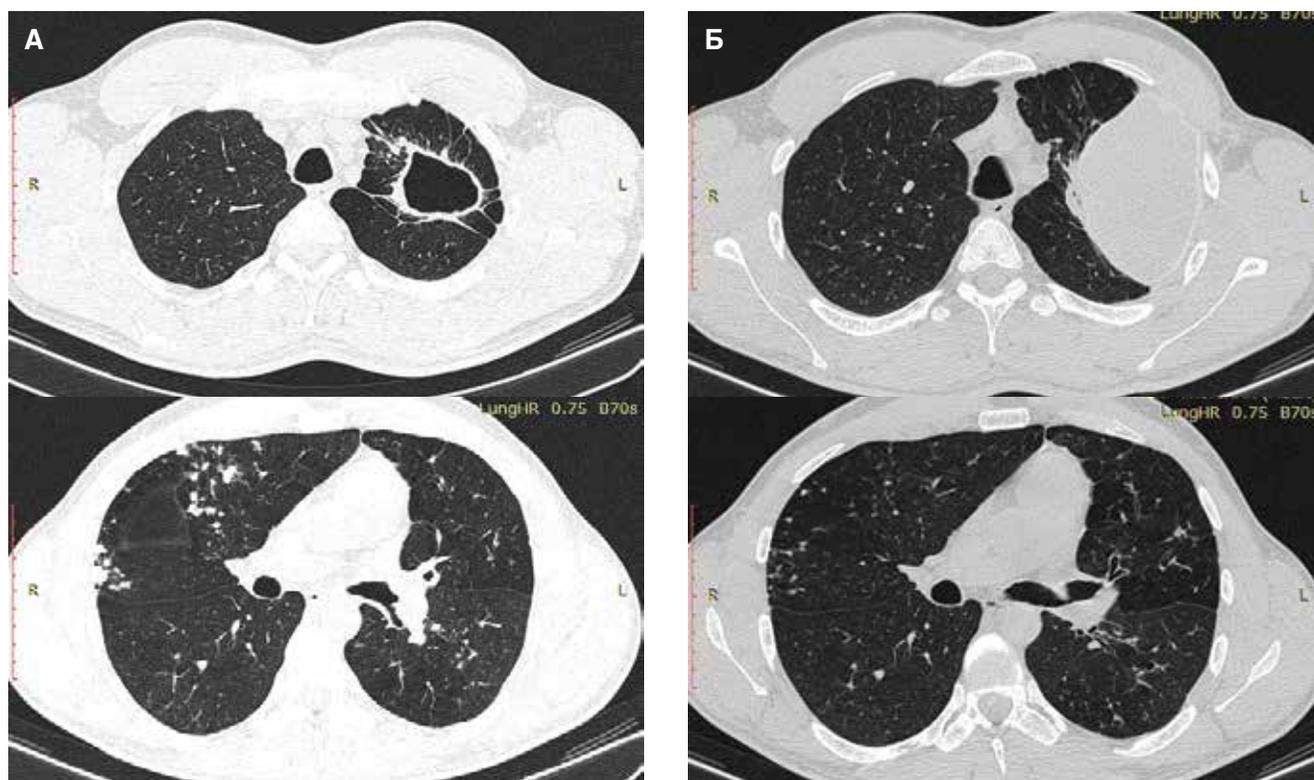
объяснили коротким послеоперационным периодом и отсутствием деформации грудной клетки. Среди 13 мужчин предпочли ЭПСИ, отказавшись от резекционных операций, 3 и от торакопластики 10, сославшись на опыт знакомых.

Всем 18 пациентам 1-й группы ЭПСИ выполнена успешно, планируемый эффект по закрытию полостей на стороне операции достигнут у всех. При этом в 1-й группе оказались 4 пациента с двусторонним деструктивным поражением, которым изначально планировалась двухэтапная операция: проведение ЭПСИ на стороне наибольшего поражения с последующей контрлатеральной резекцией. Из них у 1 пациентки (с двумя гигантскими полостями (более 7 см) справа и одной гигантской полостью слева) в процессе предоперационной подготовки удалось с помощью серии клапанных бронхоблокаций добиться заживления полости слева и значительно уменьшить одну из двух полостей в правом легком, поэтому было достаточно выполнения ЭПСИ справа для заживления двух полостных образований в этом легком. Еще у 1 пациента после выполнения ЭПСИ закрылись полости в контрлатеральном легком, последующая операция не потребовалась. У 2 других пациентов операция ЭПСИ была выполнена успешно, полости на стороне операции зажили, но операция на втором легком не состоялась: 1 пациент во время подготовки ко второй операции умер в результате тромбоэмболии

легочных артерий, 1 пациент самостоятельно прервал лечение и покинул клинику.

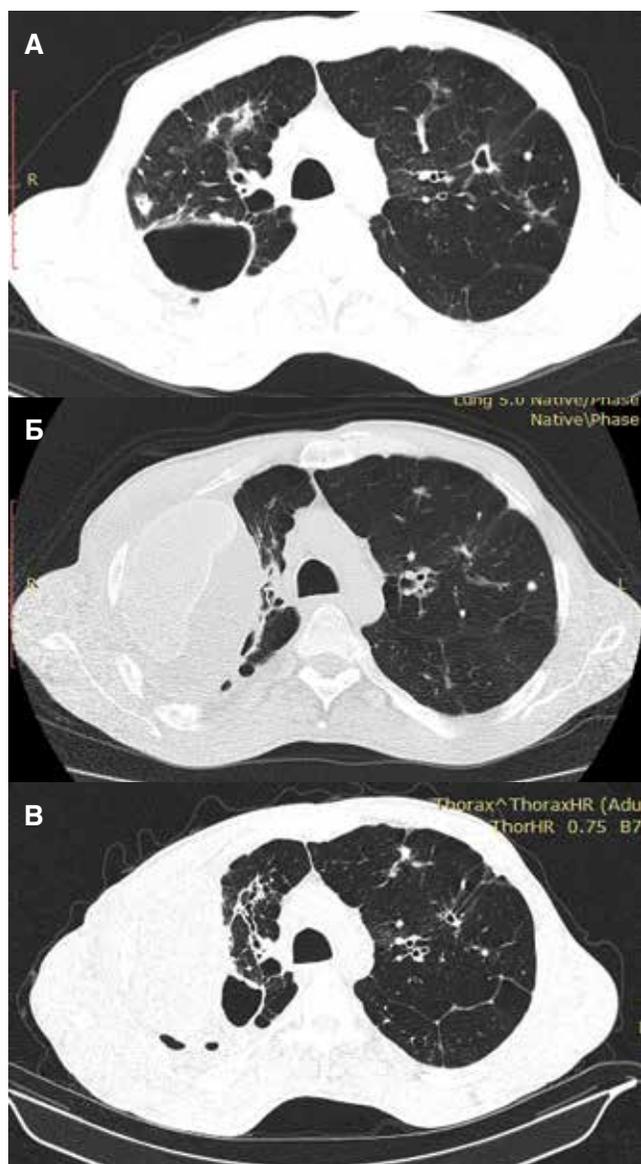
Оставшиеся под наблюдением 16 пациентов 1-й группы после ЭПСИ успешно завершили лечение в стационаре (абациллированы, полостей распада в легких нет), выписаны для продолжения химиотерапии и наблюдения по месту жительства. У них прослежены отдаленные результаты в течение 1-4 лет после операции ЭПСИ. Осложнений, связанных со смещением импланта, не наблюдалось. Полностью завершили курс химиотерапии и переведены в III группу диспансерного учета или сняты с учета 12/16 (75%), еще продолжает химиотерапию 1/16 пациент, то есть отдаленные результаты лечения туберкулеза с использованием химиотерапии и ЭПСИ были хорошими (рис. 2) у 13/16 (81,3%; 95%-ный ДИ 57,0-93,4%).

Досрочно прекратили химиотерапию, находясь под наблюдением диспансера, 3/16 (18,7%) больных. У 1 из них развилось позднее осложнение – туберкулезная ограниченная эмпиема на стороне операции (рис. 3). Он вновь госпитализирован в хирургическое отделение института, силиконовый имплант удален, и после санирования плевральной полости через торакостому успешно выполнена торакомиопластика. Еще у 2 больных через 6 и 8 мес. после досрочного прекращения химиотерапии наблюдалось прогрессирование туберкулеза легких. Один из них госпитализирован в институт,



**Рис. 2.** КТ ОГК пациентки А. 27 лет, ФКТ с двусторонним обсеменением, МЛУ МБТ, до (А) и через 3 мес. после операции ЭПСИ (Б). В дальнейшем – излечение туберкулеза

**Fig. 2.** Chest CT of female patient A., 27 years old, fibrous cavernous tuberculosis, MDR, before (A) and in 3 months after EPSP (B). Further, she was cured



**Рис. 3.** КТ пациента М, 46 лет. ФКТ, ШЛУ МБТ. Перед операцией ЭПСИ (А), через 20 дней после ЭПСИ (Б), через 8 мес. – осложнение (В)

**Fig. 3.** CT of patient M., 46 years old. Fibrous cavernous tuberculosis, XDR. Before EPSP (A), in 20 days after EPSP (Б), in 8 months – complication (B)

имплант не извлекался, обострение успешно ликвидировано химиотерапией, другой не возобновил лечение и через 1,5 года умер от прогрессирования туберкулеза.

Таким образом, в 1-й группе после выполнения ЭПСИ эффект по закрытию полостей на стороне операции достигнут в 100% (95%-ный ДИ 96,3-100%) случаев. Летальных случаев в результате операции ЭПСИ не было. Позднее осложнение (эмпиема), связанное с операцией ЭПСИ, имело место у 1/18 (5,6%) пациента. Отдаленные результаты лечения туберкулеза (курс химиотерапии) после ЭПСИ были хорошими у 13/16 (81,3%; 95%-ный ДИ 57,0-93,4%) – перевод в 3-ю группу диспансерного учета и снятие с учета.

Во 2-ю группу включено 11 пациентов с распространенным ФКТ, у которых ЭПСИ проведена как этап хирургического лечения в сочетании с резекционными или КХО (табл. 1).

**Таблица 1.** ЭПСИ в этапных и комбинированных операциях у пациентов 2-й группы (11 пациентов)

**Table 1.** EPSP in the staging and combined surgeries in the patients from Group 2 (11 patients)

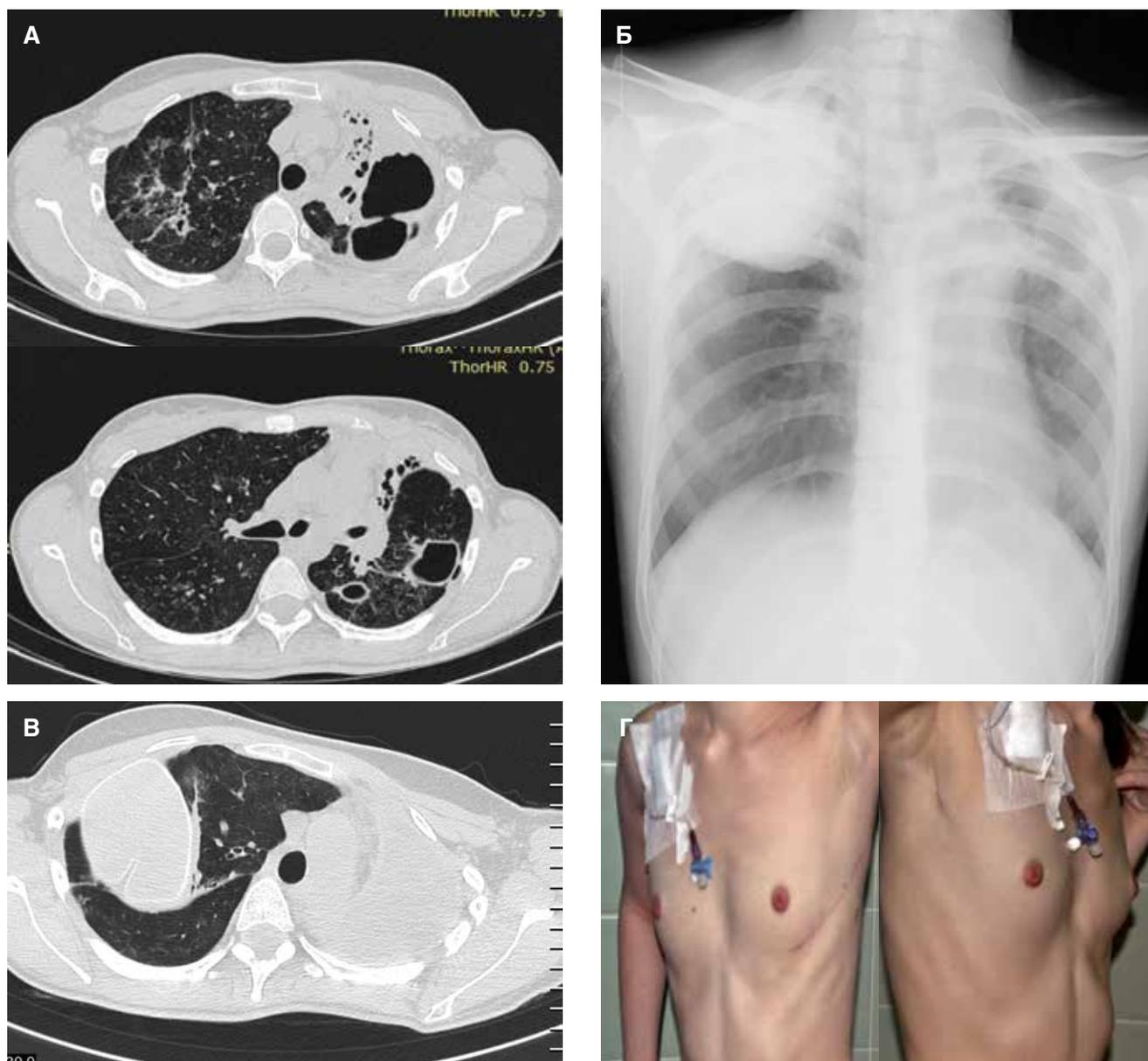
Операция в контрлатеральном легком	Операции на стороне ЭПСИ		
	ЭПСИ	Одномоментная резекция + ЭПСИ	ЭПСИ + КББ
Пневмонэктомия	6		
Резекция	2		
ЭПСИ			1
Резекция + торакопластика			1 (пациент Т)
нет		1	

Наиболее сложным в этой группе являлись 6/11 больных, у которых одно легкое было разрушено туберкулезным процессом и требовалось выполнение пневмонэктомии, а в противоположном легком также была(и) каверна(ы), для заживления которой показана ЭПСИ. У этих пациентов альтернативой ЭПСИ могли быть: резекция единственного легкого после выполнения пневмонэктомии либо, при иной последовательности, выполнение пневмонэктомии при наличии контрлатерального резецированного легкого. Оба альтернативных варианта имеют высокий риск развития ранних и поздних послеоперационных респираторных осложнений. У хирургов основным критерием выбора ЭПСИ служила возможность максимально сохранить функционирующую легочную ткань, чтобы обеспечить достаточную вентиляционную функцию. Во избежание сложностей при проведении ЭПСИ на стороне единственного легкого, а также для постепенной адаптации респираторной системы мы предпочитали выполнить ЭПСИ первым этапом, а затем вторым этапом – пневмонэктомию (у 4/6 больных) (рис. 4). Но у 2/6 пациентов пришлось выполнить пневмонэктомию на первом этапе (у 1 – с рецидивирующим кровотечением из сосудов разрушенного легкого, у 1 – с эмпиемой легкого и бронхоплевральным свищом), а затем вторым этапом – ЭПСИ на стороне единственного легкого.

У остальных 5/11 пациентов 2-й группы были выполнены следующие операции (табл. 1):

- у 1 пациента – одномоментная экстраплевральная резекция верхней доли правого легкого и правосторонняя ЭПСИ; наблюдение в течение 4 лет не зафиксировало осложнений операций и рецидива туберкулеза;

- у 2 пациентов ЭПСИ были выполнены 1-м этапом. В течение 3 мес. у одного и 5 мес. у другого после операции продолжалась химиотерапия, которая совместно с коллабированием вследствие



**Рис. 4.** Рентгеновское обследование больной Л., 29 лет с двусторонним ФКТ, МЛУ МБТ. А. КТ ОГП до операции. Б. Обзорная рентгенограмма через 30 дней после ЭПСИ справа (1-й этап). В – через 36 дней после плевронпневмонэктомии слева (2-й этап). Г – внешний вид пациентки через 1,5 мес. после завершения 2-этапного хирургического лечения, деформации грудной клетки нет

**Fig. 4.** X-ray of female patient L., 29 years old, bilateral fibrous cavernous tuberculosis, MDR. A. Chest CT before the surgery. Б. Plain chest X-ray in 30 days after EPSP on the right (stage 1). В – in 36 days after extrapleural pneumonectomy (stage 2). Г – general appearance of the patient in 1.5 months after 2 stages of surgery; the thoracic cage is not deformed

ЭПСИ привела к значительному рассасыванию и заживлению туберкулезных изменений в контрлатеральном легком. Это позволило отказаться от предполагаемой пневмонэктомии и выполнить у каждого резекцию 2 и 6 сегментов легкого;

- у 1 больного (Т) первым этапом произведена полисегментарная комбинированная резекция правого легкого, а на втором этапе выполнена ЭПСИ на стороне левого легкого с каверной в верхней доле и обширной очаговой диссеминацией. У пациента резекция правого легкого осложнилась формированием «остаточной» плевральной полости, для

коррекции которой выполнена отсроченная экстраплевральная торакопластика с резекцией 5 ребер. Коллабирование с помощью ЭПСИ фиброзной каверны в верхней доле левого легкого оказалось недостаточным, и ее успешное закрытие достигнуто после проведения клапанной бронхоблокации (КББ) верхнезонального бронха слева в течение 12 мес. с последующим извлечением эндобронхиального клапана;

- 1 пациенту с двусторонним прогрессирующим ФКТ (рецидив через 5 лет после резекции левого легкого) на фоне выраженных послеоперацион-

ных цирротических и буллезных изменений последовательно выполнена ЭПСИ с обеих сторон. Для заживления каверны справа было достаточно ЭПСИ, для заживления каверны с толстыми фиброзными стенками в левом легком пришлось дополнительно провести КББ верхнезонального бронха слева. Сочетание этих методов на фоне химиотерапии вызвало заживление каверны в 3-месячный срок.

Во 2-й группе эффективность ЭПСИ по заживлению каверн(ы) в компримированном легком была в 12/12 (100%; 95%-ный ДИ 75,8-100%), из них в 2/12 случаях понадобилось дополнительное воздействие КББ (у 11 пациентов было выполнено 12 операций ЭПСИ). Летальности в результате операции ЭПСИ не было, так же как и осложнений.

В 3-ю группу включено 5 пациентов с рецидивом ФКТ в единственном легком, после пневмонэктомии по поводу туберкулеза. После пневмонэктомии у 1 из них операция осложнилась эмпиемой плевры, остальные 4 успешно завершили курс лечения туберкулеза и к моменту рецидива 3 из них уже были сняты с диспансерного учета, а 1 наблюдался в 3-й группе.

У этих 5 пациентов проводимый по поводу рецидива курс химиотерапии был недостаточно эффективным для заживления каверн, операция ЭПСИ применялась как наиболее щадящий вариант хирургического лечения.

У 4/5 пациентов после выполнения ЭПСИ на фоне химиотерапии удалось добиться стабилизации процесса, заживления каверны.

Отдаленные результаты оказались хорошими у 3/4 пациентов – они закончили курс химиотерапии, в дальнейшем – клиническое излечение туберкулеза. У 1/4 пациента во время санаторного лечения, куда он был направлен через 1 мес. после операции, при досрочном самостоятельном прекращении химиотерапии и злоупотреблении алкоголем зафиксировано прогрессирование туберкулеза, что привело к летальному исходу через 11 мес.

У 1/5 пациента с ФКТ единственного легкого и пострезекционной эмпиемой справа с плевроторакальным свищом выполнена ЭПСИ слева, которая осложнилась эмпиемой с бронхиальным свищом. Силиконовый имплант удален, наложена торакостома, туберкулезный процесс прогрессировал и привел к летальному исходу.

Эффективность ЭПСИ по заживлению каверны у пациентов с рецидивом деструктивного туберкулеза в единственном легком составила 4/5 (80,0%; 95%-ный ДИ 37,6-96,3%). Осложнение после ЭПСИ имело место у 1/5 (20,0%) и было связано с наличием на момент операции у пациента хронической гнойной инфекции (пострезекционной эмпиемы в противоположной плевральной полости). Отдаленные результаты оказались хорошими у 3/5 пациентов. Летальность, связанная с операцией ЭПСИ, была у 1/5 пациента и обусловлена

наличием хронической гнойной инфекции на момент операции.

Для изучения влияния непосредственно операции ЭПСИ на изменение функционального состояния легких из 1-й и 2-й групп больных было отобрано 25 пациентов, которым эта операция выполнена без осложнений. У них проведен анализ динамики вентиляционной и газообменной функции легких. Сравнивались результаты исследования до операции (не более чем за 2 нед.) и контрольного – через 4-6 нед. после операции. Отсрочка контрольного исследования обусловлена необходимостью значительного физического усилия при форсированном выдохе во время спирографии, что нежелательно в раннем послеоперационном периоде.

Возраст пациентов колебался от 27 до 58 лет; среди них 15 мужчин и 10 женщин.

Для оценки основных спирометрических показателей применяли должные величины (д. в.) Европейского общества угля и стали;  $PaO_2$  и  $PaCO_2$  оценивали в абсолютных величинах (мм рт. ст.), тест Тиффно – в процентах. Нижней границей нормальных значений ЖЕЛ и  $O_{FV_1}$  считали 80% д. в.;  $O_{FV_1}/ЖЕЛ\%$  – 70%, ПОС и  $МОС_{25}$  – 60% д. в.,  $PaO_2$  – 80 мм рт. ст., нижней и верхней границами нормы для  $PaCO_2$  – 35-45 мм рт. ст.

При анализе динамики функциональных показателей учитывались только клинически значимые, превышающие повторяемость, сдвиги: ЖЕЛ на 7% д. в.,  $O_{FV_1}$  на 10% д. в.,  $O_{FV_1}/ЖЕЛ\%$  на 10 процентных пунктов, ПОС на 15% д. в.,  $МОС_{25}$  на 20% д. в.,  $PaO_2$  на 4 мм рт. ст.,  $PaCO_2$  на 2 мм рт. ст.

При индивидуальной комплексной оценке динамики у каждого пациента, учитывающей как вентиляционную, так и газообменную функцию, изменения выявлены у 20/25 (80%) больных. У 7/20 (28%) человек выявлено улучшение вентиляционной и газообменной функции, у 8/20 (32%) – ухудшение, а у 5/20 (20%) больных зарегистрированы разнонаправленные сдвиги отдельных функциональных показателей.

Из табл. 2 видно, что после ЭПСИ у больных наиболее часто изменяются показатели газообмена ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ) и ЖЕЛ, у 60,0; 28,0; 40,0% пациентов соответственно, реже – у 16% пациентов – интегральный показатель вентиляционной способности легких  $O_{FV_1}$  и индекс Тиффно, а также скоростные показатели спирограммы, характеризующие бронхиальную проходимость: ПОС – у 20,0% и  $МОС_{25}$  – у 12% пациентов.

Изменения функциональных показателей направлены в сторону повышения или снижения. При этом частота снижения показателей, характеризующих состояние вентиляционной способности легких, преобладает над частотой их повышения, а частота изменения показателей газообмена в обоих направлениях практически одинакова.

Так, интегральный показатель вентиляционной способности легких  $O_{FV_1}$  и тест Тиффно, харак-

**Таблица 2. Частота и выраженность изменения функциональных показателей после ЭПСИ у больных деструктивным туберкулезом легких (n = 25)****Table 2. Frequency and intensity of changes in the functional rates after EPSP in patients with destructive pulmonary tuberculosis (n=25)**

Показатели	Изменения показателей					Без существенных изменений	
	всего	повышение		снижение		частота абс. (%)	выраженность М ± σ
		частота абс. (%)	частота абс. (%)	выраженность М ± σ	частота абс. (%)		
ЖЕЛ % д. в.	10 (40,0)	3 (12,0)	12,5 ± 3,9	7 (28,0)	14,0 ± 6,1	15 (60,0)	3,3 ± 2,1
ОФВ <sub>1</sub> % д. в.	4 (16,0)	1 (4,0)	12,7 ± 0,0	3 (12,0)	15,7 ± 3,8	21 (84,0)	6,1 ± 2,0
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ%	4 (16,0)	1 (4,0)	21,5 ± 0,0	3 (12,0)	16,3 ± 3,7	21 (84,0)	7,1 ± 2,6
ПОС % д. в.	5 (20,0)	3 (12,0)	22,4 ± 5,0	2 (8,0)	18,1 ± 1,2	20 (80,0)	9,9 ± 3,5
МОС <sub>25</sub> % д. в.	3 (12,0)	-	-	3 (12,0)	23,1 ± 0,7	22 (88,0)	12,3 ± 5,9
РаО <sub>2</sub> мм рт. ст.	15 (60,0)	8 (32,0)	10,0 ± 5,6	7 (28,0)	8,3 ± 6,6	10 (40,0)	1,7 ± 0,8
РаСО <sub>2</sub> мм рт.ст.	7 (28,0)	4 (16,0)	3,3 ± 2,1	3 (12,0)	2,7 ± 0,5	18 (72,0)	1,6 ± 0,3

теризующий бронхиальную проходимость, снижаются в 3 раза чаще, чем повышаются, а показатель проходимости мелких бронхов МОС<sub>25</sub>, никогда не повышаясь, снижается в 12,0% случаев. В то же время показатель эффективности газообмена РаО<sub>2</sub> повышается и снижается практически одинаково часто, в 32,0 и 28,0% случаев. Аналогичны и изменение РаСО<sub>2</sub>, повышение и снижение которого отмечено у 16,0 и 12% пациентов соответственно. При этом только у 1 пациента с отрицательной динамикой ЖЕЛ и РаО<sub>2</sub> увеличение РаСО<sub>2</sub> сопровождалось выходом за пределы нормальных значений и достигало величины 48 мм рт. ст. При анализе динамики РаСО<sub>2</sub> учитывалось, что его снижение не обязательно свидетельствует об улучшении условий газообмена, а может быть следствием компенсаторной гипервентиляции легких для поддержания достаточного уровня насыщения крови кислородом.

Положительная функциональная динамика наиболее часто (8/25 – 32,0% больных) проявлялась повышением РаО<sub>2</sub>, реже наблюдались увеличение ЖЕЛ и улучшение проходимости крупных бронхов, документируемое увеличением ПОС (3/25 – 12,0% больных).

Отрицательная функциональная динамика преимущественно выражалась в снижении тех же показателей РаО<sub>2</sub> и ЖЕЛ (7/25 – 28,0% больных). В 3/25 (12,0%) случаях отмечено ухудшение вентиляционной способности легких по obstructивному типу, документируемое снижением ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% и МОС<sub>25</sub>.

Выраженность положительных и отрицательных сдвигов функциональных показателей имеет преимущественно умеренную и значительную степень, составляя для ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> 12,5-15,7% д. в., для скоростных показателей ПОС и МОС<sub>25</sub> – 18,1-23,1% д. в., а для РаО<sub>2</sub> – от 8,3 до 10,0 мм рт. ст.

Таким образом, операция ЭПСИ у большинства пациентов, в 80% случаев, сопровождается изменением функционального статуса, при этом

ухудшение вентиляционной и газообменной функции наблюдается несколько чаще, чем улучшение (32 и 28%). Выраженность положительных и отрицательных функциональных сдвигов идентична и имеет умеренную или значительную степень. Наиболее динамичными и информативными показателями при оценке изменения функционального статуса являются ЖЕЛ и парциальное напряжение кислорода в артериализованной крови (РаО<sub>2</sub>).

### Заключение

ЭПСИ обеспечивает стойкий коллабирующий эффект легких и заживление каверн при сохранении каркасности грудной стенки и отсутствие косметического дефекта у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ.

У 18 пациентов, у которых ЭПСИ выполнялась как единственная операция, эффект по закрытию полостей распада в легком на стороне операции достигнут в 100% (95%-ный ДИ 96,3-100%) случаев. Летальных случаев в результате операции не было. Позднее осложнение (эмпиема), связанное с операцией ЭПСИ, имело место у 1/18 (5,6%) пациента. Отдаленные результаты лечения туберкулеза (курс химиотерапии) в этой группе были хорошими у 13/16 (81,3%; 95%-ный ДИ 57,0-93,4%) – перевод в 3-ю группу диспансерного учета и снятие с учета.

У 11 пациентов с распространенным ФКТ, у которых ЭПСИ проведена как этап хирургического лечения в сочетании с резекционными или КХО, эффект по закрытию полостей распада в легком на стороне операции достигнут в 12/12 (100%; 95%-ный ДИ 75,8-100%), из них в 2/12 случаях понадобилось дополнительное применение клапанной бронхоблокации. Летальности в результате операции ЭПСИ не было, так же как и осложнений.

У 5 пациентов с рецидивом ФКТ в единственном легком ЭПСИ применялась для ликвидации прогрессирования процесса при недостаточном эффекте химиотерапии. Эффект по закрытию

полостей распада в легком на стороне операции достигнут у 4/5 (80,0%; 95%-ный ДИ 37,6-96,3%). Осложнение после ЭПСИ было у 1/5 (20,0%) пациента и закончилось летальным исходом. Отдаленные результаты оказались хорошими у 3/5 пациентов.

Операция ЭПСИ у 80% пациентов сопровождалась изменением функционального статуса. Ухуд-

шение и улучшение вентиляционной и газообменной функции наблюдались у 32 и 28% пациентов соответственно. Выраженность положительных и отрицательных функциональных сдвигов имела умеренную или значительную степень. Наиболее динамичными и информативными показателями являлись ЖЕЛ и парциальное напряжение кислорода в артериализованной крови (PaO<sub>2</sub>).

**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. Агкацев Т. В., Синицын М. В. Способ операции экстраплеврального пневмолиза. Патент на изобретение RUS 2448658 21.09.2010
2. Агкацев Т. В., Синицын М. В., Кессель М. М., Айвазов А. А. Силиконовая экстраплевральная пломба в коллапсохирургии легочного туберкулеза // Материалы 3-й Московской международной конференции по торакальной хирургии. - М., 2005. - С. 153.
3. Баласанянц Г. С., Шульгина М. В. История туберкулеза - основные вехи // Фтизиатрия и пульмонология. - 2015. - № 2 (10). - С. 159-170
4. Бартусевичене А. С. Оперированное легкое: Клинико-рентген. исслед. - М.: Медицина, 1989. - 236 с.: ил.
5. Красникова Е. В., Ловачева О. В., Агкацев Т. В. Случай клинического излечения больного двусторонним деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя с помощью сочетания эффектов установки эндобронхиального клапана, экстраплевральной plombировки и местного лечения // Туб. и болезни легких. - 2011. - № 11. - С. 54-57.
6. Левин А. В., Кагаловский Г. М. Щадящая коллапсохирургия: издательство Алтайского государственного технического университета (СП Наука). Барнаул, 2000, 175 с.
7. Ловачева О. В., Багиров М. А., Багдасарян Т. Р., Красникова Е. В., Шергина Е. А., Грицай И. Ю. Применение эндобронхиальных клапанов и экстраплевральной plombировки для лечения двусторонних гигантских каверн у больной туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. - 2017. - № 9. - С. 60-66.
8. Мандрыкин С. Ю., Отс О. Н., Чушкин М. И. Результаты лобэктомии и пульмонэктомии по поводу туберкулеза легких: качество жизни и функция внешнего дыхания // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 5. - С. 41.
9. Мургустов И. Б. Повторные резекции легкого у больных с послеоперационным рецидивом туберкулеза в оперированном легком: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. - М., 2014.
10. Национальные и клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Национальная ассоциация фтизиатров. Ассоциация торакальных хирургов России. - 2013. [http://nasph.ru/index/klinicheskei\\_recomendacii](http://nasph.ru/index/klinicheskei_recomendacii) // С. 10-30.
11. Нефедов А. В. Современные методы коррекции объема гемиторакса после резекций легких по поводу туберкулеза // Пробл. туб. - 2007. - № 9. - С. 47-50.
12. Попова Л. А., Шергина Е. А., Ловачева О. В., Шабалина И. Ю., Багдасарян Т. Р., Сидорова Н. Ф. Изменения функционального статуса легких в ранний период эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных хроническим деструктивным туберкулезом // Пульмонология. - 2018. - Т. 28, № 3. - С. 332-340.
13. Савенков Ю. Ф., Корпусенко И. В., Дуплий Т. И., Бакулин П. Е., Васильченко В. В. Категории операционного риска в хирургии туберкулеза легких // Хирургия України. - 2011. - № 2. - С. 13-19.
14. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. - М.: НБЮ-ТЕРРА, 2015. - 24 с.
15. Шевченко А. А., Жила Н. Г., Шевченко А. В., Свистунова В. П., Дребинетц Е. С. Коллапсохирургическое лечение распространенных деструктивных форм туберкулеза легких // Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. - № 4. - С. 113-116.

## REFERENCES

1. Agkatsev T.V., Sinitsyn M.V. *Sposob operatsii ekstraplevralnogo pnevmoliza*. [The method of extrapleural pneumolysis surgery]. Patent RUS 2448658 as of 21.09.2010.
2. Agkatsev T.V., Sinitsyn M.V., Kessel M.M., Ayvazov A.A. *Silicone extrapleural plug in collapse surgery of pulmonary tuberculosis. Materialy 3-y Moskovskoy mezhdunarodnoy konferentsii po torakalnoy khirurgii*. [Materials of the 3rd Moscow International Conference on Thoracic Surgery]. Moscow, 2005, pp. 153. (In Russ.)
3. Balasanyants G.S., Shulgina M.V. History of tuberculosis control and its milestones. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2015, no. 2 (10), pp. 159-170. (In Russ.)
4. Bartusevichene A.S. *Operirovannoe legkoe: Kliniko-rentgen. issled.* [Pulmonary surgery: clinical and X-ray examinations]. Moscow, Meditsina Publ., 1989, 236 p.
5. Krasnikova E.V., Lovacheva O.V., Agkatsev T.V. The clinical case of the cure of bilateral destructive pulmonary tuberculosis with drug resistance through installation of endobronchial valve, extrapleural plompage and local treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 11, pp. 54-57. (In Russ.)
6. Levin A.V., Kagalovskiy G.M. *Schadyashhaya kollapsokhirurgiya*. [Sparing collapse surgery]. Izdatelstvo Altayskogo Gosudarstvennogo Tekhnicheskogo Universiteta (SP Nauka) Publ., Barnaul, 2000, 175 p.
7. Lovacheva O.V., Bagirov M.A., Bagdasaryan T.R., Krasnikova E.V., Shergina E.A., Gritsay I.Yu. Use of endobronchial valves and extrapleural plompage for treatment of bilateral massive cavities in a female patient with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 9, pp. 60-66. (In Russ.)
8. Mandrykin S Yu., Ots O.N., Chushkin M.I. Outcomes of lobectomy and pneumonectomy done due to pulmonary tuberculosis: life quality and respiratory function. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 41. (In Russ.)
9. Murgustov I.B. *Povtornye rezeksii legkogo u bolnykh s posleoperatsionnym retsidivom tuberkuleza v operirovannom legkom. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Repeated pulmonary resections in the patients with post-operative relapse of tuberculosis in the operated lung. Synopsis of Cand. Diss.]. Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, 2014.
10. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po primeniyu khirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkikh*. [National clinical recommendations on the use of surgery in pulmonary tuberculosis treatment]. Natsionalnaya Assotsiatsiya Ftiziatrov Publ., Assotsiatsiya Torakalnykh Khirurgov Rossii Publ., 2013, [http://nasph.ru/index/klinicheskei\\_recomendacii](http://nasph.ru/index/klinicheskei_recomendacii). pp. 10-30. (In Russ.)
11. Nefedov A.V. Contemporary methods of hemithorax volume management after pulmonary resections due to tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2007, no. 9, pp. 47-50. (In Russ.)
12. Popova L.A., Shergina E.A., Lovacheva O.V., Shabalina I.Yu., Bagdasaryan T.R., Sidorova N.F. Changes in the lung functions in the early period of endobronchial valve block in those suffering from chronic destructive tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 3, pp. 332-340. (In Russ.)
13. Savenkov Yu.F., Korpuseenko I.V., Dupliy T.I., Bakulin P.E., Vasilchenko V.V. Categories of surgical risks in the surgery of pulmonary tuberculosis. *Khirurgiya Ukrainy*, 2011, no. 2, pp. 13-19. (In Russ.)
14. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozheniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, New Terra Publ., 2015, 24 p.
15. Shevchenko A.A., Zhila N.G., Shevchenko A.V., Svistunova V.P., Drebnet E.S. Collapse surgery of disseminated destructive pulmonary tuberculosis. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Journal*, 2014, no. 4, pp. 113-116. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

**Красникова Елена Вадимовна**

кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник хирургического отдела.  
Тел.: 8 (499) 785-90-60.  
E-mail: el.krasn@gmail.com

**Багиров Мамед Адилевич**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный  
сотрудник, руководитель хирургического отдела.

**Попова Лидия Анатольевна**

кандидат медицинских наук, старший научный  
сотрудник отделения функциональной диагностики  
клинико-диагностического отдела.

**Садовникова Светлана Сергеевна**

доктор медицинских наук,  
заведующая первым хирургическим отделением.

**Карпина Наталья Леонидовна**

доктор медицинских наук, и. о. главного научного  
сотрудника клинико-диагностического отдела,  
заведующая клинико-диагностическим отделом.

**Ловачева Ольга Викторовна**

Национальный медицинский исследовательский центр  
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний,  
доктор медицинских наук, профессор.  
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

FOR CORRESPONDENCE:

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

**Elena V. Krasnikova**

Candidate of Medical Sciences,  
Senior Researcher of Surgery Department.  
Phone: +7 (499) 785-90-60.  
Email: el.krasn@gmail.com

**Mamed A. Bagirov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher,  
Head of Surgery Department.

**Lidiya A. Popova**

Candidate of Medical Sciences,  
Senior Researcher of Functional Diagnostics Unit  
of Clinical Diagnostics Department.

**Svetlana S. Sadovnikova**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of the First Surgery Department.

**Nataliya L. Karpina**

Doctor of Medical Sciences, Acting Chief Researcher  
of Clinical Diagnostic Department, Head of Clinical Diagnostic  
Department.

**Olga V. Lovacheva**

National Medical Research Center of Phthiopulmonology  
and Infectious Diseases,  
Doctor of Medical Sciences, Professor.  
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

Поступила 17.11.2018

Submitted as of 17.11.2018



# ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

К. Б. ВЛАДИМИРОВ<sup>1,3</sup>, Г. Ю. МАРФИНА<sup>2</sup>, Е. В. КАРАСЕВА<sup>1,3</sup>, Б. Д. ДАМАДАНОВ<sup>1</sup>, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 78» ФСИН России, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

**Цель исследования:** изучить эффективность этиологической верификации туберкулеза при синдроме системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и).

**Материалы и методы.** Обследовано 116 больных ВИЧ-и, госпитализированных в стационар по поводу синдрома системного воспалительного (ССВ). Для диагностики туберкулеза выполняли клиническое, бактериологическое, инструментальное обследование. Для выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) методами полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) и посева исследовали венозную кровь больных.

**Результаты.** Свыше половины (64,6%) случаев ССВ у обследованных больных ВИЧ-инфекцией было обусловлено дебютом туберкулеза. Степень угнетения иммунитета (с учетом уровня CD4) у больных с ССВ при дебюте туберкулеза и разной ВИЧ-ассоциированной патологией статистически значимо не отличалась.

Частота выявления ДНК МБТ методом ПЦР-РВ в венозной крови верифицированного туберкулезного сепсиса (термин неакадемический) у больных ВИЧ-и/ТБ составила 29,3%, а с учетом положительного посева крови у 5 пациентов с отрицательным результатом ДНК МБТ крови эффективность диагностики туберкулеза по крови достигла 33,3%, посевов крови на МБТ – 36,0%, при 100% специфичности. Повторные ПЦР-исследования и посева крови, выполненные у части больных, позволяют увеличить суммарную эффективность исследований крови.

**Ключевые слова:** туберкулез, ТБ/ВИЧ-и, микобактерии, ПЦР, бактериемия

**Для цитирования:** Владимир К. Б., Марфина Г. Ю., Карасева Е. В., Дамаданов Б. Д., Журавлев В. Ю. Возможности этиологической верификации туберкулеза при синдроме системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 26-30. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-26-30>

## ETIOLOGICAL VERIFICATION OF TUBERCULOSIS IN CASE OF SYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN HIV PATIENTS

K. B. VLADIMIROV<sup>1,3</sup>, G. YU. MARFINA<sup>2</sup>, E. V. KARASEVA<sup>1,3</sup>, B. D. DAMADANOV<sup>1</sup>, V. YU. ZHURAVLEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Unit no. 78, Russian Penitentiary System, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The objective:** to study the efficacy of etiological verification of tuberculosis in case of systemic inflammation syndrome in HIV patients.

**Subjects and methods.** 116 HIV patients were examined; all of them were admitted to hospital due to systemic inflammatory syndrome (SIS). In order to diagnose tuberculosis, clinical, bacteriological, and instrumental examinations were performed. Specimens of venous blood were used for the detection of tuberculous mycobacteria by RT-PCR and culture.

**Results.** More than half (64.6%) of cases of systemic inflammatory syndrome in the examined HIV patients was due to tuberculosis onset. The degree of immunity suppression (considering CD4 count) in SIS patients with tuberculosis onset and various HIV-associated pathologies was not statistically significantly different.

The frequency of MTB DNA detection by RT-PCR in venous blood in case of verified tuberculous sepsis (non-academic term) in TB/HIV patients made 29.3%, and taking into account positive results of blood culture in 5 patients with no MTB DNA found in the blood, the efficiency of diagnosis of tuberculosis in blood specimens reached 33.3%, while efficiency of blood cultures for MTB made 36.0%, with 100% specificity. Repeated PCR tests and blood cultures performed in some patients allowed increasing the total efficiency of blood tests.

**Key words:** tuberculosis, TB/HIV, mycobacteria, PCR, bacteraemia

**For citations:** Vladimirov K.B., Marfina G.Yu., Karaseva E.V., Damadanov B.D., Zhuravlev V.Yu. Etiological verification of tuberculosis in case of system inflammatory syndrome in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 26-30. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-26-30>

Течение сочетанной патологии – ВИЧ-инфекции и туберкулеза (ВИЧ-и/ТБ) – характеризуется скоротечностью, склонностью к гематогенной генерализации туберкулезного процесса [3, 7, 13]. Диссеминированный туберкулез у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-и выявляется до 25% случаев [1, 5],

а при выявлении туберкулеза при обращении с жалобами составляет до трети случаев [2].

Диагностика туберкулеза при ВИЧ-и усложняется из-за необходимости расширения дифференциально-диагностического ряда за счет других ВИЧ-ассоциированных заболеваний [9].

Данные литературы о выявлении бактериемии у больных туберкулезом противоречивы. Результативность исследований зависит от тяжести, распространенности туберкулезного поражения и прежде всего от реактивности организма пациентов. З. Х. Корнилова [4] сообщила о положительном результате при посеве крови на микобактерии туберкулеза (МБТ) у больных диссеминированным туберкулезом в 83% случаев, в том числе до 42% случаев у больных без бактериовыделения. В то же время R. D. Waddell et al. [15] при посеве крови выявляли рост МБТ примерно в 12% случаев. Н. С. Соловьева и др. [12] сообщают о выделении МБТ из крови методами посева и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) в 32,2% этиологически верифицированных случаев ВИЧ-и/ТБ. Исследования крови методом ПЦР и посева являются рекомендованными у больных ВИЧ-инфекцией и с проявлением синдрома системного воспалительного (ССВ), так как позволяют в короткие сроки верифицировать туберкулезную (или иную, обусловленную нетуберкулезными микобактериями, неспецифической флорой или микст-инфекцией) этиологию заболевания [11].

Цель исследования: изучить эффективность этиологической верификации туберкулеза при ССВ у больных ВИЧ-инфекцией.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе филиала «Больница № 1» Медико-санитарной части № 78 Федеральной службы исполнения наказаний России. Учреждение является многопрофильным стационаром для заключенных с отделением для больных туберкулезом. Ретроспективно изучены случаи госпитализации больных ВИЧ-инфекцией 4а, 4в стадий с наличием ССВ с января 2012 г. по декабрь 2015 г.

ССВ проявлялся температурой выше 38°C, тахикардией более 90 ударов в 1 мин, частотой дыхания более 20 в 1 мин [14]. Стандартное обследование пациентов включало клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, трехкратную бактериоскопию мокроты [8], посев мокроты на МБТ. Верификацию внелегочных локализаций туберкулеза проводили гистологически и исследованием биологического материала методом ПЦР-РВ, бактериоскопически, посевом на МБТ. Выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости для выявления патологических изменений внутренних органов и внутрибрюшных лимфоузлов. Исследования на ВИЧ проводили с использованием иммуноферментного анализа, с подтверждением положительных результатов иммуноблотом, иммунограммы и вирусной нагрузки крови.

Для выявления МБТ методами ПЦР-РВ и посева исследовали венозную кровь больных, взятую во

время эпизода гипертермии в асептических условиях по стандартной методике через венопорт, как описано ранее [12].

Для диагностики оппортунистической инфекции исследовали кровь и ликвор методом ПЦР-РВ на наличие ДНК токсоплазмы, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр. Выполняли бактериоскопию ликвора на наличие криптококка и мокроты на наличие криптококка и пневмоцист.

При сравнении данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Для уточнения взаимосвязи качественных критериев и выявления ДНК МБТ в крови больных туберкулезом использовали отношение шансов (ОШ). Хранение и обработку полученных данных проводили в Windows® Excel 2003, в операционной среде Windows 7, с соблюдением конфиденциальности. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми. Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных.

### Результаты

Обследовано 116 больных, 107 (92,2%) из них – мужчины. Средний возраст – 33,4 года (от 24 до 63 лет). Все пациенты страдали ВИЧ-и. Стадия ВИЧ-и 4а имела место у 7 больных, стадия 4б – у 82, у остальных 27 больных была 4в стадия. Давность ВИЧ-и от момента выявления до данной госпитализации составила от 1 до 15 лет (в среднем 7,4 года). Антиретровирусную терапию (АРТ) на момент госпитализации проводили 15/116 (12,9%) пациентам. Еще 7 больных самостоятельно прекратили прием АРТ, длительность отрыва от терапии до настоящей госпитализации у каждого составила более 6 мес.

У 15 больных сочетание ВИЧ-и/ТБ установлено еще на догоспитальном этапе, у 13 – имел место туберкулез органов дыхания, у 2 – только внелегочная локализация туберкулеза. Причиной госпитализации у них было резкое ухудшение состояния.

У 101 больного ВИЧ-и в стационаре проводили дифференциальную диагностику для определения этиологии ССВ. В результате у 60/101 (59,4%) пациентов был выявлен туберкулез, в том числе у 10 это был рецидив заболевания. У 41/101 (40,6%) пациента данных за активный туберкулез не выявлено.

Таким образом, сочетание ВИЧ-и/ТБ имело место у 75/116 (64,6%) больных, из них только 6 к моменту госпитализации получали АРТ.

У 35/75 (46,7%) больных ВИЧ-и/ТБ был диссеминированный туберкулез, у 29/75 (38,7%) – иные формы туберкулеза органов дыхания (плеврит, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов), у 11/75 (14,7%) пациентов был только внелегочный туберкулез: менингит ( $n = 2$ ), поражение периферических лимфатических узлов ( $n = 3$ ), туберкулез почек ( $n = 1$ ), множественные локализации туберкулеза, но без поражения органов дыхания ( $n = 5$ ).

Результат исследования CD4-лимфоцитов крови был известен у 85 пациентов с ССВ. В среднем этот показатель составил 136 (от 1 до 697) кл/мкл, у 41/85 (48,2%) больного был менее 100 кл/мкл. Содержание CD4 было известно у 56 пациентов ВИЧ-и/ТБ и составило в среднем 93 кл/мкл и у 28/56 (50,0%) – было менее 100 кл/мкл. У больных без туберкулеза ( $n = 29$ ) этот показатель составил 110 кл/мкл, при этом у 13/29 (44,8%) был менее 100 кл/мкл ( $p > 0,05$ ).

Выполнено 132 ПЦР-РВ-исследования венозной крови у 132 пациентов с ССВ. ДНК МБТ выявлена у 22/75 (29,3%) больных ВИЧ-и/ТБ, в том числе у 6/15 (40%) пациентов с установленным туберкулезом до настоящей госпитализации, и в 16/60 (26,7%) – в процессе диагностики при госпитализации. При первом ПЦР-исследовании положительный результат получен только у 18 пациентов, еще у 4 пришлось анализ повторить от 2 до 3 раз.

У 4/35 (11,4%) больных с диссеминированным туберкулезом легких обнаружение ДНК МБТ в крови стало единственным верифицирующим диагностическим методом. Частота обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР-РВ в крови больных ВИЧ-и/ТБ в зависимости от ряда параметров представлена в табл.

Как видно из табл., у больных диссеминированным туберкулезом легких ДНК МБТ в крови выявлялись статистически значимо чаще (42,9%), чем при других формах туберкулеза любой локализации.

Статистически значимых гендерных и групповых различий (возраст, анамнез туберкулеза) у больных ВИЧ-и/ТБ с бактериемией по результатам ПЦР-РВ не выявлено. Несколько чаще ДНК МБТ выявлялись в крови больных туберкулезом с бактериовыделением и наличием очаговых изменений в селезенке (табл.). В исследовании З. Х. Корниловой и др. [4] отмечено, что рост МБТ в крови больных без зарегистри-

**Таблица.** Частота обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР-РВ в венозной крови больных ВИЧ-и/ТБ в зависимости от ряда параметров

**Table.** The frequency of detection of MTB DNA by RT-PCR in venous blood of patients with HIV and TB, depending on certain parameters

Параметры	Всего	ДНК МБТ(+) абс. (%)	ОШ (95%-ный ДИ)	$p$
Демографические показатели				
Пол				
Мужчины	70	19 (27,1)	Референтный	
Женщины	5	3 (60,0)	4,0 (0,6-26,0)	0,123*
Возраст				
До 30 лет	16	6 (37,5)	Референтный	
30 лет и старше	59	16 (27,1)	0,6 (0,2-2,0)	0,170
Характеристика туберкулезного процесса				
Впервые выявленный туберкулез	65	19 (29,2)	Референтный	
Рецидив туберкулеза	10	3 (30,0)	1,0 (0,2-4,1)	0,960*
Клиническая форма туберкулеза				
Диссеминированный туберкулез легких	35	15 (42,9)	3,5 (1,2-10,2)	
Прочие формы туберкулеза	40	7 (17,5)	Референтный	0,016
Анализ КУМ в мокроте ( $n = 73$ )				
Отрицательный	52	14 (26,9)	Референтный	
Положительный	21	8 (38,1)	1,7 (0,6-4,9)	0,346
Данные УЗИ брюшной полости ( $n = 44$ )				
Очаговые образования селезенки				
Есть	24	9 (37,5)	1,8 (0,5-6,6)	
Нет	20	5 (25,0)	Референтный	0,375
ВБЛАП				
Обнаружена	22	7 (31,8)	1,0 (0,3-3,6)	
Не обнаружена	22	7 (31,8)	Референтный	1,0
Характеристики ВИЧ-инфекции				
CD4-лимфоциты ( $n = 56$ )				
100 и выше	27	7 (25,9)	Референтный	
Менее 100	29	11 (37,9)	1,7 (0,6-5,5)	0,337
АРТ				
Проводилась	6	1 (16,7)	0,5 (0,4-1,6)	0,313*
Не проводилась	69	21 (30,4)	Референтный	

**Примечание:** \* – критерий Фишера, ВБЛАП – внутрибрюшная лимфоаденопатия, АРТ – антиретровирусная терапия, ОШ (95%-ный ДИ) – отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал

рованного бактериовыделения определялся реже (42%), чем у пациентов с выделением МБТ. По мнению А. М. Пантелеева [6], специфическое поражение селезенки может являться маркером дебюта гематогенного распространения МБТ. В. В. Серова и др. [10] отметила, что у 63,8% больных ВИЧ-и с УЗИ-картиной мелкоочагового поражения паренхимы селезенки был диагностирован генерализованный туберкулез. По нашему мнению, очаговое поражение селезенки является прямым следствием гематогенной диссеминации туберкулеза.

Выполнен посев крови на МБТ у 56 пациентов, в том числе у 35 больных ВИЧ-и/ТБ. У 11/35 (31,4%) больных получен рост МБТ, в том числе у 5 больных с отрицательным результатом ПЦР крови. Среди 12 пациентов с диссеминированным туберкулезом положительный результат посева получен у 6 (50,0%), при прочих формах туберкулеза органов дыхания только у 5/19 (26,3%), разница статистически незначима,  $p = 0,08$ . При внелегочном туберкулезе посевы крови у всех 4 пациентов были отрицательными.

У 3/56 (5,4%) пациентов при посеве крови получен рост нетуберкулезных микобактерий (НТМБ). Выделить НТМБ при исследовании других сред (мокрота, ликвор и пр.) ни у одного из больных ВИЧ-и с ССВ не удалось. У 2/56 (3,6%) пациентов выявлена гноеродная флора (*St. aureus*, *E. coli*). У 40/56 (71,4%) пациентов роста микрофлоры в гемокультуре не по-

лучено (в том числе у 23 больных туберкулезом, у 4 из них в крови выявлена ДНК МБТ).

У 41 пациента без туберкулеза выявлена следующая патология: прогрессирующее ВИЧ-и – 61,0% (25/41), неспецифическая инфекционная патология – 17,1% (7/41), различные ВИЧ-ассоциированные заболевания, включая микобактериоз, – 21,9% (9/41). Случаев выявления ДНК МБТ или роста МБТ из крови у больных без клинических форм туберкулеза не зафиксировано.

## Заключение

Свыше половины (64,6%) случаев ССВ у обследованных больных ВИЧ-инфекцией было обусловлено дебютом туберкулеза. Степень угнетения иммунитета (с учетом уровня CD4) у больных с ССВ при дебюте туберкулеза и разной ВИЧ-ассоциированной патологией статистически значимо не отличалась.

Частота выявления ДНК МБТ методом ПЦР-РВ в венозной крови у больных ВИЧ-и/ТБ составила 29,3%, а с учетом положительного посева крови у 5 пациентов с отрицательным результатом ДНК МБТ в крови эффективность диагностики туберкулеза по крови достигла 33,3%. Следует отметить, что повторные ПЦР-исследования и посевы крови, выполненные у части больных, позволяют увеличить суммарную чувствительность исследований крови.

**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. Белякова Н. В., Фролова О. П., Золотарева Л. В., Новоселова О. А. Анализ состояния заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией (на примере пяти областей Центрального федерального округа) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 5. – С. 54-59.
2. Владимиров К. Б., Марфина Г. Ю., Иванов А. К. Роль флюорографического обследования в выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 69-76.
3. Зимина В. Н., Батыров Ф. А., Зюзя Ю. Р., Кравченко А. В., Тошевилов М. В., Решетников М. Н., Васильева И. А. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики // Вестник Рос. гос. мед. университета. – 2012. – № 2. – С. 45-50.
4. Корнилова З. Х., Луконина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 3. – С. 3-9.
5. Космак А. В., Копылова И. Ф. Туберкулез в соматическом стационаре пенитенциарной системы // Пробл. туб. – 2008. – № 9. – С. 13-16.
6. Пантелеев А. М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 26-31.
7. Пантелеев А. М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – № 1. – С. 16-22.
8. Приказ 640/190 «О порядке организации медицинской помощи лицам, отбывающим наказание в местах лишения свободы и заключенным под стражу». Утвержден Министерством здравоохранения и социального развития РФ и Министерством Юстиции РФ 17 октября 2005 г. – М., 2005.
9. Приказ 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. – М., 2014.

## REFERENCES

1. Belyakova N.V., Frolova O.P., Zolotareva L.V., Novoselova O.A. Analysis of tuberculosis incidence among HIV patients (using five areas of the Central Federal District as an example). *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2010, no. 5, pp. 54-59. (In Russ.)
2. Vladimirov K.B., Marfina G.Yu., Ivanov A.K. The role of fluorography in tuberculosis detection in HIV patients in prisons. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 69-76. (In Russ.)
3. Zimina V.N., Batyrov F.A., Zyuzya Yu.R., Kravchenko A.V., Toshevnikov M.V., Reshetnikov M.N., Vasilyeva I.A. Tuberculosis of multiple localizations in HIV patients: specific course of the disease and diagnostics. *Vestnik Ros. Gos. Med. Universiteta*, 2012, no. 2, pp. 45-50. (In Russ.)
4. Kornilova Z.Kh., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 3, pp. 3-9. (In Russ.)
5. Kosmak A.V., Kopylova I.F. Tuberculosis in a somatic hospital of the penitentiary system. *Probl. Tub.*, 2008, no. 9, pp. 13-16. (In Russ.)
6. Pantelev A.M. Clinical understanding of pathogenesis of tuberculosis generalization in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 2, pp. 26-31. (In Russ.)
7. Pantelev A.M. Respiratory tuberculosis in HIV-patients. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2010, no. 1, pp. 16-22. (In Russ.)
8. Edict no. 640/190 On Procedure for Medical Care Provision for Those Staying in the Penitentiary System and Closed Institutions. Approved by the RF Ministry of Health and Social Development and Ministry of Justice as of October 17, 2005. Moscow, 2005. (In Russ.)
9. Edict no. 951 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Approved by the RF Ministry of Health as of December 29, 2014. Moscow, 2014. (In Russ.)

10. Серова В. В., Шахгильдян В. И., Исаенко С. А., Груздев Б. М. Ультразвуковая характеристика поражений селезенки у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 35-38.
11. Скорняков С. Н., Шульгина М. В., Ариэль Б. М., Баласанянц Г. С., Вахрушева Д. В., Владимиров А. В., Галкин Б. В., Гринберг Л. М., Журавлев В. Ю., Кравченко М. А., Красноборова С. Ю., Мордык А. В., Петренко Т. И. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 39-58.
12. Соловьева Н. С., Оттен Т. Ф., Журавлев В. Ю., Гашенко Н. Н., Шульгина М. В. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 248-253.
13. Priority research questions for tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in HIV-prevalent and resource-limited settings. WHO/HTM/TB/2010.8. WHO/HTM/HIV/2010.10.
14. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J.-D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., Poll T., Vincent J.-L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 801-810.
15. Waddell R. D., Lishimpi K., von Reyn C. F., Chintu C., Baboo K. S., Kreiswirth B., Talbot E. A., Karagas R. M. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* or *M. bovis*, Bacille Calmette-Guerin (BCG) among HIV-positive children and adults in Zambia // AIDS. – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 55-60.
10. Serova V.V., Shakhgildyan V.I., Isaenko S.A., Gruzdev B.M. Ultrasound signs of spleen lesions in HIV patients. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2004, no. 4, pp. 35-38. (In Russ.)
11. Skorniyakov S.N., Shulgina M.V., Ariel B.M., Balasanyants G.S., Vakhrusheva D.V., Vladimirov A.V., Galkin B.V., Grinberg L.M., Zhuravlev V. Yu., Kravchenko M.A., Krasnoborova S.Yu., Mordyk A.V., Petrenko T.I. Clinical recommendations of etiological diagnostics of tuberculosis. *Meditsinsky Alyans*, 2014, no. 3, pp. 39-58. (In Russ.)
12. Solovieva N.S., Otten T.F., Zhuravlev V.Yu., Gaschenko N.N., Shulgina M.V. Bacteriological and molecular-genetic verification of bacteraemia in HIV patients. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2014, vol. 16, no. 3, pp. 248-253. (In Russ.)
13. Priority research questions for tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in HIV-prevalent and resource-limited settings. WHO/HTM/TB/2010.8. WHO/HTM/HIV/2010.10.
14. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 801-810.
15. Waddell R.D., Lishimpi K., von Reyn C.F., Chintu C., Baboo K.S., Kreiswirth B., Talbot E.A., Karagas R.M. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* or *M. bovis*, Bacille Calmette-Guerin (BCG) among HIV-positive children and adults in Zambia. *AIDS*, 2001, vol. 15, no. 1, pp. 55-60.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 78» ФСИН России,  
191014, г. Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки,  
д. 36 лит. «А».

**Владимиров Кирилл Борисович**

кандидат медицинских наук, врач торакальный хирург  
туберкулезно-легочного хирургического отделения филиала  
«Больница № 1».  
E-mail: kv2001@bk.ru

**Карасева Елена Валерьевна**

врач-фтизиатр туберкулезно-легочного хирургического  
отделения филиала «Больница № 1».  
Тел.: 8 (812) 717-02-92.  
E-mail: krankenhausgaaz@mail.ru

**Дамаданов Бадрудин Дамаданович**

кандидат медицинских наук, начальник учреждения.  
Тел.: 8 (812) 272-95-97.  
E-mail: badro027@mail.ru

## ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ

фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2/4.

**Марфина Галина Юрьевна**

кандидат медицинских наук, научный сотрудник.  
E-mail: marfina\_galya@mail.ru

**Журавлев Вячеслав Юрьевич**

кандидат медицинских наук, научный сотрудник,  
руководитель отдела лабораторной диагностики.  
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Medical Unit no. 78, Russian Penitentiary System,  
Lit. A, Naberezhnaya Reki Fontanki, 36,  
St. Petersburg, 191014

**Kirill B. Vladimirov**

Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon  
of Tuberculosis Pulmonary Surgical Department  
of the Branch of Hospital no. 1.  
Email: kv2001@bk.ru

**Elena V. Karaseva**

Phthisiologist of Tuberculosis Pulmonary Surgical Department  
of the Branch of Hospital no. 1.  
Phone: +7 (812) 717-02-92.  
Email: krankenhausgaaz@mail.ru

**Badrudin D. Damadanov**

Candidate of Medical Sciences, Head of Unit.  
Phone: +7 (812) 272-95-97.

**Email: badro027@mail.ru**

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

**Galina Yu. Marfina**

Candidate of Medical Sciences, Researcher.  
Email: marfina\_galya@mail.ru

**Vyacheslav Yu. Zhuravlev**

Candidate of Medical Sciences, Researcher,  
Head of Laboratory Diagnostics Department.  
Email: jouravlev-slava@mail.ru



# ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К РИФАМПИЦИНУ

А. В. ГОЛОВНИН<sup>2</sup>, А. Л. ХАНИН<sup>1,2</sup>, В. И. ГОЛОВНИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

<sup>2</sup>ТКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер», г. Новокузнецк, РФ

**Цель исследования:** проанализировать частоту и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) по результатам микробиологической диагностики резекционного материала у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза, сравнить их с результатами исследования мокроты в дооперационном периоде.

**Материал и методы.** Проанализированы данные операционного материала 170 пациентов, прооперированных по поводу туберкулеза. Резекционный материал отправляли на гистологическое и микробиологическое (определение ДНК МБТ и резистентности к рифампицину в системе GeneXpert, посев на плотные питательные среды с проведением теста на лекарственную чувствительность МБТ) исследования.

**Результаты.** Исследование операционного материала молекулярно-генетическим методом в системе GeneXpert обладает высокой эффективностью по определению чувствительности к рифампицину, в 97,8% случаев получено совпадение с дооперационными данными по мокроте, полученными методом посева с определением ТЛЧ.

Молекулярно-генетические методы в операционном материале позволили обнаружить ДНК МБТ у 66,1% больных, у которых до операции МБТ и ДНК МБТ в мокроте и промывных водах бронхов не определялись, в том числе у 28,2% пациентов выявлена неизвестная до операции резистентность МБТ к рифампицину. Эти данные обеспечили назначение адекватной химиотерапии в ближайшие дни после операции.

**Ключевые слова:** молекулярно-генетический метод определения МБТ, коррекция терапии, хирургическое лечение туберкулеза

**Для цитирования:** Головнин А. В., Ханин А. Л., Головнин В. И. Хирургический этап лечения туберкулеза легких с применением молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к рифампицину // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 31-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-31-34>

## THE SURGICAL STAGE OF PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT USING MOLECULAR-GENETIC METHODS TO TEST SUSCEPTIBILITY TO RIFAMPICIN

A. V. GOLOVNIN<sup>2</sup>, A. L. KHANIN<sup>1,2</sup>, V. I. GOLOVNIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

<sup>2</sup>Novokuznetsk Clinical TB Dispensary, Novokuznetsk, Russia

**The objective of the study:** to analyze the frequency and patterns of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis (MTB) according to the results of microbiological tests of surgical specimens of the patients who underwent surgery due to tuberculosis, and to compare them with the results of sputum tests done in the pre-operative period.

**Subjects and methods.** The data of surgical specimens from 170 patients operated due to tuberculosis were analyzed. The surgical specimens were sent for histological and microbiological tests (detection of MTB DNA and rifampicin resistance by GeneXpert, culture on solid media with drug sensitivity testing).

**Results.** The molecular genetic testing of surgical specimens by GeneXpert was highly effective for detection of rifampicin resistance; in 97.8% of cases, there was a match with the results of sputum culture with consecutive DST performed before the surgery.

Molecular genetic tests of surgical specimens allowed detecting MTB DNA in 66.1% of patients in whom no MTB or MTB DNA was detected in sputum and bronchial washings prior to the surgery, and of them in 28.2% of cases, rifampicin resistance was detected, which was unknown before the surgery. These data allowed prescribing adequate chemotherapy immediately after surgery.

**Key words:** molecular genetic tests for MTB, correction of therapy, surgical treatment of tuberculosis

**For citations:** Golovnin A.V., Khanin A.L., Golovnin V.I. The surgical stage of pulmonary tuberculosis treatment using molecular-genetic methods to test susceptibility to rifampicin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 31-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-31-34>

В РФ пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ТБ) составляют более 50% в структуре впервые выявленных больных с бактериовыделением, а доля больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) по разным регионам составляет от 8 до 25% [2-4]. Выяснить же истинную

распространенность этого явления невозможно, так как большинство пациентов к моменту выявления ТБ не являются бактериовыделителями. Микробиологическое исследование резецированного материала при хирургических операциях по поводу ТБ позволяет в некоторой степени восполнить эти

данные и понять причину его неудачного длительного лечения.

Цель исследования: проанализировать частоту и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) по результатам микробиологической диагностики резекционного материала у пациентов, оперированных по поводу ТБ, сравнить их с результатами исследования мокроты в дооперационном периоде.

### Материал и методы

В исследование включены все 170 пациентов в возрасте от 24 до 60 лет (мужчин – 118, женщин – 52), прооперированных по поводу ТБ в хирургическом торакальном отделении в течение года. До поступления в отделение пациентам проводили исследование мокроты или промывных вод бронхов на МБТ и лекарственную устойчивость с использованием молекулярно-генетических методов (МГМ; GeneXpert) и классического метода посева на плотные питательные среды. Показанием для операции было наличие у 136 (80%) пациентов туберкулем легкого(их), у 34 (20,0%) – ограниченного (не более 1 доли) кавернозного или фиброзно-кавернозного ТБ легких. Всего выполнено 136 сегментарных и 34 долевых резекционных операций. Резецированный материал отправляли на гистологическое и микробиологическое [1] исследования. При микробиологическом исследовании выполняли на аппарате GeneXpert анализ на ДНК МБТ с определением мутаций, указывающих на резистентность к рифампицину (R), и посев на плотные питательные среды с тестом на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ.

### Результаты исследования

Пациенты были распределены в две группы в зависимости от наличия у них данных о возбудителе до операции.

Первая группа – 46 пациентов с наличием данных о МБТ. У 37 (80,4%) пациентов клинической формой была туберкулема, у 6 (13%) – фиброзно-кавернозный ТБ, у 3 – кавернозный ТБ.

По данным, полученным до операции: у 20 пациентов МБТ сохраняли лекарственную чувствительность ко всем определяемым препаратам. У 10 пациентов была сохранена чувствительность МБТ к рифампицину при наличии лекарственной устойчивости к некоторым препаратам 1-го ряда: у 4 – к изониазиду (H), у 3 – к изониазиду и стрептомицину (HS), у 3 – к изониазиду, этамбутолу и стрептомицину (HES). У 16 пациентов определялась устойчивость МБТ к рифампицину (R).

Исследование резекционного материала дало положительный результат только при МГМ, данные о чувствительности/устойчивости к рифампицину совпали с дооперационными (посев мокроты

и ТЛЧ) у 45/46 (97,8%) больных. Лишь у 1 пациента с известной устойчивостью МБТ к рифампицину (посев и ТЛЧ) до операции, по данным молекулярно-генетического исследования резекционного материала, чувствительность к рифампицину была сохранена. У этого пациента врачебная комиссия приняла решение – учитывать данные посева и продолжить 4-й режим химиотерапии.

Во вторую группу включено 124 пациента с туберкулезом легкого, с отрицательным результатом мокроты и промывных вод бронхов на МБТ (МГМ и посев). У 99 (79,8%) пациентов была туберкулема(ы), у 19 (15,3%) – ФКТ, у 6 – кавернозный ТБ.

Микробиологическое исследование резекционного материала во второй группе выявило следующее:

- у 6/124 (4,9%) пациентов ДНК МБТ не обнаружена;

- у 77/124 (62,1%) – ДНК МБТ обнаружена, генетических детерминант резистентности к рифампицину нет, посев на МБТ отрицательный;

- у 6/124 (4,85%) – ДНК МБТ обнаружена, генетических детерминант резистентности к рифампицину нет, посев на МБТ положительный, ЛЧ МБТ к рифампицину сохранена; у 35/124 (28,2%) пациентов обнаружена ДНК МБТ с наличием детерминант резистентности к рифампицину, лишь у 10/35 (28,5%) пациентов это подтвердил результат посева с определением ТЛЧ МБТ, полученный через 2-3 мес., у остальных 25 пациентов результат посева был отрицательным.

У всех 35 пациентов второй группы с выявленной при исследовании резекционного материала лекарственной устойчивостью МБТ к рифампицину была патогистологическая картина активного туберкулезного процесса: у 25/35 (71,4%) больных – фаза прогрессирования туберкулезного процесса, у 10/35 (28,6%) – активный туберкулез в фазе неполной ремиссии. Такой результат патоморфологического исследования являлся следствием неэффективного лечения, выбранного врачом эмпирически из-за незнания об устойчивости МБТ к рифампицину. У 17/35 (48,3%) больных предоперационное лечение длилось 3-6 мес., у 8/35 (22,8%) пациентов – 1-2 мес., у 1 пациента – более 12 мес., у 9/35 (25,7%) пациентов с туберкулемами химиотерапию перед операцией не проводили.

Внедрение исследования резекционного материала МГМ для выявления ДНК МБТ и резистентности к рифампицину позволило назначить в ближайшие сроки после операции эффективный режим химиотерапии, что особенно важно для 35/124 (28,2%) пациентов, взятых на операцию в активной фазе туберкулезного процесса.

*Клиническое наблюдение.* Пациент С., 47 лет. Работавший, социально благополучный. Ранее туберкулезом не болел. О контакте с больными ТБ не знает. Выявлен в октябре 2013 г. при обращении

в многопрофильную больницу с травмой грудной клетки. Рентгенологически выявлены патологические изменения в верхних долях легких. Обследован в противотуберкулезном диспансере по месту жительства, 11.11.2013 г. взят на учет с диагнозом «множественные туберкулемы 1-2 сегментов обоих легких, МБТ(-)». Начато лечение по 1-му режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол) в дозах, соответствующих массе тела пациента. Перед началом лечения и позже получено 7 отрицательных посевов мокроты на МБТ. В связи с тем что на фоне проводимой химиотерапии (142 дозы АБП) не отмечалось положительной рентгенологической динамики, пациент представлен на хирургический консилиум, принято решение о необходимости хирургического лечения.

При рентгеновском обследовании крупные округлой формы образования (более 3 см в диаметре) определялись в первом сегменте правого легкого и во втором сегменте левого легкого.

3.04.2014 г. проведен первый этап хирургического лечения – резекция первого сегмента правого легкого. Гистологическое заключение: множественные туберкулемы с распадом, фаза прогрессирования. Из операционного препарата взят материал на посев МБТ и экспресс-диагностики МГМ (система GeneXpert). 4.04.2014 г. получен результат МГМ: ДНК МБТ(+), резистентность к рифампицину. Устойчивость МБТ к рифампицину является предиктором МЛУ МБТ, поэтому 9.04.2014 г. назначен IV стандартный режим: пиразинамид, амоксициллин, левофлоксацин, протионамид, циклосерин и ПАСК в рекомендуемых дозах. 15.05.2014 г. проведен второй этап хирургического лечения – резекция второго сегмента левого легкого. Гистологическое заключение: конгломератная туберкулема в фазе неполной ремиссии.

Пациент был выписан из хирургического отделения и продолжил лечение в диспансерном отделении по вышеприведенной схеме химиотерапии.

16.06.2014 г. получен результат посева на плотные питательные среды и ТЛЧ МБТ из операционного материала: выявлена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу,

ПАСК, циклосерину и этионамиду. Проведена очередная коррекция химиотерапии, назначены капреомицин, пиразинамид, левофлоксацин, теризидон, ампициллин/клавулановая кислота, кларитромицин в рекомендуемых дозах. Интенсивная фаза по индивидуальному режиму шестью препаратами продолжалась 8 мес., затем пациента перевели на фазу продолжения, общий курс химиотерапии составил 15 мес., нежелательных побочных реакций не отмечено. 8.07.2015 г. – курс лечения завершен и признан эффективным. Пациент переведен в третью группу диспансерного наблюдения, а через два года снят с учета с выздоровлением.

Таким образом, в результате двухэтапного хирургического лечения были ликвидированы туберкулемы в верхних долях обоих легких, получен материал для микробиологического исследования, что позволило выявить устойчивость к большинству противотуберкулезных препаратов, которые пациент получал до операции, и подобрать индивидуализированную химиотерапию, что сократило срок химиотерапии до 15 мес., позволив излечить пациента от туберкулеза.

## Выводы

1. Исследование операционного материала МГМ в системе GeneXpert обладает высокой эффективностью по определению чувствительности к рифампицину, в 97,8% случаев имелось совпадение с дооперационными данными, полученными методом посева с определением ТЛЧ.
2. МГМ исследования операционного материала позволяют выявить ДНК МБТ у 66,1% больных, у которых до операции МБТ и ДНК МБТ в мокроте и промывных водах бронхов не определялись, в том числе у 28,2% пациентов выявлена неизвестная до операции резистентность МБТ к рифампицину.
3. Получение из резекционного материала данных о наличии ДНК МБТ с устойчивостью к рифампицину обеспечивает назначение адекватной химиотерапии в ближайшие дни после операции.

**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. Белоусова К. В. Патент РФ на промышленный образец «Схема проведения исследования резецированных участков легких» № 82727. - 16.08.2012.
2. Васильева И. А., Таран Д. В. Проект по сбору и изучению лучших примеров организации лечения и клинического ведения больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких (спецвыпуск). - 2014. - № 1. - С. 1-6.
3. Нечаева О. Б. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации. [http://mednet.ru/images/stories/files/news/tb\\_za\\_2016.pdf](http://mednet.ru/images/stories/files/news/tb_za_2016.pdf).

## REFERENCES

1. Belousova K.V. *Skhema provedeniya issledovaniya rezetsirovannykh uchastkov legkikh*. [Procedure for testing of resection specimens of the lungs]. RF Patent no. 82727, 16.08.2012
2. Vasilyeva I.A., Taran D.V. «The best practices in prevention and control of TB (including MDR-TB) and TB/HIV co-infection in the Russian Federation» project. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 1-6. (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation]. [http://mednet.ru/images/stories/files/news/tb\\_za\\_2016.pdf](http://mednet.ru/images/stories/files/news/tb_za_2016.pdf).

4. Ханин А. Л., Долгих С. А., Викторова И. Б. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири // Вестн. совр. клин. медицины. – 2011. – № 1. – С. 9-17.
4. Khanin A.L., Dolgikh S.A., Viktorova I.B. The problem of drug resistant tuberculosis. Possible ways of solving this problem in a big industrial city of Siberia. *Vestn. Sovr. Klin. Meditsiny*, 2011, no. 1, pp. 9-17. (In Russ.)

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер»,  
654055, г. Новокузнецк, ул. Клубная, д. 60Б.  
Тел./факс: 8 (3843) 37-83-05.

**Головнин Антон Васильевич**

врач-ординатор, торакальный хирург.

**Головнин Василий Иванович**

заведующий отделением торакальной хирургии.

**Ханин Аркадий Лейбович**

Новокузнецкий государственный институт  
усовершенствования врачей –  
филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,  
профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.  
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.  
Тел./факс: 8 (3843) 45-48-73, 8 (3843) 45-49-19.  
E-mail: prof.khanin@yandex.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Novokuznetsk Clinical TB Dispensary,  
60B, Klubnaya St.,  
Novokuznetsk, 654055  
Phone/Fax: +7 (3843) 37-83-05.

**Anton V. Golovnin**

Resident Physician, Thoracic Surgeon.

**Vasily I. Golovnin**

Head of Thoracic Surgery Department.

**Arkadiy L. Khanin**

Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional  
Development – Branch of Russian Medical Academy  
of Continuing Professional Education,  
Professor, Head of Phthisiopulmonology Department.  
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005  
Phone/Fax: +7 (3843) 45-48-73; +7 (3843) 45-49-19.  
Email: prof.khanin@yandex.ru

Поступила 15.05 2018

Submitted as of 15.05 2018



## КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е. Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, Л. В. ЗАРИЦКАЯ<sup>1</sup>, С. В. ПУГАЧЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

<sup>2</sup>ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница», г. Иркутск, РФ

**Цель исследования:** сравнить клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, выявить факторы, чаще встречающиеся у детей с ВИЧ-инфекцией в регионе с высокой распространенностью обеих инфекций.

**Материалы и методы.** В исследование методом ретроспективного исследования медицинских карт стационарного больного включено 264 ребенка, больных туберкулезом, и 41 ребенок с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, находившихся на стационарном лечении. Пациентам проводили стандартное клинико-рентгенологическое обследование, микробиологическое обследование.

**Результаты.** У детей с ВИЧ-инфекцией чаще встречались диссеминированные формы туберкулеза (39,1%), туберкулезный менингоэнцефалит (4,9%), у детей без ВИЧ-инфекции – 1,9 и 0,4% соответственно. Сочетанные локализации туберкулеза были у 34%, генерализованные формы – у 19,5% детей с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией чаще выявлялся в фазе инфильтрации, сопровождался выраженными симптомами интоксикации, при этом на фоне противотуберкулезной терапии в сочетании с АРВТ у них была более быстрая положительная динамика.

**Ключевые слова:** туберкулез у детей, ВИЧ-инфекция, факторы риска, профилактика

**Для цитирования:** Зоркальцева Е. Ю., Зарицкая Л. В., Пугачева С. В. Клиника туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и влияние профилактических мероприятий на развитие и течение заболевания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 35-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-35-39>

## SYMPTOMS OF TUBERCULOSIS IN HIV POSITIVE CHILDREN AND THE IMPACT OF PREVENTION ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF THE DISEASE

E. YU. ZORKALTSEVA<sup>1</sup>, L. V. ZARITSKAYA<sup>1</sup>, S. V. PUGACHEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

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

**The objective of the study:** to compare the clinical and X-ray signs of tuberculosis in HIV positive and HIV negative children, to identify factors that are more common in HIV infected children in the region with a high prevalence of both infections.

**Subjects and methods.** 264 children with tuberculosis, and 41 children with HIV infection and tuberculosis undergoing inpatient treatment were enrolled in the study, which was the retrospective study of medical records. The patients underwent standard clinical and X-ray examinations, and microbiological tests.

**Results.** Disseminated forms of tuberculosis (39.1%), tuberculous meningoencephalitis (4.9%) were more frequent in the HIV positive children, while in HIV negative children, it made 1.9 and 0.4% respectively. Among HIV positive children, 34% had several sites of tuberculosis, and 19.5% suffered from generalized forms. In HIV positive children, tuberculosis was more often detected in the infiltration phase, it was accompanied by severe intoxication symptoms, while when taking anti-tuberculosis therapy in combination with ART, they had more rapid positive changes.

**Key words:** tuberculosis in children, HIV infection, risk factors, prevention

**For citations:** Zorkaltseva E.Yu., Zaritskaya L.V., Pugacheva S.V. Symptoms of tuberculosis in HIV positive children and the impact of prevention on the development and course of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 35-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-35-39>

Влияние распространения ВИЧ-инфекции на заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации является предметом пристального изучения отечественных исследователей [1, 2]. Комплексная трехэтапная профилактика препятствует передаче вируса иммунодефицита от матери ребенку во время беременности и родов, несоблюдение этих рекомендаций беременной женщиной может привести к заражению ребенка. Дети с ВИЧ-инфекцией представляют группу высокого риска в отношении туберкулеза [3-5]. Определение факторов, влияющих

на развитие туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, особенностей клинических проявлений при таком сочетании будет способствовать совершенствованию профилактики и своевременному выявлению и лечению туберкулеза.

**Цель:** сравнить клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, выявить факторы, чаще встречающиеся у детей с ВИЧ-инфекцией в регионе с высокой распространенностью обеих инфекций.

## Материалы и методы

## Результаты исследования

В исследование методом сплошной выборки включено 305 детей, проживающих в Иркутской области, получавших лечение по поводу туберкулеза органов дыхания и других локализаций в Областной детской туберкулезной больнице (ОДТБ) г. Иркутска. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиалом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Пациенты разделены на 2 группы: группа ТБ/ВИЧ-и (41 человек) – сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, группа ТБ (264 человека) – туберкулез без ВИЧ-инфекции. Средний возраст детей в группе ТБ/ВИЧ-и составил  $5,5 \pm 0,7$  года, в группе ТБ –  $6,07 \pm 0,70$  года ( $p > 0,05$ ). Среди детей группы ТБ/ВИЧ-и 2В стадию ВИЧ-инфекции имел 1 (2,4%) ребенок, 3-ю стадию – 1 (2,4%) ребенок, 4А стадию – 15 (36,6%) детей, 4Б стадию – 20 (48,8%) детей, 4В стадию – 4 (9,8%) ребенка. Количество CD4-лимфоцитов при поступлении в стационар значительно варьировало ( $0,129-1,200 \times 10^9$  клеток в мл) и в среднем составило  $0,368 \times 10^9$ .

Сведения о результатах клинических, лабораторных, рентгенологических и микробиологических исследований получены путем ретроспективного анализа медицинских карт стационарного больного. Выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ из биологического материала осуществлялось молекулярно-генетическим методом (система GeneXpert), методом люминесцентной микроскопии, методом посева (плотная питательная среда Левенштейна – Йенсена или в автоматизированной системе Bactec MGIT 960). Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Фишера, критерия  $\chi^2$  с поправкой по Йетсу. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Клиническая структура туберкулеза в исследуемых группах детей представлена в табл. 1.

У детей группы ТБ/ВИЧ-и установлено статистически значимое увеличение частоты диссеминированного туберкулеза легких, менингоэнцефалита, а у детей группы ТБ – туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и первичного туберкулезного комплекса. Сочетанные локализации туберкулеза были у 14/41 (34,0%) пациентов группы ТБ/ВИЧ-и и у 17/264 (6,4%) – группы ТБ ( $\chi^2 = 29,8$ ;  $p < 0,01$ ), генерализованные формы у 8/41 (19,5%) и 3/264 (1,1%) детей соответственно ( $\chi^2 = 34,5$ ;  $p < 0,01$ ). Осложненные формы туберкулеза встречались одинаково часто в обеих группах пациентов ( $P > 0,05$ ).

Фазы туберкулезного процесса на момент выявления туберкулеза по группам представлены в табл. 2.

Частое выявление туберкулеза в фазе инфильтрации у детей в группе ТБ/ВИЧ-и можно объяснить склонностью к прогрессированию на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Для определения тяжести состояния пациента использовали следующие критерии: лихорадка, слабость, снижение аппетита, снижение массы тела, изменения в крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ). Симптомы интоксикации были тяжелой степени у 6 (14,6%) и средней степени тяжести у 10 (24,4%) детей группы ТБ/ВИЧ-и, тогда как в группе ТБ – лишь у 3 (1,2%) и 22 (8,3%) соответственно.

Из представленных данных видно, что туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией протекает неблагоприятно по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции.

У 37/41 детей из группы ТБ/ВИЧ-и ВИЧ-позитивная мать не получала антиретровирусную терапию (АРВТ) в период беременности по различным причинам. При этом имеет место постепенное ежегодное увеличение охвата ВИЧ-позитивных

**Таблица 1.** Клинические формы туберкулеза у детей групп ТБ/ВИЧ-и и ТБ

**Table 1.** Clinical form of tuberculosis in the children with TB/HIV and TB

Клиническая форма туберкулеза	Группа ТБ/ВИЧ-и $n = 41$		Группа ТБ $n = 264$		Достоверность различий $\chi^2$ с поправкой по Йетсу
	$n$	%	$n$	%	
Очаговый, инфильтративный, туберкулема, плеврит	1	2,4	25	9,4	$p > 0,05$
Диссеминированный	16	39,1	5	1,9	$\chi^2 = 70,6$ $p < 0,01$
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, первичный туберкулезный комплекс	21	51,2	229	86,7	$\chi^2 = 30,0$ $p < 0,01$
Туберкулезный менингоэнцефалит	2	4,9	1	0,4	$\chi^2 = 7,7$ $P = 0,0066$
Туберкулез периферических лимфатических узлов	1	2,4	2	0,8	$P > 0,05$
Костно-суставной туберкулез	-	-	1	0,4	$P > 0,05$
Туберкулез мочевой системы	-	-	1	0,4	$P > 0,05$
Всего	41	100,0	264	100,0	
МБТ (+)	5	12,2	14	5,3	$P > 0,05$

**Таблица 2. Фаза туберкулезного процесса при выявлении в группах ТБ/ВИЧ-и и ТБ**

Table 2. The phase of tuberculosis disease when detected in children with TB/HIV and TB

Фаза туберкулеза	Группа ТБ/ВИЧ-и $n = 41$		Группа ТБ $n = 264$		Достоверность различий $\chi^2$ с поправкой по Йетсу
	$n$	%	$n$	%	
Инфильтрации	30	73,2	91	36,0	$\chi^2 = 22,2$ $p < 0,01$
Распада	1	2,4	6	2,4	$P > 0,05$
Уплотнения, рассасывания	5	12,2	82	32,4	$\chi^2 = 6,2$ $p < 0,01$
Уплотнения, начала кальцинации	5	12,2	74	29,2	$\chi^2 = 4,6$ $p < 0,05$
Всего	41	100,0	264	100,0	

беременных женщин АРВТ – в 2017 г. этот показатель составил уже 93,2%. Отсутствие полноценной 3-этапной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку явилось причиной развития ВИЧ-инфекции у этих детей. У 1 ребенка мать была ВИЧ-негативной, заражение ВИЧ предположительно произошло в результате хирургического вмешательства. У 3 детей матери имели отрицательный результат иммуноферментного анализа на ВИЧ на момент родов, ВИЧ-инфекция у них была выявлена только при рождении следующего ребенка. Их старшие дети не наблюдались в центре СПИДа, и ВИЧ-инфекция была диагностирована у них одновременно с туберкулезом.

У 11/41 (26,8%) детей ВИЧ-инфекция была выявлена при обращении за медицинской помощью в связи с заболеваниями, требующими обследования на ВИЧ. Рассмотрим факторы, которые повлияли на развитие туберкулеза.

В соответствии с региональными нормативными документами Иркутской области\*, дети, перинатально экспонированные ВИЧ, прививаются в родильном доме вакциной БЦЖ-М при отсутствии медицинских противопоказаний. У 7/41 (17,0%) детей из группы ТБ/ВИЧ-и вакцинация отсутствовала.

25/41 (61,0%) детей не принимали до заболевания туберкулезом АРВТ либо родители самовольно прервали ее.

Контакт с больными туберкулезом имел 21/41 (51,2%) ребенок группы ТБ/ВИЧ-и 160/264 (60,6%)

детей группы ТБ,  $p > 0,05$ . Превентивное лечение по контакту получили только 11/21 (52,4%) детей из группы ТБ/ВИЧ-и, а среди детей группы ТБ доля получивших превентивное лечение составила 62,1% (164/264 ребенка),  $p > 0,05$ . Не состояли на диспансерном учете по ВИЧ-инфекции в связи с уклонением от медицинской помощи их родителей 22/41 (53,7%) ребенка из группы ТБ/ВИЧ-и.

В табл. 3 представлены вышеперечисленные факторы и их влияние на клинические проявления туберкулеза.

Из табл. 3 видно, что среди детей с генерализованными и сочетанными формами туберкулеза статистически значимо чаще встречались дети, имевшие неблагоприятные факторы: отсутствие диспансерного наблюдения по ВИЧ-инфекции, отсутствие АРВТ или ее прерывание.

Обращает внимание, что среди детей с ограниченными формами туберкулеза было статистически значимо больше детей с установленным контактом с больным туберкулезом.

Сравнение результатов проведенного основного курса химиотерапии по поводу туберкулеза у детей группы ТБ/ВИЧ-и (41 ребенок) и группы ТБ (264 ребенка) показало, что при условии 100%-ного охвата АРВТ детей группы ТБ/ВИЧ-и исходы в обеих группах благоприятные. У детей группы ТБ/ВИЧ-и чаще удавалось по рентгенологическим данным достичь полного рассасывания процесса (21,4% по сравнению 9,1% у детей группы

**Таблица 3. Частота генерализованных и ограниченных форм туберкулеза у детей группы ТБ/ВИЧ-и при наличии неблагоприятных факторов**

Table 3. The frequency of generalized and limited forms of tuberculosis in the children from TB/HIV group when there are some unfavorable factors

Факторы	Генерализованные и сочетанные формы туберкулеза $n = 22$		Ограниченные формы туберкулеза $n = 19$		$p$ (критерий Фишера)
	$n$	%	$n$	%	
Отсутствие вакцинации БЦЖ-м	5	22,7	2	10,5	$> 0,05$
Наличие контакта с больным туберкулезом	8	36,4	13	68,4	0,04
Отсутствие диспансерного наблюдения по ВИЧ-инфекции	13	59,0	5	26,3	0,036
Отсутствие или прерывание АРВТ	17	77,3	8	42,1	0,023

\* Приказ Министерства здравоохранения Иркутской области от 22 июля 2011 г. № 87-мпр «О порядке оказания медицинской помощи детям из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции и детям, больным ВИЧ-инфекцией, в Иркутской области»

ТБ,  $p = 0,052$  (критерий Фишера), рассасывания и уплотнения процесса (53,6 и 27,7% соответственно,  $\chi^2 = 8,0$ ;  $p < 0,01$ ), реже формировались кальцинаты (25,0 и 61,7% соответственно,  $\chi^2 = 24,9$ ;  $p < 0,01$ ). Только у 1 ребенка в группе ТБ/ВИЧ-и, выявленного с туберкулезом в фазе инфильтрации, в исходе заболевания сформировались кальцинаты. Это объясняется тем, что у большинства детей с ВИЧ-инфекцией туберкулез выявлен в фазе инфильтрации, следовательно, рассасывания удавалось добиться чаще; у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции продуктивные реакции, характерные для туберкулеза, выражены слабо, при своевременном начале лечения происходит рассасывание воспалительных изменений.

### Выводы

1. В клинической структуре впервые выявленного туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией по сравнению с детьми без ВИЧ-инфекции чаще встречаются диссеминированные формы туберкулеза (39,1% против 1,9%), туберкулезный менингоэнцефалит (4,9% против 0,4%). Доля сочетанных и генерализованных проявлений туберкулеза чаще среди детей с ВИЧ-инфекцией, тогда как частота осложненных форм не различается.

2. Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией чаще выявляется в фазе инфильтрации (73,0% против 36,0% у детей без ВИЧ-инфекции), клинические проявления туберкулеза у них характеризуются выраженными симптомами интоксикации, при этом на фоне противотуберкулезной терапии в сочетании с АРВТ рассасывания специфического процесса удается достичь чаще, чем у детей без ВИЧ-инфекции.

3. Среди детей с ВИЧ-инфекцией и генерализованными/сочетанными формами туберкулеза статистически значимо чаще встречались дети, имевшие неблагоприятные факторы: отсутствие диспансерного наблюдения по ВИЧ-инфекции, отсутствие АРВТ или ее прерывание.

4. Для профилактики туберкулеза и его неблагоприятного течения у детей с ВИЧ-инфекцией необходим максимально полный охват АРВТ и повышение приверженности беременных женщин с ВИЧ-инфекцией к АРВТ, обеспечение диспансерным наблюдением на педиатрическом участке 100% детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции, соблюдение преемственности педиатров и инфекционистов, привлечение органов опеки и комиссии по делам несовершеннолетних в случае уклонения матери от наблюдения или отказа от АРВТ.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

### REFERENCES

1. Клевно Н. И., Аксенова В. А., Белиловский Е. М., Севостьянова Т. А., Кавтарашвили С. М. Распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди детей 0-14 лет в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2014. - Т. 9. - С. 31-32.
2. Колесников С. И., Савилов Е. Д., Савченков М. Ф., Лещенко Я. А., Малов И. В., Анганова Е. В., Астафьев В. А., Шугаева С. Н. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика) // Вестник РАМН. - 2016. - № 6. - С. 472-481. DOI: 10.15690/vramn640.
3. Шугаева С. Н. Вакцинопрофилактика туберкулеза у перинатально ВИЧ-экспонированных детей // Сибирский мед. журнал. - 2014. - № 6. - С. 19-23.
4. Charlebois E. D. Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. - 2010. - Vol. 55, № 3. - P. 330-335.
5. Palme I. B., Gudetta B., Degefu H., Bruchfeld J., Muhe L., Cieseke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2002. - Vol. 14. - P. 1053-1061.

1. Klevno N.I., Aksanova V.A., Belilovskiy E.M., Sevostyanova T.A., Kavtarashvili S.M. Transmission of tuberculosis with concurrent HIV infection in children from 0 to 14 years old in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 9, pp. 31-32. (In Russ.)
2. Kolesnikov S I., Savilov E.D., Savchenkov M.F., Leschenko Ya.A., Malov I.V., Anganova E.V., Astafiev V.A., Shugaeva S.N. Sanitary and epidemiological well-being of the population of Siberia (medical and demographic and epidemiological characteristics). *Vestnik RAMN*, 2016, no. 6, pp. 472-481. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn640.
3. Shugaeva S.N. Preventive vaccination of tuberculosis in the children with perinatal exposure to HIV. *Sibirskiy Med. Journal*, 2014, no. 6, pp. 19-23. (In Russ.)
4. Charlebois E.D. Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2010, vol. 55, no. 3, pp. 330-335.
5. Palme I.B., Gudetta B., Degefu H., Bruchfeld J., Muhe L., Cieseke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2002, vol. 14, pp. 1053-1061.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

### FOR CORRESPONDENCE:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 664049, г. Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, д. 100.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny Mikroraion St., Irkutsk, 664049.

**Зоркальцева Елена Юльевна**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой.  
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

**Зарицкая Лариса Васильевна**

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией.  
E-mail: zaritskaya\_lv@igmapo.ru

**Пугачева Светлана Витальевна**

ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница»,  
главный врач.  
664049, г. Иркутск, ул. Жигулевская, д. 4.  
Тел.: 8 (3952) 54-34-46, 54-43-88.  
E-mail: odtb@list.ru

**Elena Yu. Zorkaltseva**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of the Department.  
Email: zorkaltsewa@mail.ru

**Larisa V. Zaritskaya**

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory.  
Email: zaritskaya\_lv@igmapo.ru

**Svetlana V. Pugacheva**

Regional Children Tuberculosis Hospital, Head Doctor.  
4, Zhigulevskaya St.,  
Irkutsk, 664049.  
Phone: +7 (3952) 54-34-46, 54-43-88.  
Email: odtb@list.ru

Поступила 11.09.2018

Submitted as of 11.09.2018



# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА С ОГРАНИЧЕННОЙ МИГРАЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Т. В. УМПЕЛЕВА<sup>1</sup>, К. В. БЕЛОУСОВА<sup>1</sup>, Л. А. ГОЛУБЕВА<sup>1</sup>, И. М. МОРОЗОВА<sup>2</sup>, Н. И. ЕРЕМЕЕВА<sup>1</sup>, Д. В. ВАХРУШЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

<sup>2</sup>ФГБУЗ «ЦМСЧ № 31 ФМБА России», г. Новоуральск, РФ

Проведено исследование 87 изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом жителей Новоуральского городского округа в 2013-2016 гг. Выявлен высокий процент изолятов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью: 66 и 85,3% среди впервые выявленных и ранее леченных больных соответственно. Генотипирование позволило установить доминирование изолятов группы Beijing как среди впервые выявленных (75,5%), так и среди ранее леченных больных (85,3%), при этом 52,8 и 67,6% изолятов соответственно принадлежали варианту Beijing B0/W148. MIRU-VNTR-типирование позволило выявить девять изолятов группы Beijing B0/W148 с нетипичным числом повторов в локусе QUB26 (два). В работе отмечен высокий процент больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (39,1%), при этом в группах больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом отличий в доле возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью и принадлежностью к генотипу Beijing (BeijingB0/W148) не выявлено. Показана возможность использования технологий генотипирования для подтверждения/опровержения эпидемических связей между пациентами и поиска ранее неизвестных механизмов передачи туберкулезной инфекции.

**Ключевые слова:** *M. tuberculosis*, генотипирование, Новоуральск, лекарственная устойчивость, Beijing, ВИЧ-инфекция

**Для цитирования:** Умпелева Т. В., Белоусова К. В., Голубева Л. А., Морозова И. М., Еремеева Н. И., Вахрушева Д. В. Генетический полиморфизм возбудителя туберкулеза на территории города с ограниченной миграцией населения и высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 40-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-40-45>

## GENETIC POLYMORPHISM OF TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA IN THE CITY WITH LIMITED POPULATION MIGRATION AND HIGH INCIDENCE OF HIV INFECTION

T. V. UMPELEVA<sup>1</sup>, K. V. BELOUSOVA<sup>1</sup>, L. A. GOLUBEVA<sup>1</sup>, I. M. MOROZOVA<sup>2</sup>, N. I. EREMEEVA<sup>1</sup>, D. V. VAKHRUSHEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Central Medical Sanitary Unit no. 31 by the Russian Federal Medical Biological Agency, Novouralsk, Russia

87 isolates of *M. tuberculosis* isolated from tuberculosis patients in the Novouralsk municipality in 2013-2016 were studied. It was found out that a high percentage of isolates had multiple drug resistance: 66 and 85.3% among newly diagnosed and previously treated patients, respectively. Genotyping allowed revealing the dominance of isolates of the Beijing family, both among newly diagnosed (75.5%) and previously treated patients (85.3%), with 52.8 and 67.6% of isolates, respectively, belonging to the Beijing B0/W148 variant. MIRU-VNTR-typing detected nine isolates of the Beijing B0/W148 family with an atypical number of repeats in the QUB26 locus (two). A high rate of tuberculosis with concurrent HIV (39.1%) was noted, while in groups of tuberculosis patients with various HIV statuses, no difference was detected in the ratio of multiple drug resistant pathogens and belonging to the Beijing genotype (BeijingB0/W148). The article demonstrates the possibility of using genotyping technologies to confirm/deny the epidemiological relationship between patients and search for previously unknown mechanisms of tuberculosis infection transmission.

**Key words:** *M. tuberculosis*, genotyping, Novouralsk, drug resistance, Beijing, HIV infection

**For citations:** Umpeleva T.V., Belousova K.V., Golubeva L.A., Morozova I.M., Eremeeva N.I., Vakhrusheva D.V. Genetic polymorphism of tuberculosis mycobacteria in the city with a limited population migration and high incidence of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 40-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-40-45>

Новоуральск – один из закрытых городов атомной промышленности – был основан в 1941 г. в юго-западной части Свердловской области. С 2006 г. муниципальное образование город Новоуральск было преобразовано в Новоуральский городской округ, объединяющий, помимо закрытого города, еще пять населенных пунктов [4, 7]. Учитывая условия ограниченной миграции населения, такой город в определенной мере может служить моделью формирования и распространения новых форм возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, на закрытой территории. За последние годы показатель заболеваемости

туберкулезом в Новоуральском городском округе имеет тенденцию к снижению (61,5/100 тыс. в 2013 г., 47,17/100 тыс. в 2017 г.), однако отмечается высокий показатель заболеваемости среди сельского населения (108,6/100 тыс. в 2017 г.). Одним из отягощающих факторов распространения туберкулезной инфекции является высокий показатель распространения ВИЧ-инфекции среди населения (1 432,2/100 тыс. в 2017 г.). Доля ВИЧ-положительных лиц среди всех впервые выявленных больных туберкулезом в 2017 г. составила 29,5% [5].

Цель исследования: изучить структуру популяции *Mycobacterium tuberculosis* на территории Ново-

уральского городского округа, выявить эпидемически значимые варианты возбудителя туберкулеза и изучить влияние ВИЧ-инфекции на их распространение.

### Материалы и методы

В 2013-2016 гг. в лаборатории микробиологии и ПЦР-диагностики Уральского НИИ фтизиопульмонологии (филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России) был выделен 181 изолят *M. tuberculosis* от 118 больных туберкулезом жителей Новоуральского городского округа. В исследование было включено 87 образцов – впервые полученные изоляты от 87 пациентов, у которых были известны данные из историй болезни. Мужчин было 69 (79,3%), женщин – 18 (20,7%). Согласно данным из историй болезни, 34 (39,1%) пациента выборки были ВИЧ-позитивными. 53 (60,1%) пациента вошли в группу впервые выявленных больных (диагноз туберкулеза установлен впервые), 34 (39,9%) – в группу ранее леченных (диагноз туберкулез был установлен более года назад).

Культуры микобактерий были получены из клинического материала пациентов на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена [11]. Лекарственную чувствительность возбудителя туберкулеза определяли методом абсолютных концентраций [11]. По 1 мл суспензии микобактерий, оставшейся после постановки теста на лекарственную чувствительность, в течение 2013-2016 гг. сохраняли в криобирках с 20% глицерина при минус 80°C. Выделение ДНК проводили из размороженной суспензии микобактерий с использованием набора реагентов «Экспресс-туб» (НПК Синтол, г. Москва), предварительно отмыв осадок клеток ddH<sub>2</sub>O. Принадлежность к генотипу Beijing определяли тест-системой «Амплитуб-Beijing» (НПК Синтол, Москва), принадлежность к кластеру Beijing B0/W148 – мультиплексной ПЦР. Все изоляты генотипа Beijing были дополнительно генотипированы по двум наиболее полиморфным для этой генетической группы локусам: MIRU26, QUB26. Изоляты, принадлежащие к другим генетическим линиям (non-Beijing), были генотипированы и классифицированы с использованием набора «Сполигочип» (ИМБ-БИОЧИП, г. Москва). Для девяти изолятов выявляли мутации устойчивости

к противотуберкулезным препаратам с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ» (ИМБ-БИОЧИП, г. Москва).

Статистический анализ проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ); статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Оценка доли пациентов с сочетанием инфекций – ВИЧ-инфекция и туберкулез (ВИЧ-и/ТБ) – в половых группах выявила более высокий показатель среди женщин (61,1%), нежели среди мужчин (33,3%), разница статистически не значима ( $p = 0,06$ ), так же как среди впервые выявленных (37,7%) и ранее леченных (41,1%) больных туберкулезом (табл. 1).

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) была выявлена у 35 (66%) впервые выявленных больных, данный показатель оказался почти на 22% выше, чем в среднем по Свердловской области (43,9%) за 2015-2016 гг. ( $p < 0,05$ ) [6]. Среди ранее леченных больных доля пациентов с МЛУ МБТ составила 85,3%. Доля лекарственно-чувствительных изолятов МБТ составила 28,3% среди впервые выявленных и 2,9% среди ранее леченных больных.

Среди впервые выявленных больных туберкулезом ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных доля МЛУ-ТБ составила 65 и 66,5% соответственно (табл. 1), что не имело статистически значимых различий. Ранее другими исследователями для Свердловской области было показано, что изоляты МЛУ МБТ у больных с сочетанием ВИЧ-и/ТБ выделяли достоверно чаще (50,30%), чем среди ВИЧ-негативных больных туберкулезом (31,33%) ( $p < 0,01$ ) [9].

Генотипирование возбудителя туберкулеза выявило доминирование изолятов генотипа Beijing как среди впервые выявленных больных (75,5%), так и среди ранее леченных (85,3%). Принадлежали к эпидемически и клинически значимому для России варианту Beijing B0/W148 52,8 и 67,6% изолятов МБТ, выделенных от впервые выявленных и ранее леченных больных соответственно, что существенно превышало этот показатель на других территориях России [1-3]. Согласно опубликованным данным по Уральскому федеральному округу [10], доля изо-

**Таблица 1.** Характеристика больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом и выделенные от них изоляты МБТ

**Table 1.** Characteristics of tuberculosis patients with different HIV status and MTB isolated in them

ВИЧ-статус	Число больных абс.(%)	Женщины/ мужчины абс.(%)	ВВ/РЛ абс.(%)	МЛУ МБТ ВВ/РЛ абс.(%)	Beijing ВВ/РЛ абс.(%)	BeijingB0 ВВ/РЛ абс.(%)
ВИЧ+	34 (39,1%)	11 (61,1%)/23 (33,3%)	20 (37,7%)/14 (41,2%)	13 (65%)/11 (78,5%)	18 (90%)/13 (92,8%)	11 (55%)/10 (71,4%)
ВИЧ-	53 (60,9%)	7 (38,9%)/46 (66,7%)	33 (62,3%)/20 (58,8%)	22 (66,6%)/18 (90%)	22 (66,7%)/16 (80%)	17 (51,5%)/13 (65%)
Всего	87	18 (20,7%)/69 (79,3%)	53 (60,9%)/34 (39,1%)	35 (66%)/29 (85,3%)	40 (75,5%)/29 (85,3)	28 (52,8%)/23 (67,6%)

*Примечание:* ВВ – впервые выявленные больные туберкулезом; РЛ – ранее леченные больные туберкулезом

лятов генетической группы Beijing в 2009-2011 гг. среди впервые выявленных больных составляла 55,1%, что на 20,4% ниже, чем в исследованной нами выборке ( $p < 0,05$ ). У больных с ВИЧ-и/ТБ доля изолятов Beijing/Beijing B0/W148 составила 91,2/61,7% и была несколько выше, чем среди больных туберкулезом ВИЧ-негативных (73,5/56,6%), однако эти отличия были статистически не значимы. Ранее другими исследователями было показано, что на территории Свердловской области изоляты Beijing достоверно чаще встречались у больных с ВИЧ-и/ТБ [9].

При сопоставлении результатов определения лекарственной чувствительности и генотипа возбудителей установлено, что 86,7% изолятов МБТ группы Beijing обладали МЛУ, были полирезистентны 5,8%, только 7,3% были лекарственно-чувствительными. При этом в кластере Beijing B0/W148 выявлены только изоляты с МЛУ/ШЛУ – 94,1/11,8% и полирезистентные бактерии – 5,9%. Напротив, 64,7% изолятов МБТ группы non-Beijing были лекарственно-чувствительными, 5,9% – полирезистентными, а 29,4% обладали МЛУ (табл. 2).

Сполиготипирование позволило разбить группу non-Beijing на девять типов, самый многочисленный – SIT35 (Ural) – объединял 7 изолятов, по 2 изолята принадлежали сполиготипам SIT262 и SIT254, по 1 изоляту – SIT42, SIT53, SIT182, SIT252, SIT334, SIT402.

MIRU-VNTR-типирование изолятов группы Beijing по двум локусам (MIRU26, QUB26) позволило выделить девять кластеров (табл. 2). Самый крупный из них объединял 32 изолята и характеризовался семью повторами в обоих локусах.

Интересно отметить кластер из 9 изолятов, имеющих нетипичное для Beijing B0/W148 число повторов в локусе QUB26 – два повтора. Ранее было описано, что для представителей данного кластера характерно 6-7 повторов в локусе QUB26 [12]. Высокая доля изолятов Beijing B0/W148 с таким набором повторов (2 QUB26, 7 MIRU26) (10,3%) в исследованной выборке позволяет предположить, что данный клональный вариант возбудителя мог возникнуть на территории Новоуральского городского округа и начать успешно распространяться на закрытой территории, пока широко не выходя за его пределы.

В дополнение к данным генотипирования для МБТ впервые выделенного нами кластера Beijing B0/W148 (2 QUB26, 7 MIRU26) проведено изучение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, которое выявило сходный профиль мутаций для всех 9 изолятов этой группы по четырем противотуберкулезным препаратам: изониазид (*katG* Ser315Thr(1)); рифампицин (*rpoB* Ser531Leu); этамбутол (*embB* M306V); аминогликозиды (*eis* g10a). Не содержали мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, 8 из 9 изолятов этой группы, в 1 случае выявлена такая мутация (*gyrA* A90V). Следует отметить, что методом абсолютных концентраций только для 2 изолятов этой группы выявлена устойчивость к этамбутолу, для 4 – к канамицину, для 2 – к офлоксацину. Данные расхождения требуют дальнейшего анализа, в том числе с применением метода пропорций на жидких питательных средах.

Анализ данных о контактах с больным туберкулезом позволил установить, что только у 19/87 (22,9%) пациентов был известен источник

**Таблица 2. Лекарственная устойчивость изолятов МБТ разных генотипов, выделенных от больных туберкулезом в Новоуральском городском округе**

**Table 2. Drug resistance of MTB isolates of various genotypes, isolated from tuberculosis patients in Novouralsk municipality**

Генетическая группа	Количество повторов в локусах		Общее количество изолятов	Количество изолятов с разным спектром лекарственной чувствительности		
	QUB26	MIRU26		ЛЧ	МЛУ	ШЛУ
Beijing B0/W148	6	7	2	0	2	1
	2	7	9	0	9	2
	7	8	1	0	1	0
	7	6	7	0	6	0
	7	7	32	0	30	3
Beijing other	6	5	3	0	3	0
	8	5	10	5	4	0
	7	5	1	0	1	0
	7	7	3	0	3	0
Beijing всего			68	5 (7,3%)	59 (86,7%)	6 (8,8%)
Non-Beijing	-	-	17	11 (64,7%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)
Смесь	-	-	2	0	2	0

**Примечание:** «-» не определяли; ЛЧ – МБТ с лекарственной чувствительностью; МЛУ – МБТ с множественной лекарственной чувствительностью; ШЛУ – с широкой лекарственной чувствительностью

инфекции, 18/87 (18,3%) пациентов ранее находились в местах лишения свободы, для 50/87 (58,8%) источник инфицирования не установлен. Только 8 (9,2%) пациентов имели постоянное место работы.

Из 19 пациентов с установленным контактом с больным туберкулезом у 9 (47,4%) были выделены изоляты МБТ группы pop-Beijing, в то время как у 50 больных с неустановленным контактом доминировали изоляты группы Beijing (86,0%),  $p < 0,01$ . Высокая доля изолятов Beijing (83,3%) была получена от больных, пребывавших в местах лишения свободы, что ранее также отмечено в других работах [8].

Использование результатов генотипирования для анализа эпидемиологических данных из историй болезней в ряде случаев позволило подтвердить или опровергнуть предполагаемые пути инфицирования МБТ. Так, сполиготип SIT35 был установлен для изолятов МБТ в семейном контакте: сын (с ВИЧ-инфекцией) → отец. Еще для трех пациентов с данным сполиготипом МБТ имелись данные о семейном контакте, однако второй культуры в описанной выборке не было.

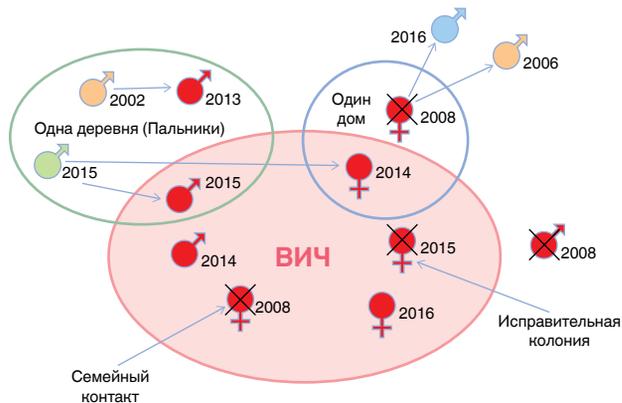
Два пациента, от которых были выделены изоляты со сполиготипом SIT 262, согласно данным из истории болезни, между собой не контактировали. Для них были указаны данные о контактах с другими пациентами, культуры которых имелись в выборке, однако они принадлежали к другим генотипам (Beijing B0/W148 и SIT35).

В другом кластере Beijing B0/W148 (7 QUB26, 6 MIRU26) (7 изолятов) 2 пациента были из семейного контакта, 2 – из исправительных колоний, у 3 – контакт не установлен.

Для самого многочисленного кластера Beijing B0/W148 (7 QUB26, 7 MIRU26), объединяющего 32 изолята, установлен 1 подтвержденный семейный контакт (сын с ВИЧ-инфекцией → отец) и 2 неподтвержденных случая, когда пациенты проживали в одном доме и контакт между ними был вполне возможен. Еще 11 человек ранее пребывали в местах лишения свободы.

Анализ историй болезни для поиска возможных эпидемических связей для 9 изолятов впервые выделенного нами кластера Beijing B0/W148 (2 QUB26, 7 MIRU26) показал, что у 8 из них данных о контактах между собой не было, в одном случае был зарегистрирован семейный контакт, однако второй культуры в выборке не было. Ранее был в исправительной колонии 1 человек. ВИЧ-положительными были 6 из 9 пациентов, при этом для 2 из них был указан один возможный источник инфекции (который имел другой генотип – SIT35), возможно, они могли контактировать и между собой. Проживали в одном доме 2 пациента, еще 2 – в одной деревне. Высокий процент пациентов с ВИЧ-инфекцией, инфицированных этим вариантом возбудителя тубер-

кулеза, позволяет предположить, что пути передачи микобактерий в данном случае могут быть связаны с наличием ВИЧ-инфекции (рис.).



**Рис.** Анализ возможных путей распространения изолятов кластера Beijing B0/W148 (2 QUB26, 7 MIRU26). Цифрами указан год постановки диагноза «туберкулеза». Красным цветом обозначены изоляты Beijing B0/W148 (2 QUB26, 7 MIRU26); зеленым – SIT35; оранжевым – Beijing B0/W148 (7 QUB26, 7 MIRU26); голубым – SIT252. Стрелками обозначены контакты согласно историям болезней. Перечеркнутые иконки – смерть пациента

**Fig.** Analysis of possible ways of transmission of isolates of Beijing B0/W148 cluster (2 QUB26, 7 MIRU26). Digits mark the year when tuberculosis was diagnosed. Isolates of Beijing B0/W148 (2 QUB26, 7 MIRU26) are highlighted in red; SIT35 – in green; Beijing B0/W148 (7 QUB26, 7 MIRU26) – in orange; SIT252 – in blue. The exposure is marked by arrows according to the case histories. The crossed icons – lethal outcomes

## Заключение

Молекулярно-генетическое исследование позволило установить, что на территории Новоуральского городского округа, имеющего ограниченную миграцию населения, идет преимущественное распространение наиболее трансмиссивных вариантов возбудителя, в частности, представителей кластера Beijing B0/W148, изначально обладающих МЛУ, что обуславливает высокий процент лекарственно-устойчивого туберкулеза среди вновь выявленных пациентов на этой территории. При этом на данной территории появляются и активно распространяются новые клональные варианты «успешных» штаммов, которые не встречаются в других регионах. Большое число лиц с ВИЧ-инфекцией на территории городского округа создает «резервуар» для распространения туберкулезной инфекции, в том числе с МЛУ возбудителя. Внедрение молекулярно-генетических методов, направленных на быстрое выявление возбудителя туберкулеза, определение его лекарственной устойчивости, может использоваться для мониторинга путей распространения туберкулеза.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Вязовая А. А., Мокроусов И. В., Журавлев В. Ю., Соловьева Н. С., Оттен Т. Ф., Маничева О. А., Вишневыский Б. И., Нарвская О. В. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. - 2016. - № 1. - С. 30-33.
2. Вязовая А. А., Соловьева Н. С., Сунчалина Т. В., Мокроусов И. В., Журавлев В. Ю., Нарвская О. В. Характеристика популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Карелия // Туб. и болезни легких. - 2016. - № 8. - С. 48-53.
3. Жданова С. Н. Молекулярно-эпидемиологическое исследование распространения основных генотипов возбудителя туберкулеза в Северной Азии: Дис. ... д-ра мед. наук. - Иркутск, 2018. - 276 с.
4. Киселев В. Г., Пичугин В. В. К истории закрытых административных территориальных образований атомной отрасли [Электронный ресурс] // Proatom.ru. - 2011 URL: <http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=3223> (дата обращения 21.09.2018)
5. Материалы для государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Новоуральского городского округа в 2017 году» [Электронный ресурс] // fmbaros.ru-2018 URL: <http://fmbaros.ru/Public/Ru/mru31/sancondition> (дата обращения 21.09.2018).
6. Михайлищева М. С. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* у впервые выявленных больных в Свердловской области: Дис. ... магистра биологии. Уральский федеральный университет, Екатеринбург, 2018. - 44 с.
7. Новоуральский городской округ. Официальный сайт правительства Свердловской области [Электронный ресурс] URL: [http://www.midural.ru/100034/100089/mu\\_leaders/document2400/](http://www.midural.ru/100034/100089/mu_leaders/document2400/) (дата обращения 21.09.2018).
8. Огарков О. Б., Жданова С. Н., Зарбуев А. Н., Бадлеева М. В., Унтанова Л. С., Темирбаева И. В., Лац А. А., Савилов Е. Д. Полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в пенитенциарной системе Бурятии: высокая распространенность генотипа Пекин // Сибирский мед. журнал. - 2012. - № 6. - С. 54-57.
9. Панов Г. А. Биологические свойства и эпидемиологическая значимость *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией (туберкулез/ВИЧ): Дис. ... канд. мед. наук. - М., 2017.
10. Умпелева Т. В., Вязовая А. А., Еремеева Н. И., Кравченко М. А., Нарвская О. В., Скорняков С. Н. Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 8. - С. 60-64.
11. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, Москва. - 2015. - 36 с.
12. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., Otten T., Jiao W., Gomes L., Suffys P., Shen A., Vishnevsky B. Russian "Successful" Clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype: a Multiplex PCR Assay for Rapid Detection and Global Screening // J. Clin Microbiol. - 2012. - № 50 (11). - P. 3757-3759.
1. Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Zhuravlev V.Yu., Solovieva N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V. Molecular description of multiple drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*, isolated in North-West Russia. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2016, no. 1, pp. 30-33. (In Russ.)
2. Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Sunchalina T.V., Mokrousov I.V., Zhuravlev V. Yu., Narvskaya O.V. Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kareliya Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 8, pp. 48-53. (In Russ.)
3. Zhdanova S.N. *Molekulyarno-epidemiologicheskoe issledovanie rasprostraneniya osnovnykh genotipov vozбудitelya tuberkuleza v Severnoy Azii. Dis. dokt. med. nauk.* [The molecular epidemiological study of transmission of main genotypes of *M. tuberculosis* in the Northern Asia. Doct. Diss.]. Irkutsk, 2018, 276 p.
4. Kiselev V.G., Pichugin V.V. *K istorii zakrytykh administrativnykh territorialnykh obrazovaniy atomnoy otrasli.* [About the history of closed municipalities within nuclear industry]. (Epub.), Proatom.ru. 2011, Available: <http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=3223> (Accessed: 21.09.2018)
5. *Materialy dlya gosudarstvennogo doklada «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Novouralskogo gorodskogo okruga v 2017 godu».* [Materials for the state report on the sanitary and epidemiological well-being of population of Novouralsk municipality in 2017]. (Epub.), fmbaros.ru2018, Available: <http://fmbaros.ru/Public/Ru/mru31/sancondition> (Accessed 21.09.2018).
6. Mikhaylischeva M.S. *Lekarstvennaya ustojchivost Mycobacterium tuberculosis u vperve vyvaylennykh bolnykh v Sverdlovskoy oblasti. Diss. magistra biologii.* [Drug resistance of tuberculous mycobacteria in new cases of Sverdlovsk Region. Thesis of Master of Biology]. Ural Federal University, Yekaterinburg, 2018, 44 p.
7. Novouralsk municipality. Official website of Sverdlovsk Regional Government. (Epub.) Available: [http://www.midural.ru/100034/100089/mu\\_leaders/document2400/](http://www.midural.ru/100034/100089/mu_leaders/document2400/) (Accessed 21.09.2018). (In Russ.)
8. Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Zarbuev A.N., Badleeva M.V., Untanova L.S., Temirbaeva I.V., Lats A.A., Savilov E.D. Polymorphism of *Mycobacterium tuberculosis*, isolated from tuberculosis patients in the penitentiary system of Buryatia: high prevalence of Beijing strain. *Sibirskiy Med. Journal*, 2012, no. 6, pp. 54-57. (In Russ.)
9. Panov G.A. *Biologicheskie svoystva i epidemiologicheskaya znachimost Mycobacterium tuberculosis, vydelennykh ot bolnykh s sochetannoy patologiyey (tuberkulez/VICH).* Dis. kand. med. nauk. [Biological properties and epidemiological value of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in the co-infected patients (tuberculosis/HIV). Cand. Diss.]. Moscow, 2017.
10. Umpeleva T.V., Vyazovaya A.A., Eremeeva N.I., Kravchenko M.A., Narvskaya O.V., Skorniyakov S.N. Specific genetic features of *Mycobacterium tuberculosis* in Ural Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 8, pp. 60-64. (In Russ.)
11. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza.* [Federal clinical recommendations on organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. 2015, 36 p.
12. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., Otten T., Jiao W., Gomes L., Suffys P., Shen A., Vishnevsky B. Russian "Successful" Clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype: a Multiplex PCR Assay for Rapid Detection and Global Screening. *J. Clin Microbiol.*, 2012, no. 50 (11), pp. 3757-3759.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

## FOR CORRESPONDENCE:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
620039, г. Екатеринбург, 22 Партсъезда, д. 50.  
Тел.: 8 (343) 333-44-66.

National Medical Research Center  
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases  
50, XXII Parts"ezda St.,  
Yekaterinburg, 620039.  
Phone: +7 (343) 333-44-66.

**Умпелева Татьяна Валерьевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник.  
E-mail: [tumpeleva@ya.ru](mailto:tumpeleva@ya.ru)

**Tatiana V. Umpeleva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Email: [tumpeleva@ya.ru](mailto:tumpeleva@ya.ru)

**Белюсова Ксения Валерьевна**

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

**Голубева Людмила Андреевна**

младший научный сотрудник.  
E-mail: golubeva.luda2010@yandex.ru

**Еремеева Наталья Ивановна**

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

**Вахрушева Диана Владимировна**

кандидат биологических наук, ученый секретарь.  
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

**Морозова Ирина Михайловна**

ФГБУЗ «ЦМСЧ № 31 ФМБА России»,  
заведующая туберкулезным отделением, врач-фтизиатр,  
главный внештатный специалист-фтизиатр  
Новоуральского городского округа.  
624130, Свердловская обл., г. Новоуральск, Садовая ул., д. 2а.  
E-mail: docirina2008@yandex.ru

**Ksenia V. Belousova**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Email: kbobrovskaya@mail.ru

**Lyudmila A. Golubeva**

Junior Researcher.  
Email: golubeva.luda2010@yandex.ru

**Natalya I. Ereemeeva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Email: eremeevani@ya.ru

**Diana V. Vakhrusheva**

Candidate of Biological Sciences, Academic Secretary.  
Email: vakhrusheva@urniif.ru

**Irina M. Morozova**

Central Medical Sanitary Unit no. 31  
by the Russian Federal Medical Biological Agency,  
Head of Tuberculosis Department, Phthysiologist,  
Chief Visiting Phthysiologist of Novouralsk Municipality  
2a, Sadovaya St., Novouralsk, Sverdlovsk Region, 624130  
Email: docirina2008@yandex.ru

Поступила 03.10.2018

Submitted as of 03.10.2018



## БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

С. Ю. ДЕГТЯРЕВА<sup>1</sup>, Е. Н. БЕЛОБОРОДОВА<sup>1</sup>, А. В. ПОКРОВСКАЯ<sup>1,2</sup>, Ю. А. КЛИМОВА<sup>1</sup>, И. Б. ВИКТОРОВА<sup>3</sup>, В. Н. ЗИМИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, РФ

<sup>2</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, РФ

<sup>3</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

В обзоре проанализированы исследования и метаанализы, посвященные терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с антиретровирусной терапией как возможного фактора риска нежелательных явлений и худших исходов терапии. Всего в анализ включено 18 источников из русско- и англоязычных информационных баз данных.

Большинство исследований не выявили достоверной связи между одновременным приемом антиретровирусной и противотуберкулезной терапии препаратами резервного ряда и увеличением частоты нежелательных явлений. В то же время в наиболее крупных исследованиях, а также исследованиях, посвященных отдельным группам нежелательных явлений, удалось доказать наличие подобной связи. Данные о структуре нежелательных явлений также существенно отличаются по результатам, полученным различными авторами. Большинство исследований проведены в странах Африки с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции.

**Ключевые слова:** антиретровирусная терапия, противотуберкулезная терапия, коинфекция МЛУ-ТБ/ВИЧ-инфекция, нежелательные явления

**Для цитирования:** Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В., Климова Ю. А., Викторова И. Б., Зими́на В. Н. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53>

## THE SAFETY OF TREATMENT OF MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN HIV POSITIVE PATIENTS RECEIVING ANTIRETROVIRAL THERAPY

S. YU. DEGTYAREVA<sup>1</sup>, E. N. BELOBORODOVA<sup>1</sup>, A. V. POKROVSKAYA<sup>1,2</sup>, YU. A. KLIMOVA<sup>1</sup>, I. B. VIKTOROVA<sup>3</sup>, V. N. ZIMINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

The review analyzed the studies and meta-analyses devoted the treatment of multiple drug resistant tuberculosis in combination with antiretroviral therapy as a possible risk factor of adverse events and the worst outcomes of therapy. In total, the analysis included 18 sources from the Russian and English databases.

Most of the studies did not reveal a confident relation between the simultaneous use of antiretroviral and anti-tuberculosis therapy with second line drugs and increased frequency of adverse events. At the same time, in the largest studies, as well as studies devoted to certain adverse events, the authors managed to prove the existence of such a connection. Data on the structure of adverse events also significantly differed in the results obtained by various authors. Most trials were conducted in African countries with a high prevalence of HIV infection.

**Key words:** antiretroviral therapy, anti-tuberculosis therapy, MDR TB/HIV infection, adverse events

**For citations:** Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V., Klimova Yu.A., Viktorova I.B., Zimina V.N. The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 46-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53>

По данным национальной статистики, в Российской Федерации доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) среди впервые выявленных больных туберкулезом достаточно высока – 27,4% за 2017 г. [6]. Доля же МЛУ-ТБ среди ВИЧ-позитивных больных с впервые выявленным туберкулезом, согласно единичным региональным исследованиям, значительно

выше и колеблется от 53,8 до 60,2% соответственно [1, 23]. Мониторинг распространенности МЛУ-ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией пока в Российской Федерации не проводится.

Чем обусловлена высокая частота МЛУ-ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ, окончательно неясно. Существуют несколько теорий, объясняющих данный феномен: это теория наличия мальабсорбции при

ВИЧ-инфекции [16]; теория особенностей фармакокинетики противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе в связи с межлекарственными взаимодействиями [36]; теория менее благополучного социального статуса больных ВИЧ-инфекцией, влияющего на приверженность лечению [30]; а также теория о том, что у больных коинфекцией (ТБ/ВИЧ-и) доля штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), обладающих высокой жизнеспособностью, в 2 раза выше, чем у ВИЧ-негативных лиц, и МБТ в условиях бурного размножения за счет накопления мутаций может быстрее формировать устойчивость [2]. Вышепредставленные теории вряд ли можно отнести к ведущим, так как доказано, что пациенты с коинфекцией ТБ/ВИЧ-и наиболее значимо отличаются от больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом именно по частоте встречаемости первичной, нежели вторичной лекарственной устойчивости МБТ [16, 30].

Вероятно, более значимым для взаимосвязи ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ является тот факт, что лица, живущие с ВИЧ, чаще попадают в окружение больных туберкулезом, выделяющих именно МЛУ МБТ (стационары, места лишения свободы, лица, употребляющие наркотические вещества), а за счет иммунодефицита инфицирование МБТ происходит чаще и быстрее, чем у иммунокомпетентных людей. К тому же развитие заболевания происходит в ближайшее время после инфицирования МБТ, в отличие от ВИЧ-негативных лиц, заболевание туберкулезом у которых чаще обусловлено реактивацией латентной туберкулезной инфекции, приобретенной в период, когда МЛУ-ТБ не был распространен столь широко [12, 43]. Тем не менее ни одна из этих гипотез не является окончательно доказанной и официально признанной.

Так, некоторые исследования не выявили достоверной связи между частотой МЛУ-ТБ и наличием ВИЧ-инфекции [14, 34], но, согласно результатам одного из последних метаанализов, такая связь имеется [26]. Исследователи из Эфиопии показали, что риск заболевания именно МЛУ-ТБ при наличии ВИЧ-инфекции выше на 24% [26]. Данный факт подтверждают и вышеприведенные исследования в российской популяции [1, 23].

Анализ данных литературы показал, что эффективность терапии МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных пациентов колеблется в широком диапазоне – от 9 до 98% [11, 25], но в среднем не уступает таковой среди ВИЧ-негативных пациентов. Так, согласно метаанализу, проведенному индийскими специалистами, в когорте МЛУ/ТБ и ВИЧ-инфекция составляла 49,9% [21], в то время как, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в когорте МЛУ-ТБ, независимо от ВИЧ-статуса (2013-2014 гг.), – 52-54% [42]. В то же время летальность среди ВИЧ-положительных пациентов с МЛУ-ТБ существенно превышает таковую среди пациентов без ВИЧ-инфекции (38% по данным того

же метаанализа против 16-18% по данным ВОЗ). Предположительно причинами таких неудовлетворительных исходов могут служить: несвоевременное начало лечения при более прогрессивном течении заболевания [33], большее количество назначаемых препаратов, а следовательно, более высокая частота нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных и жизнеугрожающих, как следствие, увеличение частоты вынужденных отмен препаратов; гибель пациентов от других причин, как от оппортунистических инфекций, так и от экзогенных интоксикаций [31]; большая частота коморбидности в группе ВИЧ-положительных пациентов, в частности, высокая распространенность хронических вирусных гепатитов [18]; более низкая приверженность терапии. Но последний пункт, по-видимому, существенно различается от популяции к популяции. Так, по данным исследования [29], проведенного в Южной Африке, среди больных, получавших антиретровирусную терапию (АРТ), было меньше выбывших из-под наблюдения, чем среди тех, кому проводилась только противотуберкулезная терапия (ПТТ). В то же время среди российских пациентов с ТБ/ВИЧ-и можно предположить более низкую приверженность терапии в связи с частой наркотической зависимостью [3, 27]. Согласно всем существующим на данный момент рекомендациям, при терапии МЛУ-ТБ у ВИЧ-положительных пациентов не требуется коррекции схем ПТТ и дозировок антиретровирусных препаратов [5, 15, 44], так как не установлено значимых фармакокинетических взаимодействий между ПТП резервного ряда и антиретровирусными препаратами. В то же время большое количество НЯ позволяет предположить не просто аддитивное взаимодействие лекарственных средств, а потенцирование неблагоприятных воздействий.

Для анализа отобрали статьи, посвященные терапии МЛУ-ТБ у взрослых, в которых имелась информация о частоте НЯ на фоне терапии, а также анализировалось наличие или отсутствие взаимосвязи частоты НЯ с ВИЧ-статусом пациента или наличием/отсутствием АРТ в группах ВИЧ-инфицированных. В обзор не включали исследования, касавшиеся эффективности и безопасности таких препаратов, как клофазимин, линезолид, бедаквилин и деламанид, а также исследования, посвященные короткому курсу лечения МЛУ-ТБ. Поиск проводили по базе данных pubmed, а также по русскоязычным публикациям, посвященным проблеме. По запросу "adverse events", "MDR", "tuberculosis", "HIV" в базе данных pubmed обнаружено 63 статьи. При просмотре названий из них отобрали 21. На основании аннотаций из них исключены еще 6 исследований, которые не содержали информации о связи НЯ с ВИЧ-статусом пациента или относились к терапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. После изучения полного текста статей из обзора исключено еще 2 исследования из-за повторяющихся дан-

ных (исследования описывают одну и ту же когорту пациентов).

На основании просмотра русскоязычных баз данных и ссылок из анализируемых статей в обзор включено еще 5 исследований. Две из включенных статей относились к популяции пациентов с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), однако схемы лечения на момент проведения исследований были аналогичны применяемым при МЛУ-ТБ [28, 40]. Таким образом, в анализ включено 18 статей, 4 из которых являлись метаанализами и 4 рассматривали отдельные побочные эффекты на фоне терапии МЛУ-ТБ (эти публикации анализировали отдельно).

Среди самостоятельных исследований (не обзоров) основное число было проведено в африканских странах, наиболее часто в Южной Африке – 6, а также в Намибии – 1, Нигерии – 1, Кении – 1, Ботсване – 1. Также в анализ включены 2 исследования в когорте индийских пациентов, 1 исследование, выполненное в Аргентине, 1 – в России.

**Результаты анализа.** Частота регистрации НЯ, по некоторым данным, достигала 99% [10], практически каждый пациент за время наблюдения переживал то или иное НЯ или несколько. Однако в большинстве исследований эта цифра не превышала 60% [28, 32, 37, 40].

Ни в одном из метаанализов и ни в одном исследовании (при единственном исключении) не выявлено статистически значимой связи между применением АРТ или наличием ВИЧ-инфекции и частотой развития НЯ [8-10, 20, 28, 32, 39]. Исключением явилось исследование, проведенное в Южной Африке, показавшее существенно большую частоту серьезных НЯ среди ВИЧ-негативных пациентов по сравнению с ВИЧ-позитивными (31% против 9,3%), принимавшими и не принимавшими АРТ [24]. Чем могла быть обусловлена такая неожиданная разница в частоте серьезных НЯ, исследователи не комментируют. Исследование, проведенное в Аргентине, хотя и не доказало статистически достоверной разницы в частоте НЯ на фоне ПТТ препаратами при разном ВИЧ-статусе, но показало у ВИЧ-позитивных пациентов большую частоту ранних НЯ и некоторое увеличение частоты НЯ за счет вызванных препаратами АРТ [32]. Исследование, проведенное в Южной Африке среди пациентов с ШЛУ-ТБ, не выявило достоверной связи между частотой НЯ и наличием ВИЧ-инфекции, а также приемом АРТ. В то же время среди 6 пациентов, умерших от НЯ, 5 были ВИЧ-позитивными [40]. Похожие данные демонстрирует исследование, проведенное в Индии, на когорте ВИЧ-позитивных пациентов – смерть 4 из 67 пациентов, вероятно, была связана с НЯ (острая почечная недостаточность, суицид и у 1 – причина смерти осталась неизвестной) [22]. Таким образом, можно предположить, что часть НЯ среди ВИЧ-позитивных пациентов «маскируется» случаями смерти, в то время как причиной ее могут

быть серьезные жизнеугрожающие НЯ. Существует также точка зрения, что НЯ регистрируются в группе ВИЧ-позитивных пациентов не часто, так как пациенты просто не доживают до их развития.

В то же время все эти исследования имеют существенные ограничения. Одним из самых масштабных является метаанализ, проведенный М. Arentz et al. [8]. Авторы отмечают, что, несмотря на большое количество рассмотренных исследований, в метаанализ удалось включить лишь 214 пациентов, так как необходимые данные по остальным отсутствовали. Часть ограничений связана с тем, что большинство исследований проведены ретроспективно, в связи с чем была возможна регистрация только тех НЯ, лабораторная и инструментальная диагностика которых осуществима в рутинной клинической практике и на которые обращали внимание врачи. Например, в исследовании, где проводили дополнительно мониторинг гормонов щитовидной железы, сразу видим увеличение частоты гипотиреозов [7]. Не все исследователи имели возможность отследить весь курс терапии, таким образом, вероятно, упуская отсроченные осложнения. Также от исследования к исследованию существенно различались подходы к классификации и регистрации НЯ (в каких-то фиксировали лишь серьезные НЯ, в других – любые НЯ; частота того или иного НЯ могла определяться по отношению ко всем пациентам, получающим комбинированную терапию, а могла высчитываться их доля только среди пациентов, имевших НЯ). Кроме того, когда речь идет о том или ином НЯ, сложно дифференцировать, вызвано оно ПТП или антиретровирусными препаратами. Частично в этом помогает наличие группы сравнения. Однако подбор группы сравнения также отличался в различных исследованиях – где-то это была группа пациентов без ВИЧ-инфекции, в других работах (как правило, проведенных ранее появления рекомендации универсального назначения АРТ независимо от иммунного статуса) группу сравнения составляли ВИЧ-позитивные пациенты, которые не получали АРТ.

Наиболее крупным и систематизированным является исследование, проведенное в Южной Африке среди пациентов, проходивших лечение в 2012-2014 гг. [37]. Оно было ретроспективным, включало 578 пациентов (с разным ВИЧ-статусом, ВИЧ-позитивные пациенты были стратифицированы по срокам начала АРТ). Данная работа убедительно показала, что наиболее часто НЯ развивались у пациентов, начинающих АРТ в период терапии туберкулеза. Наименьшая частота НЯ ожидаемо зафиксирована среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получавших АРТ, и среди ВИЧ-негативных пациентов. Следующие факторы оказали существенное влияние на частоту развития серьезных НЯ: количество CD4 менее 100 клеток/мкл; начало АРТ одновременно или после начала ПТТ; предшествующая терапия стрептомицином. Однако, несмотря

на НЯ, максимальный кумулятивный риск смерти отмечался в группе пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, не получавших АРТ. Полученные К. Schnirpel et al. данные еще раз свидетельствуют о неотложной необходимости, во-первых, назначать АРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией в период лечения туберкулеза, особенно при наличии МЛУ возбудителя [5], во-вторых, о важности качественного мониторинга НЯ и их своевременной коррекции.

В последнем метаанализе (2017 г.), посвященном проблеме переносимости терапии МЛУ-ТБ, показано, что данных для достоверного суждения о связи ВИЧ-инфекции и приеме АРТ с частотой НЯ недостаточно [38]. В то же время при сравнении результатов данного метаанализа, включавшего исследования только в популяциях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (не менее 20%), и другого, проведенного в популяциях больных МЛУ-ТБ без учета распространенности ВИЧ [39], отмечена существенная разница в частоте НЯ – 83% против 57,3%.

Исследования, касающиеся отдельных НЯ на фоне химиотерапии МЛУ-ТБ, выявили большую частоту их развития среди ВИЧ-положительных пациентов. Так, относительный риск развития полинейропатии среди пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и был равен 3,21 по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами [13]. В то же время данный факт скорее обусловлен негативным влиянием самого ВИЧ и применением ставудина в схеме АРТ, так как повышенный риск регистрировался только в начале химиотерапии туберкулеза, то частота полинейропатии у впервые выявленных пациентов достоверно не различалась в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов. Исследование, посвященное гипотиреозу среди ВИЧ-положительных пациентов, проведенное в Индии, показало высокую частоту данного НЯ в исследуемой группе (53,6%) [7]. Прямого сравнения с ВИЧ-негативными пациентами исследователи не проводили, но, по данным литературы, гипотиреоз составлял 17,3% [41]. Многие исследователи призывают максимально снизить частоту назначения инъекционных препаратов и исключить их из основной схемы, рекомендуемой для терапии МЛУ-ТБ, ввиду частоты и тяжести НЯ. Один из последних метаанализов, посвященный проблеме, выявил, что риск ототоксических реакций на фоне применения аминогликозидов и капреомицина среди ВИЧ-положительных выше, чем в среднем по популяции пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ. Это НЯ развивается среди ВИЧ-положительных пациентов на 22% чаще [19].

Данные о спектре и вкладе отдельных НЯ в общую структуру НЯ на фоне комбинированной терапии значительно отличаются в различных исследованиях. Например, исследование, проведенное в Южной Африке в популяции с высокой распространенностью ВИЧ (84% ВИЧ-положитель-

ных пациентов), в качестве наиболее частого НЯ выявило полинейропатию (73%) [10], в то время как в большинстве других исследований наиболее часто регистрировали гастроинтестинальные НЯ [9, 22]. В исследовании, проведенном в Кении, в когорте пациентов с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (25,6%) также наиболее частыми НЯ в общей группе пациентов были тошнота/рвота и диспепсия (45,9 и 41,8%), однако при анализе, проведенном отдельно в группе ВИЧ-положительных пациентов, оказалось, что чуть чаще, чем диспептические явления, встречались электролитные нарушения [20]. Исследователи из Намибии выявили статистически значимую разницу в частоте такого побочного явления, как боль в животе, в группе ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов. Частота и факторы риска других НЯ в этих двух группах пациентов, по их данным, достоверно не отличались [35]. Согласно результатам, полученным аргентинскими учеными, наиболее частыми НЯ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов были диспептические; среди ВИЧ-положительных достоверно чаще регистрировали кожные реакции [32]. По данным исследования, проведенного в Ботсване, в группе ВИЧ-положительных достоверно чаще встречались нейропатия и нефропатия [17].

В качестве наиболее часто встречающихся тяжелых НЯ большинство исследователей отмечали электролитные нарушения, почечную недостаточность и психические НЯ [20, 37].

Лекарственный гепатит был относительно редким НЯ у пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, занимая, по данным из Аргентины, лишь 4-е место среди других [32], а в исследовании, проведенном в Индии, вообще не зарегистрировано ни одного случая лекарственного гепатита за время исследования [22]. Похожие данные получены в России – у больных, получавших I и IV режимы химиотерапии туберкулеза, достоверного повышения уровня АЛТ в группе ВИЧ-положительных пациентов не наблюдалось [4].

Достаточно редко клиницистам удавалось выделить какой-то один препарат, «виновный» в том или ином НЯ. Если же такое предположение выдвигалось, то наиболее часто приходилось снижать дозу или отменять следующие препараты: капреомицин (из-за снижения слуха), циклосерин и теризидон (из-за тяжелой депрессии и суицидальных мыслей) [10], по некоторым данным, еще ПАСК [28] и этионамид [22, 32, 40]. Среди препаратов АРТ больше всего «скомпрометировал» себя ставудин [10, 22].

Чаще всего изменение схемы ПТТ (если оно требовалось в результате серьезных НЯ) заключалось в отмене одного препарата. Частота необходимости коррекции схемы терапии варьировала в различных исследованиях в большом диапазоне – от 5 до 40% [7, 28, 37]. Коррекция схемы АРТ (в случае необходимости) наиболее часто заключалась в замене одного из препаратов. Однако частота подобных

замен не представлена ни в одном из проанализированных исследований.

Лишь небольшое число проанализированных публикаций оценивали вклад АРТ в структуру НЯ отдельно от ПТТ. Очевидно, что НЯ гораздо реже были вызваны непосредственно приемом АРТ. Это доказывают исследования, проведенные в Индии и Аргентине [22, 32]. Тактика при выявлении серьезных НЯ на АРТ, по-видимому, наиболее часто заключалась в замене препарата, вызвавшего НЯ. Так, J. C. M. Brust et al. выявили, что у 7% пациентов в процессе комбинированной терапии возникла необходимость замены ставудина зидовудином или тенофовиром [10].

Согласно результатам большинства исследований, НЯ наиболее часто возникали в начале лечения. Так, по данным из Кении, медиана регистрации НЯ составляла 1 мес. [20], С. М. Brust et al. показали существенное снижение частоты НЯ после 6 мес. терапии [10]. Это вполне объяснимо, так как со временем НЯ или разрешаются (самопроизвольно или на фоне симптоматической терапии) или (в случае серьезных НЯ) вызывают отмену/замену препарата. Согласно работе P. Isaakidis, большинство НЯ возникали в период от 2 до 4 мес. комбинированной терапии [22]. По данным исследователей из Нигерии, полученных на всей когорте пациентов с МЛУ-ТБ (10% из них были ВИЧ-позитивные), наиболее ранними НЯ предсказуемо были аллергические реакции (медиана регистрации – 20 сут), самыми же отсроченными оказались электролитные нарушения (медиана регистрации – 174 дня). По данным тех же исследователей, большинство НЯ разрешалось в течение 3 нед. после развития [9].

Лишь в небольшом количестве проанализированных работ в качестве одной из задач было исследование взаимосвязи между НЯ и исходами терапии. В их число вошли исследования, проведенные в Нигерии и Южной Африке в когортах пациентов с МЛУ-ТБ и высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Данные работы не выявили влияния НЯ на исходы лечения [9, 28]. Исследование, проведенное

в Индии на когорте ВИЧ-позитивных пациентов, при моновариативном анализе также не выявило связи между серьезными НЯ и неблагоприятными исходами [22]. В то же время другое южноафриканское исследование выявило такую связь – отсутствие конверсии мокроты и вероятность летального исхода были тесно связаны с частотой НЯ 3-5-й степени тяжести среди ВИЧ-позитивных [40].

## Заключение

На основании проанализированных публикаций можно сделать вывод, что переносимость ПТТ у большинства пациентов с МЛУ-ТБ неудовлетворительная. В то же время доказательств, что добавление к ней АРТ при ВИЧ-позитивном статусе пациентов существенно увеличивает число НЯ, недостаточно. С уверенностью можно сказать, что комбинированная терапия у таких пациентов не просто возможна, но и необходима, требуя очень внимательного мониторинга и своевременной коррекции возможных НЯ.

Необходимо отметить, что большинство исследований по проблеме проводили в африканских странах, что ограничивает экстраполяцию полученных данных на популяцию других стран; в России же подобные исследования, рассматривавшие весь спектр НЯ на фоне сочетанной терапии МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, вовсе отсутствуют. Лишь малое количество исследований из рассмотренных в данном обзоре анализировали НЯ в течение всего периода терапии МЛУ-ТБ, что вполне объяснимо, так как длительность лечения составляет не менее 18 мес. Но данный факт мог также внести системную ошибку в полученные результаты в связи с игнорированием отсроченных НЯ. Продемонстрированные данные свидетельствуют о необходимости унификации подходов в классификации и регистрации НЯ и необходимости проведения крупных мультицентровых исследований по проблеме либо метаанализов, включающих большее число пациентов из разных стран.

**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. Зими́на В. Н., Микова О. Е., Варещкая Т. А., Оборин Д. А., Дегтярева С. Ю., Сергеев В. И. Спектр первичной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарствам у больных туберкулезом в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита человека // Терапевтический архив. - 2017. - № 11 (89). - С. 50-54.
2. Корецкая Н. М., Левина Е. Б., Пыринова Н. В. Особенности биологических свойств микобактерий туберкулеза у больных в пенитенциарных учреждениях // Сибирское медицинское обозрение. - 2009. - № 2. - С. 65-68.
3. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника и диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Дис. ... д-ра мед. наук. - СПб., 2012.

## REFERENCES

1. Zimina V.N., Mikova O.E., Vareskaya T.A., Oborin D.A., Degtyareva S.Yu., Sergeev V.I. The pattern of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients depending on HIV status. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, no. 11 (89), pp. 50-54. (In Russ.)
2. Koretskaya N.M., Levina E.B., Pyrinova N.V. Specific biological properties of tuberculous mycobacteria in the incarcerated patients. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2009, no. 2, pp. 65-68. (In Russ.)
3. Panteleev A.M. *Patogenez, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey. Diss. dokt. med. nauk.* [Pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2012.

4. Пантелеев А. М. Состояние печени у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на фоне комбинированного лечения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 4 (21). - С. 45-50.
5. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. - М., 2014 - URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-treat-HIV-TB-2014.pdf>.
6. ЦНИИОИЗ. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации. М., 2017 - URL: <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>.
7. Andries A., Isaakidis P., Das M. et al. High rate of hypothyroidism in multidrug-resistant tuberculosis patients co-infected with HIV in Mumbai, India // *PLoS ONE*. - 2013. - № 10 (8). - P. 1-7.
8. Arentz M., Pavlinac P., Kimerling M. E. et al. Use of anti-retroviral therapy in tuberculosis patients on second-line anti-TB regimens: A systematic review // *PLoS ONE*. - 2012. - № 11 (7). - P. 3-12.
9. Avong Y. K., Isaakidis P., Hinderaker S. G. et al. Doing no harm? Adverse events in a nation-wide cohort of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Nigeria // *PLoS ONE*. - 2015. - № 3 (10). - P. 1-15.
10. Brust J. C. M., Shah N. S., van der Merwe T. L. et al. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa // *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*. - 2013. - № 4 (62). - P. 436-440.
11. Burgos M., Gonzalez L. C., Paz E. A. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: An outpatient-based approach // *Clin. Infect. Diseases*. - 2005. - № 7 (40). - P. 968-975.
12. Conaty S. J., Haward A. C., Story A. et al. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance // *Epidemiol. Infect.* - 2004. - № 6 (132). - P. 1099-1108.
13. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB // *South African Med. J.* - 2014. - № 1 (104). - P. 24-26.
14. Espinal M. A., Laserson K., Camacho M. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: Analysis of 11 countries // *Intern. J. Tub. Lung Dis.* - 2001. - № 10 (5). - P. 887-893.
15. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 9.0. - Oct. 2017. - URL: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf)
16. Gurumurthy P., Ramachandran G., Kumar A. K. H. et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 2004. - № 11 (48). - P. 4473-4475.
17. Hafkin J., Modongo C., Newcomb C. et al. Impact of the human immunodeficiency virus on early multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Botswana // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2013. - № 3 (17). - P. 348-353.
18. Hoffmann C. J., Charalambous S., Thio C. L. et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: The effect of tuberculosis and hepatitis B // *AIDS*. - 2007. - № 10 (21). - P. 1301-1308.
19. Hong H., Budhathoki C., Farley J. E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - № 6 (22). - P. 667-674.
20. Huerga H., Bastard M., Kamene M. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2017. - № 3 (21). - P. 314-319.
21. Isaakidis P., Casas E. C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. - № 8 (19). - P. 969-978.
22. Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H. et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India // *PLoS ONE*. - 2012. - № 7 (7): e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
23. Khanin A., Viktorova I., Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia // *Eur. Respir. J.* - 2016. - № 48. - PA2765; DOI: 10.1183/13993003.
24. Kvasnovsky C. L., Cegielski J. P., Erasmus R. et al. Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: high mortality in HIV-negative and HIV-positive patients // *J. Acquir. Imm. Defic. Syndr.* - 2011. - № 2 (57). - P. 146-152.
25. Mekhdiyev R., Auer C., Gurbanova E. et al. Good treatment outcomes among prisoners with DRTB: hope from Baku, Azerbaijan and challenge to the TB world // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2014. - № 11 (18) (Suppl). - P. 346.
4. Pantelev A.M. Liver functions in tuberculosis patients with concurrent HIV infection during combination treatment. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obucheniye*, 2017, no. 4 (21), pp. 45-50. (In Russ.)
5. *Rossiyskoe obshchestvo ftiziatrov. Federalnyye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey*. [Russian Phthiologists' Society. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014 Available: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-treat-HIV-TB-2014.pdf>.
6. *TSNIOIZ. Osnovnyye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation]. Moscow, 2017, Available: <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>.
7. Andries A., Isaakidis P., Das M. et al. High rate of hypothyroidism in multidrug-resistant tuberculosis patients co-infected with HIV in Mumbai, India. *PLoS ONE*, 2013, no. 10 (8), pp. 1-7.
8. Arentz M., Pavlinac P., Kimerling M.E. et al. Use of anti-retroviral therapy in tuberculosis patients on second-line anti-TB regimens: A systematic review. *PLoS ONE*, 2012, no. 11 (7), pp. 3-12.
9. Avong Y.K., Isaakidis P., Hinderaker S.G. et al. Doing no harm? Adverse events in a nation-wide cohort of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Nigeria. *PLoS ONE*, 2015, no. 3 (10), pp. 1-15.
10. Brust J.C.M., Shah N.S., van der Merwe T.L. et al. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2013, no. 4 (62), pp. 436-440.
11. Burgos M., Gonzalez L.C., Paz E.A. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: An outpatient-based approach. *Clin. Infect. Diseases*, 2005, no. 7 (40), pp. 968-975.
12. Conaty S.J., Haward A.C., Story A. et al. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.*, 2004, no. 6 (132), pp. 1099-1108.
13. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB. *South African Med. J.*, 2014, no. 1 (104), pp. 24-26.
14. Espinal M.A., Laserson K., Camacho M. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: Analysis of 11 countries. *Intern. J. Tub. Lung Dis.*, 2001, no. 10 (5), pp. 887-893.
15. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 9.0. Oct. 2017. Available: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf)
16. Gurumurthy P., Ramachandran G., Kumar A.K.H. et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, no. 11 (48), pp. 4473-4475.
17. Hafkin J., Modongo C., Newcomb C. et al. Impact of the human immunodeficiency virus on early multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Botswana. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, no. 3 (17), pp. 348-353.
18. Hoffmann C.J., Charalambous S., Thio C.L. et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: The effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS*, 2007, no. 10 (21), pp. 1301-1308.
19. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, no. 6 (22), pp. 667-674.
20. Huerga H., Bastard M., Kamene M. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, no. 3 (21), pp. 314-319.
21. Isaakidis P., Casas E.C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, no. 8 (19), pp. 969-978.
22. Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H. et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS ONE*, 2012, no. 7 (7): e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
23. Khanin A., Viktorova I., Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia. *Eur. Respir. J.*, 2016, no. 48, PA2765; DOI: 10.1183/13993003.
24. Kvasnovsky C.L., Cegielski J.P., Erasmus R. et al. Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: high mortality in HIV-negative and HIV-positive patients. *J. Acquir. Imm. Defic. Syndr.*, 2011, no. 2 (57), pp. 146-152.
25. Mekhdiyev R., Auer C., Gurbanova E. et al. Good treatment outcomes among prisoners with DRTB: hope from Baku, Azerbaijan and challenge to the TB world. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, no. 11 (18) (Suppl), pp. 346.

26. Mesfin Y. M., Hailemariam D., Biadglign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. - 2014. - № 1 (9). - P. e82235. doi: 10.1371/journal.pone.0082235.
27. Miller A. C., Gelmanova I. Y., Keshavjee S. et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2012. - № 7 (16). - P. 891-896.
28. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection // *Emerg. Infect. Dis.* - 2013. - № 3 (19). - P. 416-424.
29. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Master I. et al. Improved early results for patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2009. - № 7 (13). - P. 855-861.
30. van Oosterhout J. J., Dzinjalama F. K., Dimba A., et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*. - 2015. - № 10 (59). - P. 6175-6180.
31. Palacios E., Franke M., Muñoz M. et al. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2012. - № 3 (16). - P. 348-354.
32. Palmero D., Cruz V., Museli T. et al. Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis // *Medicina*. - 2010. - № 5 (70). - P. 427-433.
33. The PIH Guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis / Partners in Health, M. L. Rich, K. J. Seung. Boston, USA: USAID TB CARE II, 2013. - P. 250
34. Quy H. T., Buu T. N., Cobelens F. G. et al. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2006. - № 2 (10). - P. 160-166.
35. Sagwa E., Ruswa N., Musasa J. P. et al. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection // *Drug Safety*. - 2013. - № 11 (36). - P. 1087-1096.
36. Sahai J., Gallicano K., Oliveras et al. Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability // *Clin. Pharmacol Ther.* - 1993. - № 3 (53). - P. 292-297.
37. Schnippel K., Berhanu R. H., Black A. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV co-infection in South Africa: a retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* - 2016. - № 1 (16). - P. 1-10.
38. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R. et al. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemotherapy*. - 2017. - № 7 (72). - P. 1871-1879.
39. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Therapeutics*. - 2016. - № 2 (23). - P. e521-30. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
40. Shean K., Streicher E., Pieterse E. et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa // *PLoS ONE*. - 2013. - № 5 (8). - P. e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057.
41. Shin S. S., Pasechnikov A. D., Gelmanova I. Y. et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2007. - № 12 (11). - P. 1314-1320.
42. WHO. Global Tuberculosis Report 2016. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>.
43. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response // Geneva: World Health Organization; 2010. - 57 p.
44. WHO. Prevention and drug resistant TB diagnosis treatment and care // Geneva: World Health Organization; 2014. - 208 p.
26. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadglign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, no. 1 (9), pp. e82235. doi: 10.1371/journal.pone.0082235.
27. Miller A.C., Gelmanova I.Y., Keshavjee S. et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, no. 7 (16), pp. 891-896.
28. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, no. 3 (19), pp. 416-424.
29. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Master I. et al. Improved early results for patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, no. 7 (13), pp. 855-861.
30. van Oosterhout J.J., Dzinjalama F.K., Dimba A., et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi. *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 2015, no. 10 (59), pp. 6175-6180.
31. Palacios E., Franke M., Muñoz M. et al. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, no. 3 (16), pp. 348-354.
32. Palmero D., Cruz V., Museli T. et al. Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis. *Medicina*, 2010, no. 5 (70), pp. 427-433.
33. The PIH Guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis. Partners in Health, M.L. Rich, K.J. Seung. Boston, USA, USAID TB CARE II, 2013, pp. 250
34. Quy H.T., Buu T.N., Cobelens F.G. et al. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2006, no. 2 (10), pp. 160-166.
35. Sagwa E., Ruswa N., Musasa J.P. et al. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection. *Drug Safety*, 2013, no. 11 (36), pp. 1087-1096.
36. Sahai J., Gallicano K., Oliveras et al. Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin. Pharmacol Ther.*, 1993, no. 3 (53), pp. 292-297.
37. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV co-infection in South Africa: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2016, no. 1 (16), pp. 1-10.
38. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R. et al. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 2017, no. 7 (72), pp. 1871-1879.
39. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Therapeutics*, 2016, no. 2 (23), pp. e521-30. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
40. Shean K., Streicher E., Pieterse E. et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS ONE*, 2013, no. 5 (8), pp. e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057.
41. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y. et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2007, no. 12 (11), pp. 1314-1320.
42. WHO, Global Tuberculosis Report 2016. Available: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>.
43. WHO, Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, World Health Organization, 2010, - 57 p.
44. WHO, Prevention and drug resistant TB diagnosis treatment and care. Geneva, World Health Organization, 2014, 208 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

**Дегтярева Светлана Юрьевна**

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

**Белобородова Елена Николаевна**

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами  
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института.  
E-mail: beloborodova\_en@rudn.ru

**Покровская Анастасия Вадимовна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.  
E-mail: pokrovskaya\_av@mail.ru

**Климова Юлия Александровна**

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

**Зими́на Вера Николаевна**

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

**Викторова Ирина Борисовна**

Новокузнецкий государственный  
институт усовершенствования врачей –  
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования МЗ РФ»,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры фтизиопульмонологии.  
654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк,  
просп. Строителей, д. 5.  
Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.  
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

People's Friendship University of Russia,  
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.  
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.

**Svetlana Yu. Degtyareva**

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training  
Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.  
Email: degtyareva\_svet@mail.ru

**Elena N. Beloborodova**

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training  
Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.  
Email: beloborodova\_en@rudn.ru

**Anastasia V. Pokrovskaya**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.  
Email: pokrovskaya\_av@mail.ru

**Yulia A. Klimova**

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training  
Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.  
Email: boxofjulia@mail.ru

**Vera N. Zimina**

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Infectious  
Diseases Department with Training Courses in Epidemiology  
and Phthisiology of the Medical Institute.  
Email: vera-zim@yandex.ru

**Irina B. Viktorova**

Novokuznetsk State Institute  
for Doctors' Professional Development –  
Branch of Russian Medical Academy of Continuing  
Professional Education,  
Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.  
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk,  
Kemerovo Region, 654005.  
Phone/Fax: +7 (3843) 45-42-19.  
Email: irinaviktoroff@mail.ru

Поступила 18.10.2018

Submitted as of 18.10.2018



## О БОЛЕЗНИ И СМЕРТИ А. М. ГОРЬКОГО

Л. И. ДВОРЕЦКИЙ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва, РФ

В статье обсуждаются течение и характер заболевания, а также причины смерти знаменитого русского писателя А. М. Горького. Приводятся данные из его истории болезни и протокол патолого-анатомического вскрытия. Обсуждение характера заболевания базируется на письмах самого писателя, воспоминаниях современников, заключениях врачей, наблюдавших А. М. Горького до последних дней его жизни.

**Ключевые слова:** А. М. Горький, туберкулез легких, дыхательная недостаточность, бронхоэктазы

**Для цитирования:** Дворецкий Л. И. О болезни и смерти А. М. Горького // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 54-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-54-62>

### ABOUT THE ILLNESS AND DEATH OF MAXIM GORKY

L. I. DVORETSKIY

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

The article describes the course and nature of the disease, as well as causes of death of Maxim Gorky, the famous Russian writer. The data from his medical history and autopsy are given. Discussion of the nature of the disease is based on the letters of the writer, the memoirs of contemporaries, and conclusions of doctors who observed Maxim Gorky till the last days of his life.

**Key words:** Maxim Gorky, pulmonary tuberculosis, respiratory failure, bronchiectasis

**For citations:** Dvoretzkiy L.I. About the illness and death of Maxim Gorky. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 54-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-54-62>

Июньским днем 1936 г. в особняке, расположенном в подмосковных Горках, умирал хозяин дома – признанный пролетарский писатель, буревестник революции, основоположник социалистического реализма Алексей Максимович Пешков (Максим Горький). Умирал в окружении преданных ему людей, под тщательным наблюдением известных врачей и под неусыпным оком не менее преданных своему делу сотрудников НКВД. Заполнялись последние страницы в «деле Максима», наполненном триумфами, трагедиями, противоречиями, загадками, интригами – всем, что окружало писателя на протяжении всей его нелегкой жизни.

Мы постараемся изъять из «дела Максима» преимущественно медицинские страницы, трактовка которых, однако, будет неоднозначной, поскольку имеющиеся сведения о состоянии здоровья М. Горького до рокового 1936 г., основанные на письмах самого писателя и воспоминаниях современников, написанных в разные сроки после его смерти, отрывочны, противоречивы и не вполне достоверны.

#### Как развивалась и протекала болезнь?

Если попытаться проследить историю заболевания Горького, то первые признаки легочной патологии появились уже в конце XIX в. Наличие легочного туберкулеза (ТБ) у Максима Горького казалось твердо установленным фактом, хотя диагностика данного заболевания в то время базировалась исключительно на клинических признаках, а не на результатах лучевого или микробиологического исследования. С учетом ТБ легких у матери, умер-

шей, когда мальчику было 11 лет, вероятность его инфицирования с последующим развитием специфического легочного процесса казалась довольно высокой. Есть основания считать, что ТБ легких, по-видимому, подозревался врачами и был диагностирован уже в 1896 г., вскоре после его женитьбы на Е. П. Пешковой. Однако вряд ли Горькому в 1896 г., всего через год после открытия, сделанного В. К. Рентгеном, проводилось лучевое исследование легких, о чем не найдено никаких сведений. Между тем известно, что в это время российские исследователи с помощью X-лучей начали изучать грудную клетку и даже обнаружили первую каверну в легких. Это были только первые шаги, а далее, примерно до 1903 г., накапливались факты, собиралась по крупицам информация о свойствах открытых лучей и возможностях их использования в клинической практике. В 1918 г. в России была создана первая рентгенологическая клиника, что, очевидно, позволило более широко осуществлять рентгенологическое исследование легких, в частности столь важному пациенту, каким к этому времени уже был М. Горький.

Сейчас трудно установить, кто из врачей первым заподозрил у Горького ТБ, и можно только предположительно датировать диагностические вердикты консультирующих Горького врачей на основании писем самого писателя и воспоминаний его современников. Остается лишь очевидным, что как только был диагностирован ТБ, врачи рекомендовали санаторно-курортное лечение, осенью 1896 г. Горький отправляется в Ялту. Здесь в январе 1897 г. он знакомится с доктором Александром Николае-

вичем Алексиным, окончившим Московский медицинский университет и несколько лет работавшим в Москве. В связи с легочным заболеванием Алексин переезжает в Крым, где после улучшения своего состояния практикует вначале в Мисхоре, а позже в Ялте. Частную практику он совмещал со службой у Ялтинского уездного земства в Кореизской больнице Токмакова. Жил Алексин у него же на даче «Нюра», в Кореизе, где бывали известные писатели, композиторы, артисты. Горький писал в 1902 г. А. П. Чехову: «У меня Алексин. Славный это парень, как жаль, что Вы его мало знаете! Хорошая душа!». В своих воспоминаниях Горький пишет: «Это был человек интересный, по-русски разнообразно талантлив...». «Это был идеальный русский земский врач», «мастер на все руки», хирург, гинеколог, окулист и «спец» по туберкулезу. Его интуиция в деле распознавания болезней была поразительной» [7]. Из этого письма можно заключить, что Алексин не только консультировал Горького, подтвердив диагноз легочного ТБ, но стал на тот период его врачом, назначив соответствующее «стандартам» того времени лечение. В основе «стандартов» Алексина лежало рекомендованное еще С. П. Боткиным максимальное использование благоприятных климатических факторов, которые являются сильнейшим средством против ТБ. Обо всем этом А. Алексин рассказал в книге, выдержавшей несколько изданий «Беседа о чахотке», рассчитанной на массового читателя. Поселившись в Москве, он начал работать в Четвериковском туберкулезном институте, в Сокольниках. В 1913 г. по инициативе А. Н. Алексина в Сокольниках был построен на частные пожертвования первый в Москве санаторий для туберкулезных больных. В течение десяти лет Александр Николаевич был главным врачом санатория, а его жена Людмила Александровна работала там лаборантом. В 1914 г. санаторий посетил сам А. М. Горький, а в годы советской власти санаторию (впоследствии здесь была организована детская ортопедоневрологическая больница) было присвоено имя А. Н. Алексина, которого по праву можно считать одним из пионеров строительства противотуберкулезных санаториев в России [10]. А. Н. Алексин сумел разгадать сложную натуру своего пациента, нашел пути воздействия на М. Горького, выработал не только надежные способы лечения, но и добился его большого доверия. С самого начала он произвел благоприятное впечатление на писателя как профессионал, став в дальнейшем его другом. Личность А. Алексина была настолько ярка, что М. Горький упоминает о нем в своих незаконченных воспоминаниях (1924), в очерке о Леониде Красине, в статье о С. А. Толстой, в рассказе «Голубая жизнь» (1924), сюжет которого был подсказан Горькому самим доктором.

О течении заболевания писателя до 1906 г. имеется мало доступной информации. И хотя его творческая активность не позволяла говорить о тяже-

сти заболевания, в мае 1901 г. Горький, угодивший в тюрьму за революционную деятельность, был освобожден под домашний арест благодаря хлопотам Л. Н. Толстого именно по состоянию здоровья. Свидетельство о болезни М. Горького для освобождения его из Нижегородской тюрьмы подписали А. Н. Алексин и Л. В. Средин. В 1903 г. писателя консультировал личный врач Л. Н. Толстого – Д. В. Никитин, с которым М. Горький познакомился в 1901 г. в Олеше, где Никитин лечил Толстого. Заключение доктора Никитина о характере болезни Горького не найдено, однако можно предполагать, что писателю рекомендовалось главным образом климатическое лечение.

В связи с тем, что клинические проявления заболевания, по-видимому, сохранялись, Горький в 1906 г. отправляется в Италию, на остров Капри, где провел целых 7 лет, проживая на различных виллах. В 1913 г. во время пребывания на Капри больному писателю был применен новый метод лечения, разработанный русским врачом Иваном Ивановичем Манухиным. Это имя мало знакомо современному читателю, в том числе и медикам, хотя в дореволюционном Петербурге он был хорошо известен как частнопрактикующий врач-терапевт. Его пациентами были князья из рода Романовых, многие литераторы и писатели, министры царского и Временного правительства, нобелевский лауреат И. И. Мечников и другие известные личности. И. И. Манухин проходил в течение двух с половиной лет (1911-1913) стажировку у И. И. Мечникова в Институте Пастера и у Анри Вокеза (VAQUEZ) (описавшего эритремию) в Парижском университете, где экспериментально и в клинических условиях исследовал возможность усиления иммунного ответа организма с помощью слабого рентгеновского облучения селезенки. Именно И. И. Мечников, узнавший от друзей о болезни Максима Горького на Капри, предложил Манухину, находящемуся в то время вместе с женой в Италии, испробовать предложенный им метод для лечения больного писателя. Тем самым Мечников благословил врача на очень ответственный шаг – перенесение экспериментального метода из вивария в клинику, на пациента, да еще на какого! Было решено использовать метод облучения селезенки у больного писателя и жены Манухина, страдавшей ТБ. Быстрота и эффективность примененного метода в лечении М. Горького и Т. Манухиной удивили многих, в том числе и самого врача. Уже через три недели после начала облучения у М. Горького и Татьяны Манухиной исчезли многие проявления болезни, снизилась температура, вернулся нормальный вес. М. Горького охватило желание немедленно ехать в Россию. «Вся интеллигенция Неаполя знала о новом лечении знаменитого больного и с глубоким интересом следила за изменением его здоровья... Конец октября перед нашим возвращением в Париж были днями всеобщей радости и ликования», – со-

общал И. И. Манухин [9], описавший подробности лечения М. Горького в специальном докладе, опубликованном весной 1914 г. в газете «Русское слово». Весной 1920 г. Манухин с эффектом провел Горькому повторный сеанс рентгеновского облучения селезенки в связи с обострением заболевания и ухудшением состояния писателя. В мае 1924 г. Манухин сообщил писателю из Парижа, что Лига прав человека и граждан получила для М. Горького разрешение на въезд во Францию и что он был бы счастлив вновь лечить Горького своим методом. Но писатель, ставший тогда уже обременительным для советского руководства, находился в то время в «вынужденной командировке» в Италии.

Горький высоко ценил талант Манухина. В одном из писем к К. Федину (от 29 марта 1932 г.) он писал: «Манухина я потерял из вида. Знаю, что он все еще живет в Париже, но в Институте Пастера не работает... некоторое время путался среди эмигрантов, уверовал в Христа и «православие», был членом какой-то церковной организации, затем будто бы откачнулся от всего этого, и теперь о нем ничего не слышно. Его метод лечения туберкулеза освещением селезенки рентгеном, видимо, не привился, хотя в Сан-Блазиене Бакмейстер освещал мне рентгеном, но не селезенку, а легкое; Манухина жаль, человек талантливый, и лечение его давало отличные результаты. Если б не он, я уже 19 лет имел бы чин покойника, а благодаря ему состою в живых» [6]. В этом письме Горький упоминает о проводившемся ему рентгенологическом исследовании легких в Германии во время пребывания его в санатории Сант-Блазиене (1921 г.). Однако писатель путает методы использования рентгеновских лучей: облучение селезенки с лечебной целью и диагностическое исследование легких («освещал мне рентгеном легкое») [8].

По воспоминаниям Н. Берберовой [3], «...в эти годы, 1918-1921, М. Горький много болел. Кровохарканью он привык не придавать особого значения, курил непрестанно, пил довольно много, но пьяным его никто не видел». Об активном участии М. Горького в застольях пишет и Ромен Роллан, вспоминая пир, устроенный в его честь на даче писателя: «Они много пьют. Тон задает Горький. Он опрокидывает рюмку за рюмкой водки и расплачивается за это сильным приступом кашля. Который заставляет его подняться из-за стола и выйти на несколько минут. Ни у кого из присутствующих, даже у Крючкова, любящего его и присматривающего за ним, не хватает смелости помешать ему нарушать запреты врачей... я должен добавить, что в обычное время Горький всегда трезв и ест на удивление мало, даже слишком, но доктора Левина это не беспокоит: у Горького вне сомнений конституция человека, лучше приспособляющегося к недостатку, чем к избытку». О пристрастии Горького к алкоголю высказался писатель Леонид Андреев: «Ты пьешь много, а не пьянеешь, от этого дети твои будят ал-

коголиками. Мой отец тоже много пил и не пьянел, а я алкоголик». Эти слова оказались пророческими в отношении сына писателя Максима, погибшего от тяжелой пневмонии после алкогольных возлияний, хотя его смерть оставила немало тайн и загадок.

В 1921-1923 гг. Горький жил в Гельсингфорсе, Берлине, Праге, а с 1924 г. снова поселился в Италии, в Сорренто. Осенью 1921 г., а также зимой и весной 1922 г., по свидетельству немецких врачей санатория Санкт-Блазиен, Горький был катастрофически близок к смерти: «Туберкулез грыз его, как злая собака». Он плевал кровью, тяжело дышал, а к тому же страдал цингой и тромбофлебитом. Доктор Фридрих Краус, профессор Венского университета, а в последующем директор второй клиники Шарите в Берлине, один из лучших специалистов своего времени по легочным болезням, находил его состояние внушающим опасения. Об этом пишет Г. Хьетсо в книге: «М. Горький. Судьба писателя» [11]. «Сердечная сумка срослась с легочной плеврой, и рентгеновский снимок показывает, что осталась только треть легких. А он не только продолжал жить полной жизнью: радоваться, грустить, любить, страдать, но и творить с вдохновением, создавая подлинные шедевры. Он только одного желал страстно, чтобы ему не мешали работать». Не имея оригинала заключения профессора Ф. Крауса, можно предположить наличие выраженного пневмосклероза с образованием плевроперикардальных спаек («сердечная сумка срослась с легочной плеврой»), что свидетельствовало о длительности легочного процесса, наиболее вероятно, туберкулезного характера. В последующем отмечались частые «простудные» заболевания, проявлявшиеся кашлем, выделением мокроты, повышением температуры тела. Были ли это обострения туберкулезного или неспецифического легочного процесса, ответ сегодня не может быть однозначным.

По возвращении в СССР в 1928 г. в попытках использовать новые методы в лечении пролетарского писателя и в отсутствии в то время туберкулостатических препаратов М. Горькому применяли препарат урогравидан, созданный врачом-хирургом А. А. Замковым, мужем известного скульптора Веры Мухиной. Препарат был получен из мочи беременных женщин и предназначался в качестве стимулирующего средства при различных заболеваниях, в том числе и при ТБ легких.

При анализе заболевания писателя необходимо иметь в виду, что М. Горький был злостным курильщиком, выкуривая до конца жизни по несколько десятков (!) папирос в сутки. Это позволяло предполагать наличие у пациента хронического гнойного бронхита с частыми обострениями и развитием пневмоний. Каждый его приезд в Москву из Крыма сопровождался пневмонией.

По свидетельству Л. Левина, одного из лечащих врачей М. Горького, он перенес в эти годы несколько жесточайших заболеваний гриппом: «Я по опыту

знал, как тяжело протекает грипп, как быстро он поражает его легкие и как это страшно при резко измененных ТБ легких и его больном сердце. И вот пять раз его организм давал нам возможность одерживать победу. А организму у Горького был могучим. Горький был из тех людей, которые доживают до ста лет... Пять раз он побеждал караулившую его смерть, в шестой раз мы с ним эту борьбу проиграли» [1]. Скорее всего, эти «заболевания гриппом» были ничем иным как пневмониями на фоне хронического бронхита, протекающими достаточно тяжело с высоким риском летального исхода.

В последний год жизни писателя основным проявлением его заболевания была прогрессирующая дыхательная недостаточность, иногда уже использовал кислородные подушки. В письме к О. И. Скороходовой от 20 марта 1936 г. Горький жаловался на сердечную слабость, а Ромену Роллану он сообщил 22 марта: «Много работаю. Ничего не успеваю сделать, дьявольски устаю, и к довершению всех приятностей бытия – сегодня у меня обильное кровохарканье. Это, разумеется, не опасно, однако – как всегда очень противно, и особенно потому противно, что окружающие делают испуганные глаза, а некоторые даже утешают: не бойся! А я боюсь только одного: остановится сердце раньше, чем я успею кончить роман...» [2]. Конечно, это был не единственный эпизод кровохарканья, которое и для писателя, и для окружающих стало как бы привычным симптомом, не внушающим как будто бы беспокойства и опасений. Тем не менее Горький скорее всего отдавал отчет в серьезности своего положения и недаром боялся, что «...остановится сердце раньше, чем я успею кончить роман».

### Последние дни Горького

Но вот настал роковой час – пришла последняя, ставшая фатальной для М. Горького болезнь. Среди окружавших умирающего писателя были наиболее близкие и преданные ему люди, по воспоминаниям которых предпринимаются попытки воссоздать события последних дней Горького, описать и попытаться объяснить его состояние.

По воспоминаниям Е. П. Пешковой, вместе с Горьким в последние две недели его жизни были самые близкие ему люди: сама Екатерина Пешкова, Мария Будберг, Надежда Пешкова (невестка Горького по прозвищу Тимоша), Олимпиада Черткова, Петр Крючков (прозвище – Пе-пе-крю) и Иван Ракицкий (прозвище – Соловей), художник, живший в доме Горького со времен революции. Но была еще «группа товарищей», озабоченных состоянием М. Горького и тщательно мониторивших из кремлевских и лубяньских кабинетов жизнь писателя после возвращения его из Италии. Особенно внимательно власти, информированные о тяжелой болезни Горького, контролировали происходящие в эти дни события в Горках. И когда членам По-

литбюро сообщили, что Горький умирает, первые лица государства решили в этом убедиться и срочно направились к больному писателю. О подробностях этого визита пишет М. И. Будберг: «...в это время вошел, выходящий перед тем, П. П. Крючков и сказал: “Только что звонили по телефону – Сталин спрашивается, можно ли ему и Молотову к вам приехать?” Улыбка промелькнула на лице А. М., он ответил: “Пусть едут, если еще успеют”».

Отсчет последних дней жизни писателя, а с ним и записи о состоянии здоровья, течения и лечения его заболевания, нечто вроде импровизированной истории болезни, ведется с 29 мая 1936 г. до кончины. 28 мая М. Горький возвратился из Крыма в свой московский «особняк Рябушинского», который ему с самого начала как-то не приглянулся и в котором ему так и не удалось долго пожить.

На другой день после возвращения в Москву, 29 мая, он отправился к себе на дачу в Горки, заехав по дороге на Новодевичье кладбище на могилу своего сына. А вечером, как вспоминает медсестра О. Д. Черткова, Горькому стало не по себе. Поднялась температура, появились слабость, недомогание... Считали, что возвратившийся в Москву Горький заразился гриппом от своих больных внуков, хотя его и отговаривали от встречи с ними. Их мать, Надежда Алексеевна Пешкова, даже звонила по телефону в Крым и пыталась воспротивиться приезду в Москву своего свекра из-за болезни девочек. Однако, по другим данным, он приехал уже больным, о чем свидетельствует запись в истории болезни 29 мая 1936 г.: «Вчера вечером А. М. возвратился из Крыма в Москву. Дорогу перенес тяжело, без сна, трудно было дышать. Сегодня утром была консультация с профессором Н. Н. Бурденко по поводу подагрических болей в левой ноге, расширения вен, застойных явлений. Рекомендовано массаж (в области бедра), приподнятое положение конечности, ванны. В остальном состоянии относительно удовлетворительное, сердце 14 ½, тоны достаточно отчетливы, обычные в старых туберкулезных очагах хрипы. Живот мягкий». Это была первая официально зафиксированная запись о состоянии Горького в его амбулаторной истории болезни, которая с этого дня заполнялась ежедневно, по несколько раз в день, до момента смерти писателя. Ниже представлена обложка истории болезни кремлевской поликлиники под номером 631 (рис.) с отметкой синим карандашом о дате смерти пациента – 18 /VI-36 (mors № 631).

Если в записи от 29 мая состояние было расценено как удовлетворительное и диагностирован грипп, то 1 июня 1936 г. появляется более тревожная запись: «Ночь спал плохо. Сегодня утром Т – 38, вечером – 38. Пульс 84-90 правильный. В зеве небольшая гиперемия, много свистящих хрипов, в старых туберкулезных очагах обычные хрипы. Даны банки Ol/ camphorae Digalen, Cardiazol 2x0,1». Как видно, отмечается ухудшение состояния больного в виде



**Рис.** Обложка истории болезни М. Горького кремлевской поликлиники [4]

**Fig.** The cover page of the case history of Maxim Gorky from Kremlin Polyclinic [4]

высокой температуры тела, признаков бронхиальной обструкции, что дало основание врачам диагностировать еще и бронхопневмонию и сделать новые назначения: банки, сердечные гликозиды (дигален) и камфора. Последняя станет с этого момента основным лекарственным препаратом, частота и дозировки которого будут предметом врачебных дискуссий у постели больного, а после смерти Горького станут фигурировать в качестве доказательств «неправильного лечения» пациента.

2 июня больного консультирует профессор Р. А. Лурия. Роман Альбертович Лурия – видный ученый терапевт, гастроэнтеролог. По инициативе Р. А. Лурия и при его активном участии в 1930 г. в Москве был создан Центральный институт усовершенствования врачей, первую терапевтическую кафедру которого он возглавлял в течение почти 15 лет, а также был проректором по научно-учебной работе института. В 1930-1932 гг. одновременно заведующий кафедрой терапии санитарно-гигиенического факультета 1-го Московского медицинского института. Вот заключение профессора Р. А. Лурия: «Грипп, сопровождающийся катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. В нижней доле левого легкого имеется небольшой очажок хрипов вокруг спорадически сокращенных бронхов без изменения характера дыхания и без изменения перкуторного звука. Одновременно с этим эмфизема легких, бронхоэктазия, астматическое состояние и резкие изменения в обоих легких, связанные со старым туберкулезным процессом. Описанное состояние заставляет опасаться возможного разрастания воспалительного процесса в легких. Терапия та же. Кислород и adrenalin. Клизма».

4 июня в лечебный процесс включается профессор Д. Д. Плетнев, которому лечение писателя обойдется дорого и через два года будет стоить жизни. Заключение Плетнева записывается в исто-

рии болезни основным врачом Горького Левиным: «Диагноз тот же (грипп, бронхопневмония на фоне старых туберкулезных изменений, эмфиземы легких, бронхоэктазии, миокардит). Положение очень серьезное. Терапия та же – с прибавлением *coffeini*, *strychnini* и глюкоза в вену».

Ну а теперь настало время внедриться в состав довольно авторитетного «горьковского консилиума» для получения сведений о течении последней болезни пролетарского писателя и обсуждения тактики ведения больного. По воспоминаниям О. Д. Чертковой, в лечении М. Горького принимало участие 17(!) врачей, среди которых наиболее известными в то время были Левин, Плетнев, Кончаловский, Ланг, Хорошко, Лурия, Сперанский, Боглицкий. Среди врачей почему-то не было доктора Н. Н. Бадмаева, фигуры малообсуждаемой горьковедями, хотя он лечил и сына Горького, Максима, и его жену, Надежду Алексеевну и, несомненно, консультировал самого писателя. Об этом может свидетельствовать письмо М. Горького Алексею Толстому, которому Горький предлагает переселиться в Горки и воспользоваться услугами доктора Бадмаева: «Если здоровье позволяет, перекатитесь сюда, в Горки... захватив с собою фунтов 16 Бадмаевских трав, Черткова [Черткова О. Д. – друг семьи Горького, фельдшерица, которая следила за здоровьем писателя] знает, как надо обращаться с ними, ох! – она очень хорошо знает это!». Однако поскольку по службной список врачей, которые были допущены к лечению буревестника революции, определялся соответствующими органами, Бадмаеву, вероятно, указали, что на это раз его присутствие у постели больного Горького будет излишним.

18 июня 1936 г. к специально отобранной команде эскулапов присоединится еще один специалист, чье заключение о качестве диагностики и лечения все врачи будут ожидать с тревогой и страхом. Этим специалистом станет известный патологоанатом, профессор и будущий академик медицины И. В. Давыдовский, производивший вскрытие умершего писателя прямо в его спальне, на письменном столе.

Все последующие записи в истории болезни отражают малейшие изменения в состоянии М. Горького и проводимые в связи с этим маневры в лечении – отмена одних и назначение других лечебных средств. Неуклонно отмечается прогрессирование патологического процесса, что проявлялось главным образом дыхательной недостаточностью, о выраженности которой можно судить на основании количества постоянно используемого кислорода. «9 июня. Ночь провел плохо, часто просыпаясь. Кислород, камфара... С утра – несколько спутанное сознание, сейчас – ясное. Состояние тяжелое...». Г. Ланг, Д. Плетнев, М. Кончаловский, Л. Левин.

«13 июня... Положение не меняется к лучшему, несмотря на огромное количество введения под кожу и внутримышечно сердечных средств... Пульс временами снижается до 90 и быстро опять учащается.

Сознание ясное. Около часу дня выразил желание видеть внучек, что было исполнено. Свидание не ухудшило положения...»

По записям в истории болезни и по воспоминаниям присутствовавших рядом с умирающим писателем, основным лекарственным средством при лечении Горького была камфара. Камфара, известная врачам уже более 2000 лет и ныне практически не используемая в клинической практике, во времена Горького – в 30-х годах прошлого столетия – считалась одним из препаратов, показанным больным с сердечной недостаточностью. Вот что писал об этом известный русский интернист Б. Е. Вотчал: «Камфара обладает положительным инотропным действием на сердце подобно эффекту раздражения усиливающего нерва И. П. Павлова. Это действие лучше всего проявляется не на изолированном здоровом сердце, а на сердце, подвергшемся интоксикации или переутомлению по аналогии с ситуациями, встречающимися у наших больных... это действие ведет к увеличению влияния на сердце катехоламинов: адреналина и норадреналина. Работоспособность сердца под влиянием камфоры повышается с одновременным увеличением затрат...» [5]. Не следует забывать и о стимулирующем действии камфары на дыхательный центр, с чем, возможно, и был связан столь впечатляющий эффект инъекций камфоры у М. Горького, страдавшего тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне развившейся пневмонии. Эту инъекцию сделала Олимпиада Черткова, вспомнив, что подобным же образом когда-то спасла Горького в Сорренто. Вот что об этом говорит сама О. Черткова: «Я пошла к Левину и сказала: «Разрешите мне вспрыснуть камфару 20 кубиков, раз все равно положение безнадежное». – Без их разрешения я боялась. Левин посоветовался с врачами, сказал: «делайте что хотите». Я вспрыснула ему камфару. Он открыл глаза и улыбнулся: «Чего это вы тут собрались? Хоронить меня собрались, что ли?»».

В то же время назначение камфары в больших дозах, как это практиковалось раньше у больных пневмониями, может сопровождаться судорогами. Возможно, с учетом подобного нежелательного эффекта некоторые из врачей, лечивших Горького (Сперанский), негативно относились к частым назначениям камфары больному писателю.

Позднее арестованный доктор Левин на вопрос прокурора Вышинского о дозировке лекарств, которые применялись Горькому, ответил: «В отношении Алексея Максимовича установка была такая: применять ряд средств, которые были в общем показаны, против которых не могло возникнуть никакого сомнения и подозрения, которые можно применять для усиления сердечной деятельности. К числу таких средств относились: камфара, кофеин, кардиозол, дигален. Эти средства для группы сердечных болезней мы имеем право применять. Но в отношении его эти средства применялись в

огромных дозировках. Так, например, он получил до 40 шприцев камфары».

П. П. Крючков вспоминал, что «впрыскивания были болезненны», и, хотя Горький «не жаловался», но иногда просил его «отпустить», «показывал на потолок и двери, как бы желая вырваться из комнаты». А однажды, когда врачи собирались сделать очередную инъекцию камфары при резком ухудшении состояния, этому воспротивился профессор М. П. Кончаловский, сказав, что «в таких случаях мы больных не мучаем понапрасну». Очевидно, он отдавал себе отчет о неизбежности фатального исхода, хотя и понимал, что ударная доза камфары способна на время улучшить состояние умиравшего Горького. Порой решение об инъекциях камфары принималось не столько врачами, сколько «вспомогательным персоналом» во главе с медсестрой Олимпиадой Чертковой.

Но история болезни М. Горького продолжает заполняться. Записи в ней появляются все чаще и становятся все тревожнее, а светлые промежутки в состоянии здоровья писателя регистрируются все реже и реже. «14 июня. 22 ч 30 мин. Последние часы самочувствие, несмотря на тахикардию, было удовлетворительным. Покушал немного цыпленка и куриные котлеты, несколько яиц, молоко, чай, пил нарзан».

«15 июня. 19 ч. Побрился с парикмахером. Кушал бульон, пил молоко, нарзан...»

«16 июня. 12 ч дня. Состояние очень резкой сердечной слабости. За последние два дня усилилось явление большого нервного возбуждения... Много говорит...». Подписи – прежние, будущих «врачей-отравителей».

17 июня состояние больного резко ухудшилось. «Около 9 ч утра обморочное состояние. Поднятая рука опускается плетью, ни на что не реагирует, ничего не говорит... Сопорное состояние. После большого количества кофеина, камфары, кардиароба, кислорода... выпил три четверти чашки молока. После относительно хорошо проведенной ночи сегодня в 6 ч 30 мин утра внезапно наступило кровохарканье... Одновременно с этим значительное расстройство дыхания, усиление цианоза и помрачение сознания. В 8 ч 30 мин – короткий обморок. В легких много отечных хрипов...»

И вот пришла последняя ночь. Началась агония. За окнами гремела гроза, хлестал ливень. Собрались все близкие. Доктора, жившие в эти дни в Горках, совещались внизу, в кабинете писателя, за круглым столом, хотя уже все было ясно. Поддерживали больного кислородом, за ночь было израсходовано триста (!) мешков. Контейнеры с кислородом передавали прямо с грузовика, по лестнице, в спальню. Так текла последняя струйка жизни писателя.

«18 июня. ...Провел очень тяжелую ночь... Очень возбужденное состояние, непрерывный бред, не пьет ничего, отказывается часто и от кислорода...»

11 ч. Глубокое коматозное состояние. Бред почти прекращается, двигательное возбуждение также несколько уменьшается. Клокочущее дыхание.

11 ч 05 мин. Пульс падает, считается с трудом. Коматозное состояние. Не реагирует на уколы. По-прежнему громкое трахеальное дыхание.

11 ч 10 мин. Пульс стал быстро исчезать... Пульс не прощупывается... Тоны сердца не выслушиваются. Дыхания нет (проба на зеркало). Смерть наступила при явлении паралича сердца и дыхания...»

На обороте этого последнего листка в истории болезни записан клинический диагноз:

«1. ...Легочный туберкулёз, каверны, бронхоэктазия, эмфизема легких, пневмосклероз, плевральное сращение.

2. Атеросклероз аорты и коронарных сосудов сердца, кардиосклероз.

3. Сердечная недостаточность.

4. Бронхопневмония.

5. Инфаркт легких (?).

6. Инфекционная нефрозия».

В конце диагноза стояли подписи четырех врачей: Г. Ланг, М. Кончаловский, Д. Плетнев, Л. Левин.

На этом формально-медицинская часть истории болезни М. Горького заканчивалась. Впереди предстояла медико-политическая вакханалия, разыгравшаяся вокруг смерти пролетарского писателя с трагическими последствиями для некоторых из лечивших его врачей и появляющимися на протяжении десятилетий, вплоть до наших дней отголосками о причине смерти М. Горького.

#### **Медицинское заключение о смерти А. М. Горького**

Алексей Максимович Горький заболел первого июня гриппом, осложнившимся в дальнейшем течении катаром верхних дыхательных путей и катаральным воспалением легких. Тяжелая инфекция, как об этом свидетельствовали повторные исследования крови, на почве хронического поражения сердца и сосудов и в особенности легких, в связи со старым (сорокалетней давности) туберкулезным процессом (каверны, расширение бронхов, эмфизема, астма, склероз легких) обусловили с первых же дней очень тяжелое течение болезни. Уже с третьего дня болезни начали выявляться симптомы ослабления сердечной деятельности и особенно резкие нарушения дыхания. Энергичнейшим применением всех средств, которые могли влиять на улучшение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, удалось продержаться деятельность сердца до утра 18 июня. В ночь на 18 июня Алексей Максимович впал в бессознательное состояние, с 10 ч утра деятельность сердца начала быстро падать и в 11 ч 10 мин последовала смерть, на 69-м году жизни, при явлениях паралича сердца и дыхания.

18 июня 1936 г. 12 ч 30 мин

Народный комиссар здравоохранения РСФСР Г. Каминский, начальник Лечсанупра Кремля И. Ходоровский, заслуженный деятель науки Г. Ланг, за-

служенный деятель науки Д. Плетнев, заслуженный деятель науки М. Кончаловский, заслуженный деятель науки А. Сперанский, доктор медицинских наук Л. Левин

Как видно, помимо наркома здравоохранения и начальника Лечсанупра Кремля, медицинское заключение было подписано практически теми же врачами, чьи подписи стояли после окончательного диагноза.

#### **Туберкулёз легких или...**

В первые часы после смерти было произведено вскрытие тела умершего писателя. Заключение к протоколу вскрытия тела Горького было следующим: «Смерть А. М. Горького последовала в связи с острым воспалительным процессом в нижней доле легкого, повлекшим за собой острое расширение и паралич сердца. Тяжелому течению и роковому исходу болезни весьма способствовали обширные хронические изменения обоих легких – бронхоэктазы (расширение бронхов), склероз, эмфизема, – а также полное заращение плевральных полостей и неподвижность грудной клетки вследствие окаменения реберных хрящей. Эти хронические изменения легких, плевр и грудной клетки создавали сами по себе еще до заболевания воспалением легких большие затруднения дыхательному акту, ставшие особенно тяжелыми и труднопереносимыми в условиях острой инфекции.

Вскрытие в присутствии всех семи лиц, подписавших заключение о смерти А. М. Горького (крупные медицинские чиновники, виднейшие доктора и ученые: нарком здравоохранения Каминский, начальник Лечсанупра Кремля Ходоровский, заслуженные деятели науки Ланг, Плетнев, Кончаловский, Сперанский и доктор медицинских наук Левин. – П. Б.), произвел профессор И. В. Давидовский». Ни слова о туберкулезе!?

Между тем обращает внимание воспоминание Д. Д. Плетнева: «Для нас, врачей, кто его хорошо знал, было ясно, что выдержать он уже не сможет, так как фактически он давно уже дышал только нижними долями своих легких. Верхние доли были настолько изменены прежним туберкулезным процессом, на почве которого развились рубцы и расширение бронхов (бронхоэктазы), что они уже не представляли из себя дыхательной поверхности, поэтому когда были захвачены воспалением нижние доли, то он уже не в состоянии был восполнять дефект необходимого воздуха. Во время болезни А. М. дышал непрерывно кислородом и до 100 подушек в день. Угас он без больших страданий в последние сутки, ибо его мозг уже был отравлен как инфекцией, так и угольной кислотой благодаря плохой вентиляции легких. Вскрытие до мелочей подтвердило, до мелочей, весь прижизненный диагноз». Плетневское описание свидетельствует с высокой вероятностью о наличии у

Горького фиброзно-кавернозного ТБ с развитием бронхоэктазов, которые и являлись постоянным источником обострений неспецифической легочной инфекции, почти по два обострения ежегодно за последние три года. Фактически речь шла о хроническом гнойном бронхите с бронхоэктазами, что И. В. Давыдовский обозначал как «неспецифическая легочная чахотка». Именно такое заключение сделал патологоанатом после вскрытия тела Горького, обозначив заболевание грануляционным бронхитом. Последнее обострение сопровождалось развитием пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточностью (100 кислородных подушек в день!). Таким образом, сопоставляя клинический и патолого-анатомический диагноз А. М. Горького, можно сделать заключение о расхождении клинического и патолого-анатомического диагнозов. Как же тогда объяснить утверждение Д. Д. Плетнева о том, что «вскрытие до мелочей подтвердило, до мелочей, весь прижизненный диагноз». Заметим, педалирование (дважды повторенное «до мелочей»). Последнее утверждение находится в противоречии с данными вскрытия. Возможно, что подобный комментарий Д. Д. Плетнева делался с целью обезопасить себя и других врачей от тех проблем, которые неизбежно возникли бы в связи с расхождением клинического и патолого-анатомического диагноза у столь высокопоставленного пациента. Насколько был велик страх советских врачей перед властью, особенно при лечении VIP-персон, можно убедиться по записи в его «Московском дневнике» французского писателя Ромена Роллана «До какой степени осторожными вынуждены быть советские врачи, я начинаю понимать, когда доктор Плетнев говорит мне: "К счастью, сегодняшние газеты пишут о вашем переутомлении. Это позволяет мне высказаться в том же смысле"».

### Дело врачей

Через два года после смерти Горького был организован процесс и сфабриковано печально знаменитое дело врачей, обвиненных в смерти М. Горького. Однако наказание оказалось избирательным и почему-то из всех докторов, которые лечили Горького перед смертью, пострадали только трое – Л. Г. Левин, Д. Д. Плетнев и А. И. Виноградов, умерший в тюрьме еще до суда. Почему же злая судьба постигла трех врачей из большой массы их в СССР? Попытаемся дать ответ на этот вопрос, по крайней мере в отношении Л. Г. Левина и Д. Д. Плетнева. О третьем враче – А. И. Виноградове – имеется мало информации. Известно лишь, что он был врачом санчасти ОГПУ, его хорошо знал П. П. Крючков и он привлекался к лечению М. Горького во время отпу-

ска постоянного врача писателя, доктора Левина, а также участвовал в лечении сына Горького Максима.

Л. Г. Левин, один из руководящих работников кремлевской больницы, был образованным специалистом, соавтором Д. Д. Плетнева в изданном ими руководстве по внутренним болезням для студентов и врачей, пользовавшемся популярностью в течение ряда лет. В «награду» за признание на следствии участия в «умерщвлении» А. М. Горького и его сына Левину было разрешено передавать из заключения короткие записки. В них он писал эзоповским языком об общих условиях пребывания в тюрьме, об инкриминируемом ему преступлении, в котором он был вынужден «сознаться» под угрозой расправы с семьей.

Что касается убедительности обвинения Д. Д. Плетнева, то при той популярности, которую он имел, организаторы большого процесса сочли, по-видимому, необходимой предварительную общественную дискредитацию его как человека, способного на аморальные поступки. С этой целью 8 июня 1937 г. «Правда» напечатала статью без подписи под заголовком «Профессор – насильник, садист». Речь шла о том, что 3 года назад во время осмотра гражданки Б., обратившейся к Плетневу после перенесенного тифа, тот якобы укусил ее за грудь, после чего у пациентки возник хронический мастит и она «лишилась трудоспособности, стала инвалидом в результате раны и тяжкого душевного потрясения». Газетная статья завершалась призывом к советским врачам вынести «свой суровый приговор преступнику», а прокурор СССР А. Я. Вышинский извещал страну о своем распоряжении следователю по важнейшим делам начать расследование «фактов», изложенных в статье «Профессор – насильник, садист». Если Л. Г. Левин был приговорен вместе с Г. Ягодой и П. П. Крючковым к высшей мере наказания, то приговор в отношении Д. Д. Плетнева звучал в следующей редакции: «Военная Коллегия Верховного Суда Союза ССР ПРИГОВОРИЛА: Плетнёва Дмитрия Дмитриевича, как не принимавшего непосредственно активного участия в умерщвлении т. А. М. Горького, хотя и содействовавшего этому преступлению, – к тюремному заключению на двадцать пять лет с поражением в политических правах на пять лет по отбытии тюремного заключения и с конфискацией лично ему принадлежащего имущества».

Так Советская власть своеобразно оценила врачебный труд известных клиницистов по лечению Горького. Ну а «Буревестник», как называли пролетарского писателя, остался жить в истории, литературе, драматургии и в памяти всех любящих книгу, как ее любил сам А. М. Горький.

**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. Архив Горького. МоГ-11-42-1.
2. Архив Горького. Т. 15. М. Горький и Р. Роллан. Переписка (1916-1936). - М. Наследие, 1995. - С. 325.
3. Берберова Н. Курсив мой // Вопросы литературы. - 1988. - № 9-11.
4. Вокруг смерти Горького. Документы, факты, версии. - М.: ИМЛИ РАН, 2001.
5. Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. - М., 1963.
6. Горький А. М. Собрание сочинений: В 30 т. - М., 1955. - Т. 30. - С. 246-247.
7. Горький А. М. Собрание сочинений: В 30 т. М., 1955. - Т. 30. - С. 430.
8. Летопись жизни и творчества А. М. Горького. - М., 1960. - Вып. 3. - С. 374.
9. Манухин И. И. С. Боткин, И. Мечников, М. Горький // Новый журнал. - 1967. - Кн. 86. - С. 139-158.
10. Сошин Г. Он лечил Горького. - Газета «Красный Север». - Изд. Вологда, 2 ноября 1972 г., с. 4.
11. Хьетсю Г. М. Горький. Судьба писателя. - М.: Наследие, 1997.

## REFERENCES

1. *Arkhiv Gorkogo*. [Gorky's archive]. MoG-11-42-1.
2. *Arkhiv Gorkogo*. T. 15. M. Gorky i R. Rollan. *Perepiska*. [Gorky's archive. Vol. 15. M. Gorky and R. Rolan. Letters]. Moscow, Naslediye Publ., 1995, pp. 325.
3. Berberova N. My italics. *Voprosy Literatury*, 1988, no. 9-11. (In Russ.)
4. *Vokrug smerti Gorkogo. Dokumenty, fakty, versii*. [About the death of Gorky. Documents, facts, versions]. Moscow, IMLI RAN Publ., 2001,
5. Votchal B.E. *Ocherki klinicheskoy farmakologii*. [Essays of clinical pharmacology]. Moscow, 1963.
6. Gorky A.M. *Sobraniye sochineniy. V 30 t.* [Collected writings. 30 volumes]. Moscow, 1955, vol. 30, pp. 246-247.
7. Gorky A.M. *Sobraniye sochineniy. V 30 t.* [Collected writings. 30 volumes]. Moscow, 1955, vol. 30, pp. 430.
8. *Letopis zhizni i tvorchestva A. M. Gorkogo*. [The chronicle of life and creativity of Maxim Gorky]. Moscow, 1960, Iss. 3, pp. 374.
9. Manukhin I.I. S. Botkin, I. Mechnikov, M. Gorky. *Novy Journal*, 1967, book 86, pp. 139-158. (In Russ.)
10. Soshin G. He managed Gorky. *Gazeta Krasny Sever*, Izd. Vologda Publ., November 2, 1972, p. 4. (In Russ.)
11. Khyetsyu G.M. *Gorkiy. Sudba pisatelya*. [Gorky. Writer's destiny]. Moscow, Naslediye Publ., 1997.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Дворецкий Леонид Иванович**

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова  
(Сеченовский университет),  
заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2.  
119992, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8.  
Тел.: 8 (499) 782-30-84.  
E-mail: dvoretski@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

**Leonid I. Dvoretzkiy**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University),  
Head of Hospital Therapy Department no. 2  
8, Rusakovskaya St., Moscow, 119992.  
Phone: +7 (499) 782-30-84.  
Email: dvoretski@mail.ru

Поступила 16.08.2018

Submitted as of 16.08.2018

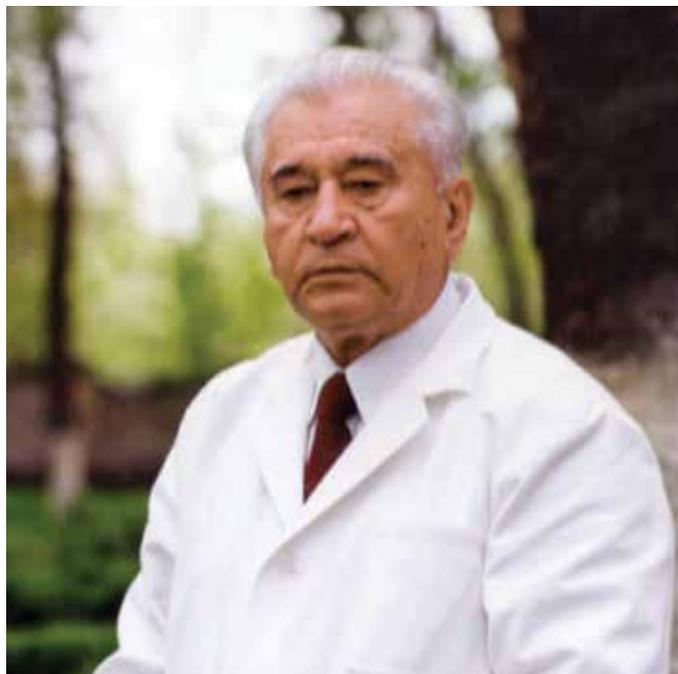
**Внимание!**

В статье Гельцера Б. И. и др. «Сравнительная оценка силы дыхательных мышц у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и с их сочетанием», опубликованной в журнале «Туберкулёз и болезни лёгких» №2/2019, была утеряна сноска: Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.



## К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ УБАЙДУЛЛАЕВА АБДУЛЛЫ МУХАРРАМОВИЧА

THE 85TH ANNIVERSARY OF ABDULLA M. UBAYDULLAEV



Убайдуллаев Абдулла Мухаррамович родился в 1934 г. в г. Ташкенте. Окончил Ташкентский государственный медицинский институт в 1958 г., прошел обучение в клинической ординатуре и аспирантуре (1958-1963 гг.) на кафедре терапии Ташкентского института усовершенствования врачей, где затем работал ассистентом и доцентом. В 1971-1973 гг. обучался в докторантуре НИИ кардиологии им. акад. А. Л. Мясникова в г. Москве.

В 1965 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1974 г. в г. Москве защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-биохимическое изучение атеросклероза при различных формах артериальной гипертонии».

В 1975-1986 гг. был деканом лечебного факультета, а затем проректором по лечебной работе ТашИУВ. В 1979 г. А. М. Убайдуллаеву было присвоено ученое звание профессора, в 2000 г. он избран академиком АН РУз.

Впервые кафедра пульмонологии была организована в январе 1978 г. в г. Ташкенте по инициативе профессора А. М. Убайдуллаева и была единственной кафедрой этого профиля в структуре институтов усовершенствования врачей и вузов в СССР.

С момента организации до 2014 г. профессор А. М. Убайдуллаев заведовал этой кафедрой, в настоящее время является профессором кафедры, которая теперь носит название «Кафедра пульмонологии и клинической аллергологии» ТашИУВ, и

ведущим научным сотрудником РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии им. Ш. Алимова МЗ РУз.

Основное направление научных исследований кафедры – изучение эпидемиологии хронических неспецифических заболеваний легких и сердца хлопкоробов, табаководов, овощеводов, оптимизация выявления и лечения хронических обструктивных болезней легких. Наиболее значимые научные результаты получены при разработке генетических аспектов бронхиальной астмы и эпидемиологии болезней органов дыхания. Сотрудники кафедры участвовали в подготовке соглашений по бронхиальной астме и хроническим болезням легких для Центральной Азии.

Сотрудники кафедры регулярно проходят стажировку и обучение за рубежом. Результаты их работ были доложены на международных конгрессах, конференциях и симпозиумах.

Убайдуллаев Абдулла Мухаррамович в 1986-2010 гг. возглавлял НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, является ведущим ученым пульмонологом и фтизиатром Узбекистана, известным в странах Центральной Азии, в России и в дальнем зарубежье. Под его руководством институт расширил рамки научной и практической деятельности, активно включился в разработку проблемы болезней органов дыхания, стал координационным центром науки и практики по проблеме пульмонологии.

Академик А. М. Убайдуллаев создал научную школу пульмонологов Узбекистана и сформировал новые направления – экологическая и гериатрическая пульмонология в Узбекистане. Разработал и внедрил организационную систему специализированной пульмонологической службы в Республике Узбекистан.

А. М. Убайдуллаев имеет более 700 опубликованных работ, в том числе 16 монографий и руководств, 200 журнальных статей, 30 методических пособий и рекомендаций, 7 изобретений. Монографии и руководства А. М. Убайдуллаева «Функциональная диагностика органов дыхания» (2000), «Бронхиальная астма» (2002) и «Нафас азолари касалликлари» (2004), «Сил касалликлари (туберкулез)» (2009), «Клиническая пульмонология» (2015) являются настольными книгами для практических врачей Узбекистана.

Под его руководством защищены 25 докторских и 39 кандидатских диссертаций по специальностям «пульмонология» и «фтизиатрия» и подготовлены более 50 клинических ординаторов по специальности «пульмонология».

Профессор А. М. Убайдуллаев является членом Европейского респираторного общества (Париж), Международного союза борьбы с туберкулезом и другими заболеваниями легких (Париж), вице-президентом Ассоциации пульмонологов Центральной Азии, председателем научного медицинского общества фтизиатров и пульмонологов Узбекистана, элект-президентом Евро-Азиатского респираторного общества, заслуженным работником

здравоохранения Узбекистана, «Лучшим врачом 2004 года», в 2005 г. избран почетным доктором Российской академии наук, в 2007 г. был награжден орденом «Буюк хизматлари учун» («За выдающиеся заслуги»).

Под руководством А. М. Убайдуллаева разработан ряд программных документов по туберкулезу и пульмонологии: Закон РУз «О защите населения от туберкулеза», Приказ МЗ РУз «О совершенствовании пульмонологической службы в Республике Узбекистан», «Региональная программа Ассоциации пульмонологов Центральной Азии по профилактике и уменьшению распространенности болезней органов дыхания в регионе на 1997-2000 гг.», Соглашение «Бронхиальная астма: стратегия диагностики, профилактики и лечения в регионе Центральной Азии»; «Государственная программа по профилактике и снижению заболеваемости туберкулезом в Узбекистане», «Программа по выявлению и лечению туберкулеза в экспериментальных территориях», приказы МЗ РУз по совершенствованию противотуберкулезной помощи.

В настоящее время А. М. Убайдуллаев совместно с зарубежными коллегами продолжает заниматься научными проектами, направленными на разработку генетических аспектов хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и молекулярной аллергологии.

*Сотрудники кафедры, коллеги и ученики поздравляют Абдуллу Мухаррамовича с юбилеем, желают здоровья и дальнейшей плодотворной профессиональной деятельности.*

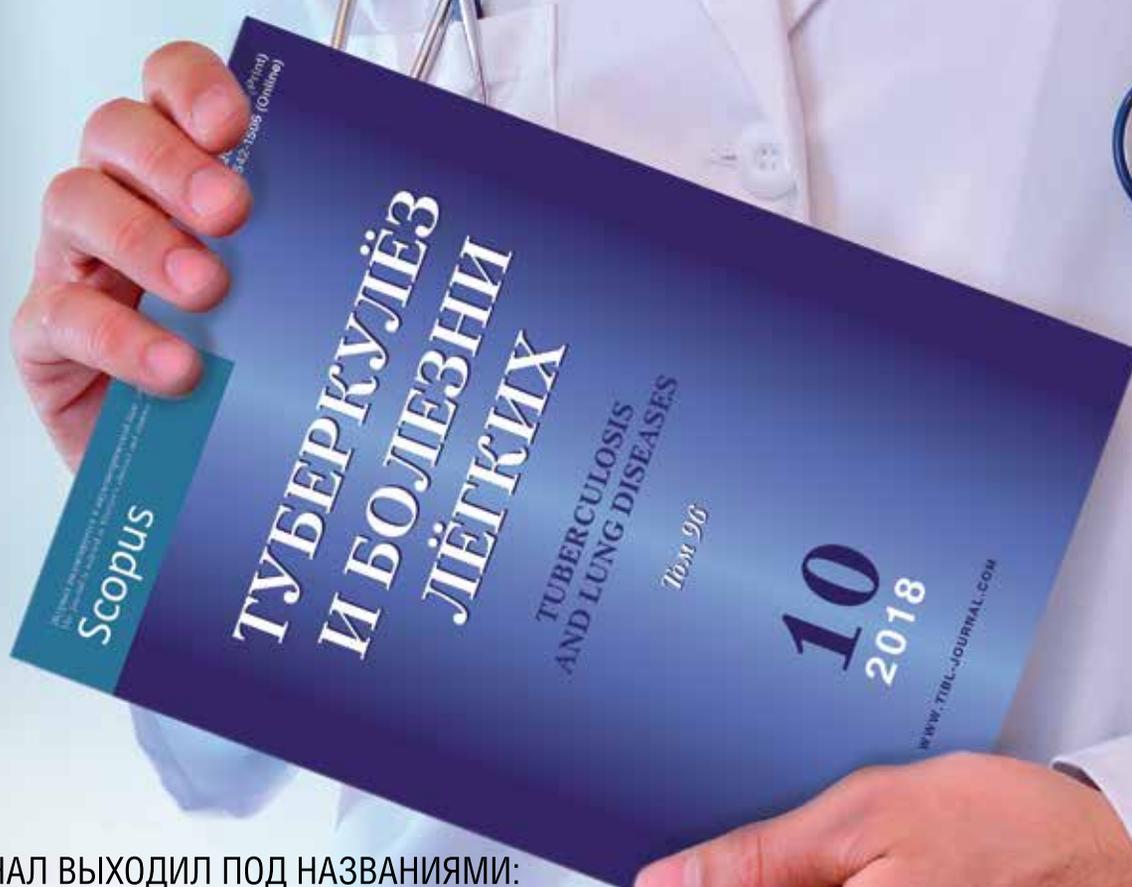
ЖУРНАЛ

# ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

[WWW.TIBL-JOURNAL.COM](http://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

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

www.tibl-journal.com

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

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

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

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

Научно-практический журнал  
«Туберкулез и болезни лёгких», Том 97, №3, 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](mailto:tbl2015@yandex.ru)**

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

Scientific Practical Journal  
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 97, no3, 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 Типография PARADIZ

**Editor-in-Chief**

Prof. I. A. VASILYEVA

**Executive Secretary**

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

**Science Editor**

Prof. I. V. Bogadelnikova

**Managing Editor**

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

**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](mailto: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.**

**Разрешен детям  
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ  
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
ТУБЕРКУЛЕЗА**

# Фтизопирам® Фтизопирам® В<sub>6</sub>



- ★ В 2 РАЗА УМЕНЬШАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМЫХ ТАБЛЕТОК В СУТКИ<sup>2,3,4</sup>
- ★ РАЗРЕШЕНЫ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ<sup>1</sup>
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА<sup>5</sup>
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ<sup>6</sup>
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: I И III РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.<sup>6</sup>

Информация для медицинских и фармацевтических работников.  
Перед назначением препаратов ознакомьтесь с инструкциями по применению.

РЕКЛАМА

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. ИНСТРУКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СООТВЕТСТВУЮЩИХ МНН, УТВЕРЖДЕННЫХ МЗ И СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Зувев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов // Главврач – 2005. – № 9. – С. 26-33.
3. Зувев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизоэтам В<sub>6</sub> и Фтизопирам В<sub>6</sub> при лечении впервые выявленных больных туберкулезом с выделением микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джуря П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике // Биомедицина – 2011. – № 3. – С. 141-148.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза // Фтизиатрия. Национальное руководство / под редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

ОАО «Акрихин» 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, улица Кирова, дом 29, тел.: +7 (495) 702 95 06.

- ⊗ 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



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