

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

7
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



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

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семехина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Качетков Я.А., Семехина 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
7
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 Эргешевич

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях
Марьяндышев А. О., Нулижская А. И., Химова Е. С., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Преснова С. Э., Курочкина Н. П., Сотников А. С., Лещева Н. А., Васильева И. А. 5

Лекарственная чувствительность и генотипическая принадлежность *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов легких больных туберкулезом
Белоусова Н. В., Умпелева Т. В., Еремеева Н. И., Голубева Л. А., Ботева Т. Ю., Вахрушева Д. В. 11

Хирургическая тактика при очаговых образованиях легкого в противотуберкулезном стационаре
Белов С. А., Григорюк А. А. 18

Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
Абдуллаев Р. Ю., Номиссарова О. Г., Чумакова Е. С., Одинец В. С., Эргешов А. Э. 21

Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* метиленовым синим *in vitro*
Бредихин Д. А., Нионов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И., Корбут А. И. 28

Факторы риска госпитальной летальности больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы
Востронкутов М. Е., Дюжева Е. В., Нузнецова А. В., Сенько О. В. 34

Применение аллерегена туберкулезного рекомбинантного в комплексном профилактическом обследовании на туберкулез постояльцев учреждений социального обслуживания с круглосуточным пребыванием
Шурыгин А. А., Перминова И. В., Ковтун А. А., Плотников В. П., Новикова Е. Г., Нудлай Д. А. 42

Неэффективность вакцины BCG для защиты от туберкулезной инфекции у мышей линии B10.M (H2^d) и иммунный ответ на антигены микобактерий
Коротецкая М. В., Байкузина П. Г., Апт А. С. 48

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза
Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Хитева А. Ю., Крушинская Е. А. 56

НЕКРОЛОГИ

Памяти профессора Инны Федоровны Копыловой. 61
Памяти профессора Виктора Васильевича Пунги. 63

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

7

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

ORIGINAL ARTICLES

- Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions
Maryandyshev A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Presnova S.E., Kurochkina N.P., Sotnikov A.S., Lescheva N.A., Vasilyeva I.A. 5
- Drug susceptibility and genotype affinity of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from surgical specimens of pulmonary tuberculosis patients
Belousova K.V., Umpeleva T.V., Ereemeeva N.I., Golubeva L.A., Boteva T.Yu., Vakhrusheva D.V. 11
- Surgical tactics for management of pulmonary nodules in a TB hospital
Belov S.A., Grigoryuk A.A. 18
- Hepatotoxic reactions during treatment of newly diagnosed patients with pulmonary multiple drug resistant tuberculosis
Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S., Ergeshov A.E. 21
- In vitro* photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by methylene blue
Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I., Korbut A.I. 28
- Risk factors of hospital mortality in patients with TB/HIV co-infection confined in the penitentiary system
Vostroknutov M.E., Dyuzheva E.V., Kuznetsova A.V., Senko O.V. 34
- Tuberculous recombinant allergen as a part of preventive examination for tuberculosis among patients of 24-hour social service institutions
Shurygin A.A., Perminova I.V., Kovtun A.A., Plotnikov V.P., Novikova E.G., Kudlay D.A. 42
- The ineffectiveness of BCG to protect against tuberculosis infection in mice of B10.M line (*H2^d*) and the immune response to mycobacterial antigens
Korotetskaya M.V., Baykuzina P.G., Apt A.S. 48

CLINICAL CASE

- Experience of using two courses of bedaquiline in the adolescent with extensive drug resistant fibrous cavernous tuberculosis
Panova L.V., Ovsyankina E.S., Khiteva A.Yu., Krushinskaya E.A. 56

OBITUARIES

- In memory of professor Inna F. Kopylova 61
 In memory of professor Victor V. Punga 63



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УКОРОЧЕННЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ, МУРМАНСКОЙ, БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТЯХ

А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ², А. И. КУЛИЖСКАЯ^{1,2}, Е. С. ХИМОВА^{1,2}, Д. В. ПЕРХИН¹, О. М. СВЕШНИКОВА¹, С. Э. ПРЕСНОВА³, Н. П. КУРОЧКИНА³, А. С. СОТНИКОВ⁴, Н. А. ЛЕЩЕВА⁴, И. А. ВАСИЛЬЕВА⁵

¹ТБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

³ТБУЗ МО «Мурманский противотуберкулезный диспансер», г. Мурманск, РФ

⁴ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород, РФ

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, РФ

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала новые рекомендации по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), в которых минимальный срок терапии составляет 9 мес. В Российской Федерации применить короткий режим 9-месячного лечения МЛУ-ТБ невозможно в связи с отсутствием регистрации клоfazемина.

Цель исследования: сравнение эффективности укороченного до 12 мес. режима лечения МЛУ-ТБ и стандартного режима лечения длительностью 18-24 мес., рекомендованного Российским обществом фтизиатров (РОФ).

Материалы и методы. Исследование включает 180 случаев МЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2015 г., и 179 случаев МЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2016 г., получавших лечение длительностью 18-24 и 12 мес. соответственно. В режимы химиотерапии включались противотуберкулезные препараты, рекомендованные РОФ. При 12-месячном курсе лечения инъекционный препарат применялся в течение 4 мес. и отменялся после получения отрицательного результата мокроты на микобактерии туберкулеза культуральным методом.

Результаты исследования. Эффективность лечения при укороченных режимах химиотерапии достигла 81% и статистически значимо не отличалась от результатов 18-24-месячного курса лечения. Зарегистрировано снижение частоты случаев прерванного лечения до 9,5% при укороченных режимах с 13,3% при стандартных. Статистически значимых изменений в результатах лечениях обеих когорт больных МЛУ-ТБ не зарегистрировано. Рецидив заболевания зарегистрирован у 6 больных МЛУ-ТБ из когорты стандартный режим лечения.

Ключевые слова: легочный туберкулез, МЛУ-ТБ, укороченные режимы химиотерапии туберкулеза

Для цитирования: Марьяндышев А. О., Кулижская А. И., Химова Е. С., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Преснова С. Э., Курочкина Н. П., Сотников А. С., Лещева Н. А., Васильева И. А. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 5-10. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>

SHORT COURSE TREATMENT REGIMENS FOR MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN ARKHANGELSK, MURMANSK AND BELGOROD REGIONS

A. O. MARYANDYSHEV², A. I. KULIZHSKAYA^{1,2}, E. S. KHIMOVA^{1,2}, D. V. PERKHIN¹, O. M. SVESHNIKOVA¹, S. E. PRESNOVA³, N. P. KUROCHKINA³, A. S. SOTNIKOV⁴, N. A. LESCHEVA⁴, I. A. VASILYEVA⁵

¹Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

³Murmansk TB Dispensary, Murmansk, Russia

⁴TB Dispensary, Belgorod, Russia

⁵National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

In 2016, World Health Organization published new guidelines for the treatment of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB), which stated that minimum duration of treatment was 9 months. In the Russian Federation, it is impossible to use short course 9-month treatment for MDR-TB since clofazimine is not registered in this country.

The objective of the study: to compare efficacy of short course 9-month treatment of MDR-TB and the standard treatment regimen lasting 18-24 months recommended by the Russian Society of Phthisiologists (ROF).

Subjects and methods. 180 MDR TB cases notified in 2015, and 179 MDR TB cases notified in 2016 were enrolled into the trial and treated for 18-24 and 12 months, respectively. Chemotherapy regimens included anti-tuberculosis drugs recommended by the ROF. With a 12-month course of treatment, an injectable drug was used for 4 months and discontinued after culture conversion.

Results. The efficacy of the short course chemotherapy reached 81% and was not statistically significantly different from the results of the 18-24-month course of treatment. In the patients treated with short course chemotherapy, treatment interruption made 9.5% versus 13.3% in those treated with standard treatment. There were no statistically significant changes in treatment outcomes of both cohorts of MDR-TB patients. Relapses were registered in 6 MDR TB patients from the cohort treated by the standard regimen.

Key words: pulmonary tuberculosis, MDR TB, short course tuberculosis chemotherapy

For citations: Maryandyshev A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Presnova S.E., Kurochkina N.P., Sotnikov A.S., Lescheva N.A., Vasilyeva I.A. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 5-10. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>

Показатель эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в мире в 2017 г. остается низким, составляя 55% среди новых случаев [6], что обусловлено значительной долей пациентов, прервавших лечение вследствие длительной по времени терапии и возникновения побочных эффектов лекарственных препаратов.

Российские Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2015 г.) устанавливают общую длительность химиотерапии МЛУ-ТБ – 18-24 мес. [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. опубликовала новые рекомендации по лечению МЛУ-ТБ, в которых минимальный срок терапии составляет 9 мес. Один из первых масштабных проектов по применению коротких схем осуществлен в Бангладеш. Длительность интенсивной фазы лечения больных МЛУ-ТБ составляла 4 мес. (продлевалась на срок максимум до 6 мес. до негативации данных бактериоскопии мокроты), а длительность фазы продолжения – 5 мес. Уровень успешного лечения в когорте из 206 пациентов, включенных в 2005-2007 гг., был 87,9% [11], а уровень успешного лечения в расширенной когорте из 515 пациентов с МЛУ-ТБ, ранее не получавших препаратов второго ряда, составил 84,4% [4]. Более короткие режимы лечения МЛУ-ТБ в дальнейшем апробированы в Камеруне и Нигере (с небольшой модификацией Бангладеш-схемы). Из 150 пациентов, включенных в 2008-2011 гг. в Камеруне, показатель излечения составил 88% [7], из 65 пациентов, включенных в 2008-2010 гг. в Нигере, – 58 (89,2%) [9]. В 2014 г. опубликован протокол первого мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования STREAM по лечению МЛУ-ТБ [8]. На первом этапе этого исследования проводилось сравнение классического режима, рекомендованного ВОЗ в клинических рекомендациях 2011 г. (20-24-месячный режим), и укороченной до 9 мес. схемы (2016 г.). Окончательные результаты показали, что 9-месячный режим оказался очень близким по эффективности с классическим 2-годичным режимом (78,1 и 80,6% соответственно) [10].

В Российской Федерации применить короткий режим 9-месячного лечения МЛУ-ТБ невозможно в связи с отсутствием регистрации в стране клофаземина. Кроме того, использовать режимы химиотерапии с изониазидом (в дозе 0,6 г), пиперазидом, этамбутолом кажется нецелесообразным в связи с высокой долей мутаций в *KatG*-гене МБТ, устойчивости к этамбутолу (64%), пиперазиду (58%) [5].

Проведенное исследование в Архангельской области по результатам лечения всей когорты больных МЛУ-ТБ в 2005-2009 гг. показало: если больные получают более 300 доз противотуберкулезных препаратов и затем прерывают лечение, то эффективность лечения не отличается от результатов лечения больных МЛУ-ТБ, которые закончили лечение в течение 18-24 мес., приняв более 600 доз противотуберкулезных препаратов. Количество зарегистрированных рецидивов в течение 5 лет также не имело статистической разницы [1]. Данное исследование и все вышеперечисленные преимущества использования укороченного режима лечения МЛУ-ТБ привели к организации научно-исследовательского проекта Российского общества фтизиатров «Укороченные режимы химиотерапии МЛУ-ТБ в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях».

Цель: сравнить эффективность укороченных до 12 мес. режимов лечения МЛУ-ТБ со стандартным режимом лечения длительностью 18-24 мес., рекомендованным Федеральными клиническими рекомендациями.

Материалы и методы

Дизайн исследования: двунаправленное многоцентровое когортное исследование. Исследование проводилось на территории трех регионов России: в Архангельской, Мурманской и Белгородской областях и включало случаи МЛУ-ТБ, зарегистрированные в 2015 г., получавшие лечение по стандартному режиму химиотерапии (18-24 мес.), и зарегистрированные в 2016 г., получавшие лечение укороченным курсом (12 мес.).

В исследование включено 108 и 95 больных МЛУ-ТБ в Архангельской области, 28 и 43 – в Мурманской области и методом случайной выборки включено по 44 больных в Белгородской области, начавших лечение в 2015 и 2016 г. соответственно. В Архангельской и Мурманской областях была включена вся когорта зарегистрированных больных МЛУ-ТБ, в Белгородской области 57% в 2015 г. и 66% в 2016 г. больных МЛУ-ТБ включены в исследование. Все пациенты имели тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам первого и второго рядов. Критериями включения служили: случаи лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (устойчивость к изониазиду и рифампицину), подтвержденной молекулярно-генетическими методами (GeneXpert, GenoType MTBDRplus, GenoType MTBDRsl или ТБ-биочип-1, ТБ-биочип-2) или посевом на жидкой питательной среде (Bactec MGIT) и наличием ТЛЧ к препаратам второго ряда: офлоксацину, канамицину, амикацину

и капреомицину. Пациенты с дополнительной лекарственной устойчивостью (офлоксацину, к одному инъекционному препарату и более) исключены из исследования (табл. 1).

Таблица 1. Полная когорта регистрации больных МЛУ-ТБ в Архангельской и Мурманской областях, включая случайную выборку больных МЛУ-ТБ Белгородской области и общее число больных МЛУ-ТБ, включенных в исследование

Table 1. A complete cohort of notified MDR TB patients in Arkhangelsk and Murmansk Regions, including a random sample of MDR TB patients in Belgorod Region and the total number of MDR TB patients enrolled in the trial

Показатели	2015 г.	2016 г.
Число зарегистрированных пациентов с МЛУ-ТБ легких, всего	303	273
Из них начали лечение	237	245
Широкая лекарственная устойчивость (устойчивость к офлоксацину и минимум одному инъекционному препарату)	23	26
Преширокая лекарственная устойчивость (устойчивость к офлоксацину или к двум и более инъекционным препаратам)	30	33
Нет данных ТЛЧ (МЛУ по контакту)	4	4
Гетерорезистентность МБТ к рифампицину методом GenoType MTBDRplus	0	3
Итого число больных МЛУ-ТБ без дополнительной лекарственной устойчивости, которые включены в исследование	180	179
Из них выявлена устойчивость к этамбутолу	127	112

Все пациенты, включенные в исследование, по действующему на территориях порядку оказания противотуберкулезной помощи госпитализировались в противотуберкулезный стационар для введения противотуберкулезных препаратов в схему лечения и контроля переносимости. Минимальный срок нахождения пациентов в стационаре составлял 14 дней (при отсутствии бактериовыделения, подтвержденном методом микроскопии мокроты). При наличии положительных результатов микроскопии мокроты пациент изолировался в стационарном отделении до негативации микроскопии мокроты. Прием противотуберкулезных препаратов как на стационарном, так и на амбулаторном этапах проводился строго под контролем медицинского персонала с регистрацией в «Медицинской карте лечения больного туберкулезом» № 01-ТБ/у.

В Архангельской области данные о случаях туберкулеза, проведенных исследованиях, ТЛЧ, лечении и его результатах получены из персонифицированного электронного регистра больных туберкулезом inIT-MED. В Белгородской и Мурманской областях данные получены из «Журнала регистрации больных туберкулезом» (форма № 03-ТБ/у), «Медицинских карт лечения больных туберкулезом» (№ 01-ТБ/у), отчетных форм «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом» (форма № 7-ТБ), «Сведения о резуль-

татах интенсивной фазы лечения (микроскопии мокроты)» (форма № 10-ТБ). Используемые данные о регистрации больных туберкулезом на исследуемых территориях полностью совпадают с данными Федерального регистра больных туберкулезом.

Общая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 2. Различия в демографических и клинических характеристиках обеих когорт являются статистически незначимыми, что позволило полноценно провести сравнение по результатам лечения.

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики исследуемых когорт больных МЛУ-ТБ

Table 2. Demographic and clinical characteristics of MDR TB patients cohorts

Показатели	2015 г.	2016 г.	Уровень статистической значимости
Возраст Медиана	39,5 [32,25-50,75]	41 [32,0-47,25]	$p = 0,53$
Пол Мужчины Женщины	135 (75%) 45 (25%)	148 (81,3%) 34 (18,7%)	$p = 0,15$
Группы больных Впервые выявленные Рецидив После неэффективного лечения После прерванного лечения	125 (69,4%) 17 (9,4%) 7 (3,9%) 31 (17,2%)	136 (74,7%) 12 (6,6%) 3 (1,6%) 22 (12,1%)	$p = 0,09$
Результат бактериоскопии мокроты до начала лечения Положительный Отрицательный	125 (69,4%) 55 (30,6%)	105 (57,7%) 77 (42,3%)	$p = 0,20$
Посев мокроты до начала лечения Положительный Отрицательный	158 (87,8%) 22 (12,2%)	155 (85,2%) 27 (14,8%)	$p = 0,47$
ВИЧ-статус Положительный Отрицательный	9 (5,0%) 171 (95%)	12 (6,6%) 170 (93,4%)	$p = 0,52$

В режимах укороченной химиотерапии МЛУ-ТБ в интенсивную фазу лечения включались пирозинамид, канамицин/капреомицин, левофлоксацин/моксифлоксацин, протионамид, циклосерин (этамбутол, при условии сохранения лекарственной чувствительности к этамбутолу, подтвержденного методами GenoType MTBDRsl и/или Bactec MGIT). Фаза продолжения лечения проводилась с включением пирозинамида, левофлоксацина/моксифлоксацина, протионамида, циклосерина (этамбутола). Устойчивость к этамбутолу диагностирована у 239 (66,6%) больных, включенных в исследование.

По протоколу исследования укороченных курсов химиотерапии интенсивная фаза лечения длилась не менее 4 мес., но могла продлеваться в случае сохранения бактериовыделения, подтвержденного методом микроскопии или посева. Необходимым условием перевода пациентов на фазу продолжения и отмены инъекционного препарата являлось

наличие минимум одного отрицательного посева (на жидких питательных средах Bactec MGIT или среде Левенштейна – Йенсена).

Анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ SPSS ver13. Для сравнения средних величин использован критерий Манна – Уитни, качественных величин – Хи-квадрат Пирсона.

На данное исследование получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» от 30 марта 2016 г. № 02/03-16.

Результаты исследования

По данным Центра мониторинга и противодействия распространению туберкулеза, эффективность лечения больных МЛУ-ТБ в Российской Федерации составляет 53,5%, что соответствует уровню общемирового показателя [3]. В нашем исследовании эффективность лечения больных МЛУ-ТБ за 2015 г. достигла уровня 71,7% при назначении стандартного режима химиотерапии длительностью 18-24 мес.

Укороченный режим лечения МЛУ-ТБ больных длительностью 12 мес. показал высокий уровень эффективности, достигнув 81%, хотя и не имел статистически значимой разницы в эффективности лечения в сравнении со стандартным длительным режимом. Исходы лечения больных МЛУ-ТБ в когортах 2015 и 2016 г. представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты лечения МЛУ-ТБ в когортах 2015 и 2016 г.

Table 3. MDR TB treatment outcomes in the cohorts in 2015 and 2016

Показатели	2015 г.	2016 г.	Уровень статистической значимости
Эффективный курс химиотерапии	129 (71,7%)	145 (81%)	$p = 0,37$
Неэффективный курс химиотерапии	10 (5,6%)	8 (4,5%)	$p = 0,64$
Умерло от туберкулеза	8 (4,4%)	4 (2,2%)	$p = 0,24$
Умерло от других заболеваний	7 (3,9%)	5 (2,8%)	$p = 0,56$
Прерван курс лечения	24 (13,3%)	17 (9,5%)	$p = 0,25$
Выбыло	2 (1,1%)	0	
Рецидив заболевания	6 (4,7%)	0	

На данное время рецидив заболевания зарегистрирован у 6 (4,7%) больных из когорты 2015 г. после регистрации результата «эффективный курс химиотерапии» и перевода в III группу диспансерного учета. Из 24 пациентов когорты 2015 г., прервавших лечение, у 5 (20,8%) возобновлен курс химиотерапии в связи с вновь выявленной активностью туберкулезного процесса. У пациентов, получивших укороченный режим лечения, рецидивы

не зарегистрированы за период с конца 2017 г. по июнь 2019 г. У 17 больных когорты 2016 г. после прерванного курса лечения признаков активного туберкулеза легких не зарегистрировано и курс лечения не повторялся.

При снижении общего срока лечения (когорта 2016 г.) показатель прерванного лечения снизился до 9,5 с 13,3% (когорта 2015 г.), но статистически значимой разницы не получено. Длительность интенсивной фазы лечения в когорте 2016 г. по сравнению с когортой 2015 г. сократилась в среднем на 2 мес., в то время как общий срок лечения сократился в среднем на 5 мес. Средний срок интенсивной фазы более 4 мес. (когорта 2016 г.) обусловлен длительным ожиданием результата посева на МБТ на плотных питательных средах для решения вопроса о переводе пациента на фазу продолжения лечения. Средние сроки лечения пациентов МЛУ-ТБ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Средние сроки пребывания больных МЛУ-ТБ когорты 2015 и 2016 гг. в фазе интенсивного лечения

Table 4. The average duration of the intensive phase of treatment of MDR TB cohorts in 2015 and 2016

Параметры	2015 г.	2016 г.
Интенсивная фаза лечения	7,2 мес. (5,5-9,1)	5,0 мес. (4,2-6,2)
Фаза продолжения	8,8 мес. (3,2-15,5)	7,4 мес. (5,9-9,0)
Общая продолжительность лечения	17,4 мес. (12,2-24,0)	12,3 мес. (12,0-14,6)

Положительной стороной данного исследования является включение полных когорт больных МЛУ-ТБ Мурманской и Архангельской областей и включение более 50% больных в когорту Белгородской области методом случайной выборки. Стоит также отметить, что сокращение длительности химиотерапии дало не только положительный медицинский и клинический, но и экономический эффект. Значительно сократился расход противотуберкулезных препаратов, что в условиях дефицита бюджета позволило перенаправить финансовые ресурсы на закупку препаратов для полноценного формирования режимов лечения туберкулеза с широкой и преширокой лекарственной устойчивостью.

Выводы

1. Эффективность лечения с применением укороченных 12-месячных режимов химиотерапии достигла 81% и соответствовала эффективности лечения при использовании стандартных 18-24-месячных режимов лечения больных МЛУ-ТБ.
2. При использовании укороченных режимов зарегистрирована тенденция снижения случаев прерванного лечения до 9,5% по сравнению с 13,3% при стандартных режимах (статистически значимая разница не достигнута).

3. Рецидивы заболевания зарегистрированы по июнь 2019 г. только у больных из когорты 2015 г., получавших стандартный режим лечения, и не зарегистрированы у больных из когорты 2016 г., получивших укороченный режим.

Таким образом, укороченные режимы лечения показали высокую эффективность и могут быть рассмотрены для использования при лечении больных МЛУ-ТБ в Российской Федерации.

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. Гайда А. И., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 12. - С. 47-54.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, третье издание. - Российское общество фтизиатров, 2015. - 68 с.
3. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2017 г. Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ: [Электронный ресурс]. М., URL: <https://www.medunet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza#h2-poslednie-dannye>.
4. Aung K. J. M., Van Deun A., Declercq E. et al. Successful "9-month Bangladesh regimen" for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients // *Int. J. Tub. Lung Dis.* - 2014. - № 18. - P. 1188-1194.
5. Balabanova Y., Fiebig L., Ignatyeva O. et al. Multidrug-resistant TB in Eastern region of the EU: is the shorter regimen an exception or a rule? // *Thorax.* - 2017. - Vol. 72. - P. 850-852.
6. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018; 277.
7. Kuaban C. et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon // *Int. J. Tub. Lung Dis.* - Vol. 19, № 5. - P. 517-524.
8. Nunn A. J., Rusen I. D., Van Deun A., Torrea G., Phillips P. P., Chiang C. Y., Squire S. B., Madan J., Meredith S. K. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* - 2014. - Vol. 15. - P. 353.
9. Piubello A., Harouna S. H., Souleymane M. B., Boukary I., Morou S., Daouda M., Hanki Y., Van Deun A. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses // *Int. J. Tub. Lung Dis.* - 2014. - Vol. 18, № 10. - P. 1188-1194.
10. Riya Moodley, Thomas R. Godec on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials // *Eur. Respir. Review.* - 2016. - Vol. 25. - P. 29-35.
11. Van Deun A., Kya Jai Maug A., Halim M. A., Kumar Das P., RanjanSarker M., Daru P. et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2010. - Vol. 182. - P. 684-692.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер»,
163002, г. Архангельск, Новгородский просп., д. 28.

Перхин Дмитрий Валентинович

главный врач.

E-mail: tub29@rambler.ru

Свешникова Оксана Михайловна

заместитель главного врача по медицинской части.

E-mail: tub29zam@mail.ru

REFERENCES

1. Gayda A.I., Nikishova E.I., Maryandyshv A.O. Postponed treatment outcomes of patients with multiple drug resistant tuberculosis who interrupted the course of treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 47-54. (In Russ.)
2. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya, tretye izdaniye.* [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance. 3rd Edition]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., 68 p.
3. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossiyskoy Federatsii v 2017 g.* [Epidemic tuberculosis situation in the Russian Federation in 2017]. Federalny Tsent Monitoringa Protivodeystviya Rasprostraneniya Tuberkuleza v RF Publ., (Epub.), Moscow, Available: <https://www.medunet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza#h2-poslednie-dannye>.
4. Aung K.J.M., Van Deun A., Declercq E. et al. Successful "9-month Bangladesh regimen" for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2014, no. 18, pp. 1188-1194.
5. Balabanova Y., Fiebig L., Ignatyeva O. et al. Multidrug-resistant TB in Eastern region of the EU: is the shorter regimen an exception or a rule? *Thorax*, 2017, vol. 72, pp. 850-852.
6. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018; 277.
7. Kuaban C. et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, vol. 19, no. 5, pp. 517-524.
8. Nunn A.J., Rusen I.D., Van Deun A., Torrea G., Phillips P.P., Chiang C.Y., Squire S.B., Madan J., Meredith S.K. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, vol. 15, pp. 353.
9. Piubello A., Harouna S.H., Souleymane M.B., Boukary I., Morou S., Daouda M., Hanki Y., Van Deun A. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 10, pp. 1188-1194.
10. Riya Moodley, Thomas R. Godec on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur. Respir. Review*, 2016, vol. 25, pp. 29-35.
11. Van Deun A., Kya Jai Maug A., Halim M.A., Kumar Das P., RanjanSarker M., Daru P. et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, pp. 684-692.

FOR CORRESPONDENCE:

Arkhangelsk Clinical TB Dispensary,
28, Novgorodsky Ave.,
Arkhangelsk, 163002

Dmitriy V. Perkhin

Chief Doctor.

Email: tub29@rambler.ru

Oksana M. Sveshnikova

Deputy Head Doctor for Medical Activities.

Email: tub29zam@mail.ru

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,
163000, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51.

Марьяндышев Андрей Олегович

доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: maryandyshov@mail.ru

Кулижская Анастасия Игоревна

аспирант кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: a_lamova@hotmail.com

Химова Елена Сергеевна

ординатор кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

ГБУЗ МО «Мурманский областной противотуберкулезный диспансер»,
183038, г. Мурманск, ул. Челюскинцев, д. 39.

Преснова Светлана Эдуардовна

главный врач.
E-mail: moptd@mail.ru

Курочкина Наталья Павловна

заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: moptd@mail.ru

ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер»,
308000, г. Белгород, Волчанская ул., д. 294.

Сотников Александр Семенович

доктор медицинских наук, главный врач.
E-mail: optd_bel@mail.ru

Лещева Наталья Антоновна

заместитель главного врача по клинико-экспертной работе.
E-mail: e-mail: optd_bel@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»,
доктор медицинских наук, директор, главный внештатный специалист-фтизиатр МЗ РФ.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
E-mail: glav_ftiziatr@mail.ru

Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000

Andrey O. Maryandyshov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthysiology Department.
Email: maryandyshov@mail.ru

Anastasiya I. Kulizhskaya

Post Graduate Student of Phthysiology Department.
Email: a_lamova@hotmail.com

Elena S. Khimova

Resident of Phthysiology Department.
Email: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

Murmansk Regional TB Dispensary,
39, Chelyuskintsev St.,
Murmansk, 183038

Svetlana E. Presnova

Head Physician.
Email: moptd@mail.ru

Natalia P. Kurochkina

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Email: moptd@mail.ru

TB Dispensary,
294, Volchanskaya St., Belgorod, 308000

Aleksandr S. Sotnikov

Doctor of Medical Sciences, Head Doctor.
Email: optd_bel@mail.ru

Natalia A. Lescheva

Deputy Head Doctor for Clinical and Expert Activities.
Email: Email: optd_bel@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

National Medical Research Center of Phthysiology and Infectious Diseases
Doctor of Medical Sciences, Director,
Chief TB Expert of the Russian Ministry of Health.
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Email: glav_ftiziatr@mail.ru

Поступила 11.02.2019

Submitted as of 11.02.2019



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РЕЗЕКТАТОВ ЛЕГКИХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

К. В. БЕЛОУСОВА, Т. В. УМПЕЛЕВА, Н. И. ЕРЕМЕЕВА, Л. А. ГОЛУБЕВА, Т. Ю. БОТЕВА, Д. В. ВАХРУШЕВА

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

Цель исследования: изучить спектр лекарственной устойчивости и генотип микобактерий туберкулеза, полученных из резецированных участков легких больных туберкулезом.

Материалы и методы. Проведено бактериологическое исследование операционного материала от 287 пациентов, оперированных по поводу туберкулеза. Молекулярно-генетическими методами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью обнаружены у 66,7% пациентов. Для 42 образцов выполнено сопоставление с результатами культурального исследования и показан высокий процент совпадения для изониазида (90,9%), рифампицина (89,3%) и фторхинолонов (81,2%). Установлено, что большинство образцов (80,8%) принадлежали к генетической группе Beijing.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, лекарственная устойчивость, операционный материал легкого, бактериологическая диагностика, биочип-диагностика, «ТБ-ТЕСТ»

Для цитирования: Белоусова К. В., Умпелева Т. В., Еремеева Н. И., Голубева Л. А., Ботева Т. Ю., Вахрушева Д. В. Лекарственная чувствительность и генотипическая принадлежность *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов легких больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 11-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-11-17>

DRUG SUSCEPTIBILITY AND GENOTYPE AFFINITY OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ISOLATED FROM SURGICAL SPECIMENS OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

K. V. BELOUSOVA, T. V. UMPELEVA, N. I. EREMEEVA, L. A. GOLUBEVA, T. YU. BOTEVA, D. V. VAKHRUSHEVA

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

The objective of the study: to investigate the spectrum of drug resistance and genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from lung surgical specimens of tuberculosis patients.

Subjects and methods. Bacteriological testing of surgical specimens of 287 patients operated due to tuberculosis was performed. Molecular genetic tests detected *Mycobacterium tuberculosis* with multiple drug resistance in 66.7% of patients. Test results of 42 samples were compared with culture results and a high level of coincidence was observed for isoniazid (90.9%), rifampicin (89.3%) and fluorquinolones (81.2%). It was found out that the majority of samples (80.8%) belonged to Beijing family.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, drug susceptibility, lung surgical specimens, bacteriological diagnostics, biochip diagnostics, TB TEST

For citations: Belousova K.V., Umpeleva T.V., Eremeeva N.I., Golubeva L.A., Boteva T.Yu., Vakhrusheva D.V. Drug susceptibility and genotype affinity of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from surgical specimens of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 11-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-11-17>

После операций резекционного типа по поводу туберкулеза частота обострений и рецидивов варьирует, по данным различных авторов, от 5,7 до 40,0% [3, 5, 7]. При этом включение в комплекс лечения больных туберкулезом легких хирургического этапа позволяет повысить эффективность лечения до 92,8% [4, 10, 11].

У значительного числа пациентов на этапах терапевтического лечения получить сведения о лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) невозможно в силу олигобактериальности или отсутствия бактериовыделения и, как следствие этого, пациентам назначаются режимы химиотерапии без достоверной информации о лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ [1, 2]. Если пациент направляется на хирургический этап лечения,

то появляется возможность выделить возбудитель из резекционного материала и изучить его свойства. Полученные данные позволяют назначить в послеоперационном периоде режим химиотерапии, полностью соответствующий ЛЧ возбудителя, а также провести коррекцию данных о распространенности возбудителя с разной ЛУ для более обоснованного планирования закупок ПТП.

В сложившейся ситуации особенно актуальным является применение ускоренных методов выявления возбудителя туберкулеза из операционного материала и определения спектра его устойчивости к максимальному количеству ПТП.

Цель исследования: изучить спектр лекарственной устойчивости и генотип МБТ, полученных из резецированных участков легких больных туберкулезом.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное бактериологическое исследование резецированных участков легких 287 пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких в клинике УНИИФ в 2017-2018 гг.

Нефиксированный резецированный материал в течение 1 ч после операции в стерильных условиях подвергали первичному исследованию. При этом из наиболее крупной туберкулемы или каверны (из их капсулы или стенки, а при наличии распада – из зоны распада) вырезали кусочки для культуральных и молекулярно-генетических исследований.

Микробиологическое исследование проводили согласно приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. [9] и Федеральным клиническим рекомендациям по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [13].

Оно включало люминесцентную микроскопию и посев осадка гомогенизированного и деконтаминированного фрагмента операционного материала на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена («Himedia Laboratories», Индия) и жидкую питательную среду для культивирования в системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США).

Изучение ЛЧ выросших культур проводили методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена («Himedia Laboratories», Индия). Культуры *M. tuberculosis* классифицировали по ЛЧ к основным ПТП в соответствии с [9] (концентрация изониазида (H) – 1 и 10 мкг/мл, рифампицина (R) – 40 мкг/мл, этамбутола (E) – 2 и 5 мкг/мл, канамицина (K) – 30 мкг/мл, капреомицина (Cap) – 30 мкг/мл, офлоксацина (Ofl) – 1 и 10 мкг/мл, ПАСК (Pas) – 1 мкг/мл, циклосерина (Cs) – 30 мкг/мл).

ДНК МБТ из операционного материала выделяли с помощью набора реагентов «М-СорбТуб» (ЗАО «Синтол», Москва). Для амплификации специфических нуклеотидных последовательностей IS6110 и *regX* геномного материала методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) применяли тест-систему «Амплитуб-РВ» (ЗАО «Синтол», Москва) и амплификатор iCycler CFX-96 (Bio-Rad, США). Для изучения генотипа и детерминант ЛУ МБТ к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), фторхинолонам (FQ), аминогликозидам (Ag) и капреомицину (Cap) использован метод гибридизации с флуоресцентным изображением на биологическом микрочипе «ТБ-ТЕСТ» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва). Анализ результатов гибридизации проводили на приборе «Чипдетектор-01» с использованием специализированного программного обеспечения «Imageware» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва). В случаях, когда ДНК МБТ в диагностическом материале было недостаточно для исследования методом биочипов, для выявления наличия или

отсутствия мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к изониазиду (H), рифампицину (R) и фторхинолонам (FQ), использованы тест-системы «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-FQ-РВ» (ЗАО «Синтол», Москва), основанные на ПЦР-РВ, поскольку эти методы имеют более высокую разрешающую способность.

Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке.

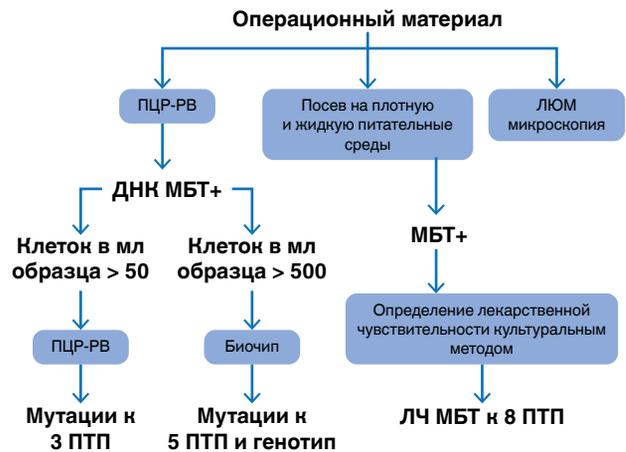


Рис. Дизайн исследования операционного материала
Fig. The design of surgical specimens testing

Результаты

При исследовании резецированных участков легких, полученных от 287 (100,0%) пациентов, методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) обнаружены в 158 (55,1%) образцах: из них единичные КУМ – в 39/158 (24,7%) образцах, КУМ 1+ – в 60 (38,0%), 2+ – в 29 (18,4%) и 3+ – в 30 (18,9%) образцах (градация результатов микроскопии приведена в соответствии с приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. [9]).

При посеве получены 37/287 (12,9%) культур МБТ на плотной питательной среде и 44/287 (15,3%) культуры – на жидкой, при этом 35 культур получено как на плотной, так и на жидкой среде. Использование жидкой питательной среды позволило получить дополнительно 9 культур МБТ, а 2 культуры выросли только на плотной питательной среде. Таким образом, при одновременном посеве на жидкие и плотные питательные среды удалось повысить высеваемость МБТ из операционного материала до 16,03% (всего 46/287 культур МБТ).

ЛЧ МБТ методом абсолютных концентраций определена у 42/287 (14,6%) культур. МЛУ МБТ была идентифицирована в 92,8% (39 из 42) случаев, причем 40,4% (17 из 42) из них имели широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) МБТ; моно- и полиустойчивые МБТ составили 4,8% (2 из 42), а ЛЧ МБТ – 2,4% (1 из 42). Спектр устойчивости МБТ к ПТП представлен в табл. 1.

Таблица 1. Лекарственная устойчивость культур МБТ, определенная методом абсолютных концентраций**Table 1. Drug susceptibility of MTB cultures, tested by the absolute concentration method**

Устойчивость МБТ к ПТП	Количество культур МБТ абс. (%)	Вид устойчивости МБТ абс. (%)
нет	1 (2,4)	1 (2,4)
Ofi	1 (2,4)	2 (4,8)
R,Ofi	1 (2,4)	
H,R	4 (9,4)	
H,R,E	2 (4,8)	МЛУ 22 (52,4)
H, R,Cs,Ofi	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Cs	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Pas	1 (2,4)	
H,R,E,Ofi	3 (7,1)	
H,R,E,Pas,Cs,Ofi	1 (2,4)	
H,R,E,Pas,Ofi	1 (2,4)	
H,R,K	1 (2,4)	
H,R,K,Cap	2 (4,8)	
H,R,K,Pas	1 (2,4)	
H,R,Ofi	2 (4,8)	
H,R,Pas,Cs	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Pas,Ofi	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Ofi	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Cs,Ofi	2 (4,8)	ШЛУ 17 (40,4)
H,R,E,K,Cap,Pas,Cs,Ofi	2 (4,8)	
H,R,E,K,Ofi	3 (7,1)	
H,R,K,Ofi	3 (7,1)	
H,R,K,Cap,Ofi	5 (11,8)	
Всего	42 (100,0%)	

Преобладала устойчивость к четырем и пяти ПТП: к четырем – в 26,2% случаев, к пяти – в 23,8%. Наибольшую долю ЛУ МБТ составили следующие комбинации ПТП: H,R,K,Cap,Ofi – 11,8%; H,R – 9,4%; H,R,E,Ofi, H,R,E,K,Ofi и H,R,K,Ofi – по 7,1%.

При проведении углубленного анализа спектра ЛУ МБТ к отдельным ПТП установлено, что наибольшую долю составила ЛУ к препаратам основного ряда: рифампицину – 95,2%, изониазиду – 92,9%, этамбутолу – 45,2%.

Из ПТП резервного ряда наиболее высокая ЛУ МБТ отмечена к офлоксацину – 64,3%, канамицину – 57,1%, капреомицину – 38,1%; ниже она была к ПАСК и циклосерину – по 19,0% культур.

С помощью метода ПЦР наличие ДНК *M. tuberculosis* complex удалось обнаружить в 265/287 (92,3%) образцах и в 249 (86,8%) из них определить ЛУ: в 182 (63,5%) образцах – тест-системой ТБ-ТЕСТ и в 67 (23,3%) – ПЦР-РВ.

По результатам молекулярно-генетического исследования методом биочипов 67,0% (122 из 182) образцов ДНК обладали МЛУ, из них 12,1% (22 из 182) содержали мутации, ассоциированные

с ШЛУ. В 26,9% (49 из 182) образцы мутации, ассоциированные с ЛУ, не найдены; 6,1% (11 из 182) образцов имели мутации, ассоциированные с моно- и полирезистентностью. Методом ПЦР-РВ дополнительно выявлено еще 44 (17,7%) образца МБТ с МЛУ, 8 из них имели мутации моно- и полирезистентности, 15 – не имели мутаций, ассоциированных с ЛУ. Таким образом, тест-системы на основе ПЦР-РВ позволили дополнительно выявить наличие либо отсутствие детерминант ЛУ к 3 препаратам в 26,9% (67 из 249) образцов. В итоге доля МБТ с МЛУ составила 66,7% (166 из 249).

Спектр выявленных мутаций, ассоциированных с ЛУ МБТ, приведен в табл. 2. Спектр мутаций в геноме МБТ, выделенных из операционного материала, представлен 7 мутациями, ассоциированными с ЛУ к рифампицину, 4 – к изониазиду, 6 – к аминогликозидам, 9 – к этамбутолу и 10 – к фторхинолонам. В гене *rpoB* преобладала мутация Ser->Leu в 531-м кодоне (86,4%). В генах *katG* и *inhA* в основном определялась аминокислотная замена Ser->Thr(1) в 315-м кодоне (90,8%) и мутации в 15-й нуклеотидной позиции (7,7%) соответственно. В гене *gyrA* доминировали мутации Asp->Gly в 94-м кодоне (41,9%) и Ala->Val в 90-м кодоне (25,5%). В гене *embB* чаще всего встречались мутации Met->Val в 306-м кодоне (55,8%) и Gly->Arg в 497-м (15,4%). Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *rrs* оказалась a1401g (26,2%), а в гене *eis* – g10a (33,8%) и c14t (21,5%). Полученные данные о частоте встречаемости различных мутаций совпадают с данными литературы [8, 12].

Результаты сравнительной оценки ЛУ, полученной культуральным и молекулярно-генетическим методами, приведены в табл. 3. Сравнение результатов ЛУ к изониазиду, полученных молекулярно-генетическими методами, дало совпадение с методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена в 90,9% случаев. Для рифампицина данные совпали в 89,3% случаев, для этамбутола – в 64,5%, для фторхинолонов – в 81,2%, для аминогликозидов – в 70,9%.

Низкий процент совпадения результатов устойчивости к этамбутолу соответствует заявленной производителем набора «ТБ-ТЕСТ» чувствительности определения устойчивости к этому препарату (60,0%), также это соотносится и с данными литературы [14, 15].

Отличие между данными о ЛУ, определенной разными методами, на наш взгляд, может объясняться несколькими причинами. Во-первых, не все известные мутации, ассоциированные с резистентностью к ПТП, можно выявить с помощью доступных тест-систем, так как в этих тест-системах представлены дискриминирующие олигонуклеотиды для определения мутаций наиболее распространенного типа, а не всех возможных. Во-вторых, не все мутации имеют фенотипическое проявление при культивировании МБТ на плотной питательной среде со стандартными концентрациями ПТП.

Таблица 2. Спектр выявленных мутаций в геноме МБТ, выделенных из операционного материала

Table 2. The ranges of mutations detected in the genome of MTB isolated from surgical specimens

ПТП	Ген	Кодон, № нуклеотидной позиции	АМК-замены, нуклеотиды	Число образцов, абс.(%)
Рифампицин	<i>rpoB</i>	531	Ser->Leu	147 (86,4)
		526	His->Asn	5 (2,9)
			His->Leu	4 (2,4)
			His->Tyr	2 (1,2)
		516	Asp->Tyr	2 (1,2)
			Asp->Val	3 (1,8)
533	Leu-> Pro	7 (4,1)		
Всего: 170 (100,0)				
Изониазид	<i>katG</i>	315	Ser->Thr(1)	177 (90,8)
	<i>inhA</i>	8	T->A	1 (0,5)
		15	T->G	2 (1,0)
Всего 195 (100,0)				
Фторхинолоны	<i>gyrA</i>	90	Ala->Val	14 (25,5)
		91	Ser->Pro	2 (3,6)
		94	Asp->Ala	6 (10,9)
			Asp->Gly	23 (41,9)
			Asp-> Asn	1 (1,8)
		88	Gly->Cys	5 (9,1)
	102	Gly->Cys	1 (1,8)	
	<i>gyrB</i>	485	Pro->His	1 (1,8)
486		Arg->Leu	1 (1,8)	
Всего: 55 (100,0)				
Аминогликозиды	<i>rrs</i>	1401	A->G	17 (26,2)
	<i>eis</i>	10	G->A	22 (33,8)
		12	C->T	4 (6,2)
		13	A->G	1 (1,5)
		14	C->T	14 (21,5)
		37	G-> T	7 (10,8)
Всего 65 (100,0)				
Этамбутол	<i>embB</i>	306	Met->Val	58 (55,8)
			Met-Ile1	6 (5,8)
			Met-> Ile2	5 (4,8)
		354	Asp->Ala	5 (4,8)
		406	Gly->Ala	6 (5,8)
			Gly->Ser	4 (3,8)
		497	Gly->Asp	1 (0,9)
			Gly->Arg	16 (15,4)
			3 (2,9)	
Всего 104 (100,0)				

Определение генотипической принадлежности изолятов на основе SNP анализа позволило установить принадлежность 147 (80,8%) изолятов к генетической группе Beijing, из них 72 изолята (49,0%) принадлежали кластеру Beijing B0. Остальные выявленные генотипы: Ural – 10 (5,5%), LAM – 11 (6,0%), Haarlem – 4 (2,2%). У 10 (5,5%) изолятов генотип определить не удалось. Таким образом, среди выделенных из операционного материала МБТ

доминируют представители генотипа Beijing, половина из которых приходится на кластер B0, что коррелирует с данными о встречаемости данного генотипа в РФ [6].

Заключение

Молекулярно-генетические методы исследования имеют большую разрешающую способность по

Таблица 3. Сопоставление результатов определения ЛЧ МБТ разными методами

Table 3. A comparison of the results of determination of drug sensitivity of MBT by different methods

Препарат	Биочип уст./чувст.	МАК уст./чувст.	Совпадение, %
H	31/0	31/0	100,0
R	30/1	31/0	96,8
E	26/5	15/16	64,5
FQ	13/18	19/12	80,6
Ag	19/12	18/13	96,8
Всего культур		31	
Препарат	ПЦР-РВ уст./чувст.	МАК уст./чувст.	Совпадение, %
H	10/1	8/3	81,8
R	9/2	9/2	100,0
FQ	6/5	8/3	81,8
Всего культур		11	

Примечание: МАК – метод абсолютных концентраций

сравнению с культуральными методами и позволяют выявить МБТ из операционного материала и установить их ЛУ в 5 раз чаще. Кроме того, молекулярно-генетические методы диагностики сокращают время выявления ЛУ МБТ, что позволяет своевременно скорректировать режим химиотерапии у пациентов в послеоперационном периоде.

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., Кравченко М. А., Бердников Р. Б., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н., Еремеева Н. И. Сравнительный анализ клинически значимых биологических свойств *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резцированных участков легких и респираторного материала // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 9 (ч. 11). – С. 2452-2455.
2. Бобровская К. В., Кравченко М. А., Бердников Р. Б. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза, полученных из мокроты и операционного материала больных с туберкулемами легких // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (107). – С. 50-53.
3. Елькин А. В. Послеоперационные рецидивы туберкулеза легких: факторы риска, хирургическое лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2000.
4. Зетов А. Ш. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Вестник хирургии Казахстана. – 2010. – № 3. – С. 71-72.
5. Лаптев А. Н., Каратыш М. И. Отдаленные результаты раннего применения экстраплевральной торакопластики в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Медицинская панорама, Белорусский государственный медицинский университет. – г. Минск. – 2010. – № 9. – С. 14-16.
6. Маничева О. А., Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Вязовая А. А., Журавлев В. Ю., Барнаулов А. О., Догонадзе М. З., Оттен Т. Ф., Вишневецкий Б. И. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 341-348.
7. Некрасов Е. В., Янова Г. В. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, выделяющих множественно-лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 75-77.

Анализ операционного материала больных туберкулезом легких на биочипах позволил обнаружить широкий спектр мутаций в генах *M. tuberculosis*, ассоциированных с ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, аминогликозидам и этамбутолу, и продемонстрировал преобладание мутаций в 531-м кодоне гена *rpoB* (Ser->Leu) в 86,4%, в 315-м кодоне гена *katG* [Ser->Thr(1)] в 90,8%, в 94-м кодоне (Asp->Gly) в 41,9%, в 306 кодоне гена *embB* (Met->Val) в 55,8%, а также в гене *rrs* в 26,2% (a1401g), в гене *eis* – в 33,8% (g10a) случаев.

Анализ показал высокий уровень корреляции результатов молекулярно-генетических и культуральных тестов устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам при исследовании легочного резекционного материала.

Использование тест-системы «ТБ-ТЕСТ» позволило выявить доминирование генотипа Beijing (80,8%) у больных данной когорты.

Сочетание использования разных молекулярно-генетических методов (ТБ-ТЕСТ и ПЦР-РВ) в зависимости от количества ДНК в образце позволяет повысить информативность исследования диагностического материала.

Таким образом, определение ЛУ МБТ из резцированных участков легких является наиболее клинически обоснованным при использовании молекулярно-генетических методов.

REFERENCES

1. Belousova K.V., Kravchenko M.A., Berdnikov R.B., Vakhrusheva D.V., Skornyakov S.N., Eremeeva N.I. Comparative analysis of clinically valuable biological properties of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from lung surgical specimens and respiratory samples. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, no. 9, p. 11, pp. 2452-2455. (In Russ.)
2. Bobrovskaya K.V., Kravchenko M.A., Berdnikov R.B. Drug susceptibility of tuberculosis mycobacteria isolated from sputum and surgical specimens of patients with pulmonary tuberculomas. *Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2013, no. 2 (107), pp. 50-53. (In Russ.)
3. Elkin A.V. *Posleoperatsionnye retsidivy tuberkulyoza lyogkikh: faktory riska, khirurgicheskoe lechenie*. Diss. dokt. med. nauk. [Post-surgery relapses of pulmonary tuberculosis: risk factors, surgical treatment. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2000.
4. Zetov A.Sh. Efficacy of surgical treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Vestnik Khirurgii Kazakhstana*, 2010, no. 3, pp. 71-72. (In Russ.)
5. Laptev A.N., Karatysh M.I. Postponed results of early extrapleural thoracoplasty in the integral treatment of pulmonary infiltrate tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Meditsinskaya Panorama, Belorusskiy Gosudarstvennyy Meditsinskiy Universitet, Minsk*, 2010, no. 9, pp. 14-16. (In Russ.)
6. Manicheva O.A., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Barnaulov A.O., Dogonadze M.Z., Otten T.F., Vishnevskiy B.I. Drug resistance, viability and virulence of *in vitro* strains of *Mycobacterium tuberculosis* belonging to various genotypes. *Infektsiya I Immunitet*, 2011, vol. 1, no. 4, pp. 341-348. (In Russ.)
7. Nekrasov E.V., Yanova G.V. Results of surgical treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, 2011, no. 2, pp. 75-77. (In Russ.)

8. Носова Е. Ю., Хахалина А. А., Исакова А. И. и др. Одновременное определение генетических детерминант широкой лекарственной устойчивости и генотипирование *M. tuberculosis* с помощью гибридационного анализа на биочипах // Туб. и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 24-33.
9. Приказ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 11.
10. Савенков Ю. Ф., Хмель О. В., Корпусенко И. В. и др. Эффективность хирургического этапа лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких // Украинский пульмонологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 69-72.
11. Стрелис А. К., Стрелис А. А., Анастасов О. В. и др. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS // Бюллетень сибирской медицины. – № 1. – 2009. – С. 85-93.
12. 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. 60-65.
13. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2015.
14. Park Y., Ryou S., Lee S. et al. Correlation of the phenotypic ethambutol susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* with embB gene mutations in Korea // J. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 61, № 4. – P. 529-534.
15. Plinke C., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Significance of mutations in embB Codon 306 for prediction of ethambutol resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50, № 5. – P. 1900-1902.
8. Nosova E.Yu., Khakhalina A.A., Isakova A.I. et al. Simultaneous testing of genetic determinants of extensive drug resistance and genotyping of *M. tuberculosis* using hybridization analysis with biochips. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2016, no. 2, pp. 24-33. (In Russ.)
9. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation, Annex 11. (In Russ.)
10. Savenkov Yu.F., Khmel O.V., Korpuseenko I.V. et al. Efficacy of the surgical stage of treatment in the patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Ukrainskiy Pulmonologicheskii Zhurnal*, 2010, no. 4, pp. 69-72. (In Russ.)
11. Strelis A.K., Strelis A.A., Anastasov O.V. et al. Efficiency of surgical treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis within DOTS PLUS Program. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, no. 1, 2009, pp. 85-93. (In Russ.)
12. 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. 60-65. (In Russ.)
13. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organisation and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2015.
14. Park Y., Ryou S., Lee S. et al. Correlation of the phenotypic ethambutol susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* with embB gene mutations in Korea. *J. Med. Microbiol.*, 2012, vol. 61, no. 4, pp. 529-534.
15. Plinke C., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Significance of mutations in embB Codon 306 for prediction of ethambutol resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1900-1902.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Уральский НИИ фтизиопульмонологии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
620039, г. Екатеринбург,
ул. 22-го Партсъезда, д. 50.
Тел.: 8 (343) 333-44-66.

Белюсова Ксения Валерьевна

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

Умпелева Татьяна Валерьевна

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

Еремеева Наталья Ивановна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник,
заведующая отделением микробиологии
и ПЦР-диагностики.
E-mail: eremeevani@ya.ru

Голубева Людмила Андреевна

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

Ботева Татьяна Юрьевна

врач-бактериолог.

FOR CORRESPONDENCE:

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

Ksenia V. Belousova

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

Tatiana V. Umpeleva

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

Natalya I. Eremeeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher,
Head of Department for Microbiology
and PCR Diagnostics.
Email: eremeevani@ya.ru

Ljudmila A. Golubeva

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

Tatiana Yu. Boteva

Bacteriologist.

Вахрушева Диана Владимировна

кандидат биологических наук,
заведующая лабораторией диагностических
и экспериментальных методов исследования.
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Diana V. Vakhrusheva

Candidate of Biological Sciences,
Head of Laboratory for Diagnostic
and Experimental Testing Techniques.
Email: vakhrusheva@urniif.ru

Поступила 15.10.2018

Submitted as of 15.10.2018



ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЛЕГКОГО В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ СТАЦИОНАРЕ

С. А. БЕЛОВ¹, А. А. ГРИГОРЮК²

¹ТБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Владивосток, РФ

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток, РФ

Цель исследования: определить эффективность хирургического метода при диагностике очаговых образований легких среди пациентов противотуберкулезного стационара.

Материалы и методы. Проведен анализ 220 операций, выполненных по поводу очаговых образований легких в 2015-2017 гг. на базе Приморского краевого противотуберкулезного диспансера г. Владивостока.

Результаты исследования. Для определения этиологии очаговых образований легких были выполнены у 89 (40,5%) пациентов анатомическая резекция, у 68 (30,9%) – видеоторакоскопическая резекция, у 43 (19,5%) – атипичная резекция, у 20 (9,1%) – расширенная анатомическая резекция легкого.

Гистологическое исследование операционного материала позволило подтвердить туберкулез легких у 179/220 (81,4%; 95%-ный ДИ 75,7-86,0%) пациентов. Микробиологическое исследование у 39/179 (21,8%) установило наличие возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью, что было учтено при назначении последующей химиотерапии туберкулеза. Периферический рак легкого установлен у 19/220 (8,6%; 95%-ный ДИ 5,6-13,1%) больных, метастатическое поражение – у 2/220 (0,9%), доброкачественная опухоль (хондромы) – у 17/220 (7,7%) и киста легкого – у 3/220 (1,4%). То есть нетуберкулезная этиология очаговых образований легких была у 41/220 (18,6%; 95%-ный ДИ (14,1-24,3%) пациента, направленного с диагностической целью в противотуберкулезный стационар.

Ключевые слова: туберкулез легких, очаговые образования легких, фтизиохirurgия

Для цитирования: Белов С. А., Григорюк А. А. Хирургическая тактика при очаговых образованиях легкого в противотуберкулезном стационаре // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 18-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-18-20>

SURGICAL TACTICS FOR MANAGEMENT OF PULMONARY NODULES IN A TB HOSPITAL

S. A. BELOV¹, A. A. GRIGORYUK²

¹Primorskiy Regional Clinical TB Dispensary, Vladivostok, Russia

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The objective of the study: to determine the efficacy of surgery for diagnosis of pulmonary nodules in patients of a TB hospital.

Subjects and methods. 220 surgeries performed due to pulmonary nodules in 2015-2017 were analyzed, all surgeries were carried out in Primorskiy Regional Clinical TB Dispensary of the city of Vladivostok.

Results. To determine the etiology of pulmonary nodules, resection was performed in 89 (40.5%) patients, video-assisted thoracoscopic resection in 68 (30.9%), atypical resection in 43 (19.5%), and 20 (9.1%) patients underwent extended resection of the lung.

A histological test of surgical specimens confirmed pulmonary tuberculosis in 179/220 (81.4%; 95% CI 75.7-86.0%) patients. Microbiological tests detected multiple drug resistance in 39/179 (21.8%) cases; this fact was taken into account when prescribing subsequent anti-tuberculosis chemotherapy. Peripheral lung cancer was detected in 19/220 (8.6%; 95% CI 5.6-13.1%) patients, metastatic lesions – in 2/220 (0.9%), benign tumor (chondroma) – in 17/220 (7.7%), and lung cyst in 3/220 (1.4%). Thus, non-tuberculous etiology of pulmonary nodules was present in 41/220 (18.6%; 95% CI (14.1-24.3%) patients referred to TB hospital for diagnostic purposes.

Key words: pulmonary tuberculosis, pulmonary nodules, phthisiosurgery

For citations: Belov S.A., Grigoryuk A.A. Surgical tactics for management of pulmonary nodules in a TB hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 18-20. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-18-20>

Очаговые образования легких (ООЛ) представляют собой самостоятельный клинический диагноз. Большая часть очагов на рентгенограмме является проявлением пневмонии, туберкулеза, абсцесса и опухоли [1, 4]. По определению D. E. Midthun (1993) очаг в легких представляет собой локальный участок уплотненной ткани округлой или близкой к ней формы диаметром до 3 см [8]. Во фтизиатрической практике к очагам относят образования, не превышающие 1 см, а образования большего размера определяются как инфильтраты, туберкулемы [3].

В подавляющем большинстве случаев ООЛ никак себя не проявляет, протекает бессимптомно

и выявляется при периодических рентгеновских исследованиях [6]. После обнаружения очаговых теней в легочной ткани проводят дополнительное обследование: анализ крови, мокроты, компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, трансторакальные и чрезбронхиальные биопсии, чтобы сформулировать диагноз [5, 7, 9]. Ошибки в диагностике ведут к неправильному лечению, при туберкулезе также важно определить активность процесса и лекарственную чувствительность возбудителя, поэтому в сложных случаях прибегают к хирургическим лечебно-диагностическим операциям [2].

Цель исследования: определить эффективность хирургического метода при диагностике ООЛ среди пациентов противотуберкулезного стационара.

Материалы и методы

Проведен анализ операций, выполненных по поводу ООЛ в 2015-2017 гг. на базе Приморского краевого противотуберкулезного диспансера г. Владивостока.

Показанием к плановому хирургическому лечению служила невозможность исключить (подтвердить) диагноз туберкулеза другими методами диагностики.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Microsoft Excel. Для определения 95%-ного доверительного интервала использовали метод Вилсона.

Результаты исследования

За трехлетний период (2015-2017 гг.) прооперировано 220 пациентов с ООЛ, что составило 10,3% от всех пациентов, прошедших хирургическое лечение за этот период.

Анализ медицинских документов установил, что во всех 220 случаях ООЛ выявлены при периодических флюорографических обследованиях. Средний возраст пациентов – $37,6 \pm 6,4$ года, мужчин было 118 (53,6%), женщин – 102 (46,3%). К моменту операции давность заболевания составила в среднем $1,43 \pm 0,32$ года. Локализовались ООЛ в верхних долях легких у 151 (68,6%) пациента: в правом легком – у 96 (63,6%), в левом – у 55 (36,4%). У большинства пациентов при выявлении ООЛ уже имелись различные заболевания: у 68 (30,9%) – хронический вирусный гепатит, у 26 (11,8%) – хроническая обструктивная болезнь легких, у 15 (6,8%) – сердечно-сосудистая патология, у 5 (2,3%) – сахарный диабет. Сочетание нескольких сопутствующих заболеваний было у 67 (30,5%) пациентов, что создавало дополнительные трудности в диагностике ООЛ. Нозологической формой заболевания, установленной до поступления в хирургический стационар, являлась туберкулема с распадом, поэтому все пациенты перед операцией получили курс противотуберкулезной терапии, который не дал положительной рентгенологической динамики. Анализ мокроты всеми методами на микобактерии туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ был отрицательным. Известно, что в анамнезе у 149 (67,7%) больных был туберкулез с бактериовыделением. Учитывая, что в последние годы часто встречали сочетание ту-

беркулеза и рака легких, имелась высокая настороженность такой патологии, и наличие туберкулеза в анамнезе не позволяло отнести выявленные ООЛ однозначно за счет рецидива туберкулеза.

На рентгенограммах ООЛ имели относительно четкий ровный или волнистый контур, единичные очаги (до 2 включительно) в легочной ткани отмечались у 181 (82,3%) больного. ООЛ с признаками деструкции обнаружены у 94 (42,7%) пациентов. Размеры очагов не превышали 1 см лишь у 7 (3,2%) пациентов, в остальных случаях были более крупными.

Компьютерная томография уточнила конфигурацию, размеры и наличие распада в ООЛ.

Не сумев решить диагностические проблемы без инвазивных методов, выполнили по поводу ООЛ у 89 (40,5%) пациентов анатомическую резекцию, у 68 (30,9%) – видеоторакоскопическую резекцию, у 43 (19,5%) – атипичную резекцию, у 20 (9,1%) – расширенную анатомическую резекцию легких.

Гистологическое исследование операционного материала позволило подтвердить туберкулез легких у 179/220 (81,4%; 95%-ный ДИ 75,7-86,0%) пациентов. Микробиологическое исследование у 39/179 (21,8%) установило наличие возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью, что было использовано для назначения последующей химиотерапии туберкулеза. Периферический рак легкого установлен у 19/220 (8,6%; 95%-ный ДИ 5,6-13,1%) больных, метастатическое поражение – у 2/220 (0,9%), доброкачественная опухоль (хондромы) – у 17/220 (7,7%) и киста легкого – у 3/220 (1,4%). То есть нетуберкулезная этиология ООЛ была у 41/220 (18,6%; 95%-ный ДИ 14,1-24,3%) пациента.

Заключение

Среди 220 пациентов с ООЛ, находившихся в противотуберкулезном диспансере с диагнозом «туберкулема легких», после хирургической операции, выполненной с диагностической и лечебной целью, гистологическое подтверждение туберкулезного процесса получено у 179/220 (81,4%; 95%-ный ДИ 75,7-86,0%) пациентов. Микробиологическое исследование у 39/179 (21,8%) установило наличие возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью. Нетуберкулезная этиология ООЛ была у 41/220 (18,6%; 95%-ный ДИ 14,1-24,3%) пациента. При этом периферический рак легкого установлен у 19/220 (8,6%; 95%-ный ДИ (5,6-13,1%) больных, у остальных доброкачественные опухоли, метастатическое поражение и киста.

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. Бебезов Б. Х., Богданов А. В., Джабраилова К. А. Медицинская визуализация в диагностике рака легкого // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. - 2015. - Т. 15, № 11. - С. 29-33.
2. Гордеева О. М., Карпина Н. Л., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Киселева Е. А., Ловачева О. В. Аспекты верификации туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 5. - С. 14-21. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-14-21.
3. Ратобылский Г. В., Никитин М. М., Лазарева Я. В., Сигаев А. Т., Шутихина И. В., Цыбульская Ю. А., Грабарник А. Е., Зангиева З. А. Современные лучевые методы в выявлении и диагностике туберкулеза // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2014. - Т. 4, № 3. - С. 7-35.
4. Силантьева Н. К., Петросян А. П., Шавладзе З. Н., Усачева А. Ю., Рагулин Ю. А., Усачев В. С. Одиночные очаги и образования легких: эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике // Сибирский онкологический журнал. - 2017. - Т. 16, № 5. - С. 18-26.
5. Мурзин Я. Ю., Черниченко Н. В., Яровая Н. Ю., Темирханов З. С. Роль трансторакальной пункции в дифференциальной диагностике очаговых образований легких // Вестник Российского научного центра рентгено-радиологии. - 2012. - Т. 3, № 12. - С. 2.
6. Gould M. K., Donington J., Lync W. R., Mazzone P. J., Midthun D. E., Naidich D. P., Wiener R. S. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? // Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest. - 2013. - Vol. 143. - P. e93S.
7. MacMahon H., Naidich D. P., Goo J. M., Lee K. S., Leung A. N. C., Mayo J. R., Mehta A. C., Ohno Y., Powell C. A., Prokop M., Rubin G. D., Schaefer-Prokop C. M., Travis W. D., Van Schil P. E., Bankier A. A. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017 // Radiology. - Vol. 284, № 1. - P. 228-243.
8. Midthun D. E., Swensen S. J., Jett J. R. Approach to the solitary pulmonary nodule // Mayo Clin. Proc. - 1993. - Vol. 68. - P. 378.
9. Shumskaya I., Sivokozov I., Larionova E., Evguschenko G., Lovacheva O., Karpina N. First experience of single TB centre in diagnosis of peripheral pulmonary lesions using radial-EBUS // Eur. Respir. J. - 2018. - Vol. 52. Suppl. 62. - P. 2541.
1. Bebezov B.Kh., Bogdanov A.V., Dzhabrailova K.A. Medical visualization in the diagnostics of lung cancer. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo Universiteta*, 2015, vol. 15, no. 11, pp. 29-33. (In Russ.)
2. Gordeeva O.M., Karpina N.L., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Kiseleva E.A., Lovacheva O.V. Aspects of pulmonary tuberculosis verification in those at the terminal stage of chronic kidney disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 14-21. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-14-21. (In Russ.)
3. Ratobylskiy G.V., Nikitin M.M., Lazareva Ya.V., Sigaev A.T., Shutikhina I.V., Tsybul'skaya Yu.A., Grabarnik A.E., Zangieva Z.A. Contemporary X-ray methods in tuberculosis detection and diagnostics. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki*, 2014, vol. 4, no. 3, pp. 7-35. (In Russ.)
4. Silant'eva N.K., Petrosyan A.P., Shavl'adze Z.N., Usacheva A.Yu., Ragulin Yu.A., Usachev V.S. Single pulmonary nodules and tumors: efficacy of dynamic CT for differential diagnostics. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal*, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 18-26. (In Russ.)
5. Murzin Ya.Yu., Chernichenko N.V., Yarovaya N.Yu., Temirkhanov Z.S. The role of transthoracic puncture in the differential diagnostics of pulmonary nodules. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii*, 2012, vol. 3, no. 12, pp. 2. (In Russ.)
6. Gould M.K., Donington J., Lync W.R., Mazzone P.J., Midthun D.E., Naidich D.P., Wiener R.S. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, vol. 143, pp. e93S.
7. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M., Lee K.S., Leung A.N.C., Mayo J.R., Mehta A.C., Ohno Y., Powell C.A., Prokop M., Rubin G.D., Schaefer-Prokop C.M., Travis W.D., Van Schil P.E., Bankier A.A. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*, vol. 284, no. 1, pp. 228-243.
8. Midthun D.E., Swensen S.J., Jett J.R. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin. Proc.*, 1993, vol. 68, pp. 378.
9. Shumskaya I., Sivokozov I., Larionova E., Evguschenko G., Lovacheva O., Karpina N. First experience of single TB centre in diagnosis of peripheral pulmonary lesions using radial-EBUS. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, suppl. 62, pp. 2541.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

Белов Сергей Анатольевич

ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер»,

кандидат медицинских наук, торакальный хирург
4-го легочного хирургического отделения.

690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2.

Тел./факс: 8 (4232) 233-39-64; 8 (4232) 33-40-72.

E-mail: sur_belove@mail.ru

Григорюк Александр Анатольевич

ФГБОУ ВО «ГТМУ» МЗ РФ,

кандидат медицинских наук, доцент института хирургии.

690002, г. Владивосток, ул. Острякова, д. 2.

Тел.: 8 (4232) 45-42-89.

E-mail: aa_grig@mail.ru

Sergey A. Belov

Primorskiy Regional Clinical TB Dispensary,

Candidate of Medical Sciences,

Thoracic Surgeon of Pulmonary Surgery Department no. 4,
2, Pyatnadtsataya St., Vladivostok, 690041

Phone/Fax: +7 (4232) 233-39-64; +7 (4232) 33-40-72.

E-mail: sur_belove@mail.ru

Aleksandr A. Grigoryuk

Pacific State Medical University,

Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor of Surgery Institute.

2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002.

Phone: +7 (4232) 45-42-89.

E-mail: aa_grig@mail.ru

Поступила 18.10 2018

Submitted as of 18.10 2018



ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,3}, Е. С. ЧУМАКОВА², В. С. ОДИНЕЦ², А. Э. ЭРГЕШОВ¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

²ГУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

³Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

Обследовано 216 впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 164 больных, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину. Лечение больных этой группы исходно проводилось по 4-му режиму химиотерапии (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, цикloserин/теризидон, протионамид, ПАСК). Во вторую группу включено 97 больных, которые до получения данных о МЛУ МБТ методом посева мокроты на плотные питательные среды (2-3 мес. лечения) лечились по 1-му стандартному режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол/стрептомицин), затем проводилась коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й режим химиотерапии. Установлено, что гепатотоксические реакции у больных без исходных нарушений функции печени при назначении 4-го режима химиотерапии возникали в 31,3% случаев, при применении изначально 1-го режима с последующей коррекцией на 4-й режим – в 87,8% случаев ($p < 0,001$). В процессе лечения признаки повреждения печени у больных, изначально получавших 4-й режим химиотерапии, чаще возникали в первые 2 мес. лечения, тогда как у больных, лечившихся исходно по 1-му режиму с последующей коррекцией на 4-й режим, – на протяжении первых 4 мес. В подавляющем большинстве случаев гепатотоксические реакции были легкой степени выраженности как у больных, изначально получавших лечение по 4-му режиму химиотерапии, так и у больных при исходном назначении 1-го режима с последующей коррекцией на 4-й режим. Вместе с тем тяжелые гепатотоксические реакции чаще наблюдались у пациентов второй группы.

Ключевые слова: впервые выявленный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, гепатотоксические реакции, химиотерапия

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Чумакова Е. С., Одинец В. С., Эргешов А. Э. Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 21-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27>

HEPATOTOXIC REACTIONS DURING TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH PULMONARY MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

R. YU. ABDULLAEV¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,3}, E. S. CHUMAKOVA², V. S. ODINETS², A. E. ERGESHOV¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

216 new pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance (MDR) were examined. The patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 164 patients in whom when admitted to hospital, GeneXpert MTB/RIF was used to test the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to rifampicin. Initially, patients in this group were treated with chemotherapy regimen 4 (pyrazinamide, kanamycin/amikacin/capreomycin, fluoroquinolones, cycloserine/terizidone, prothionamide, PAS). Group 2 included 97 patients. They all were treated with chemotherapy regimen 1 (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol/streptomycin) before MDR was confirmed in them by sputum culture on solid media (in 2-3 months of treatment) after that treatment regimen was amended with re-registration for chemotherapy regimen 4. It was found out that hepatotoxic reactions in patients without initial abnormal liver function when prescribing chemotherapy regimen 4 occurred in 31.3% of cases and when initially using regimen 1 followed by switching to regimen 4 – in 87.8% of cases ($p < 0.001$). In the course of treatment, the signs of liver damage in patients who initially received regimen 4 were more frequent in the first 2 months of treatment, whereas in patients treated initially with regimen 1 with subsequent switching to regimen 4 – during the first 4 months. In the overwhelming majority of cases, hepatotoxic reactions were mild in patients who initially received regimen 4 as well as in patients initially treated with regimen 1 followed by switching to regimen 4. However, severe hepatotoxic reactions were more often observed in patients from Group 2.

Key words: newly detected tuberculosis, multiple drug resistance, hepatotoxic reactions, chemotherapy

For citations: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S., Ergeshov A.E. Hepatotoxic reactions during treatment of newly diagnosed patients with pulmonary multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 21-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27>

Одной из актуальных и приоритетных задач современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя.

Эффективность лечения этой категории пациентов во многом зависит от своевременного определения спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) и ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на противоту-

беркулезные препараты (ПТП) [1, 2, 5, 7]. Своевременная диагностика МЛУ МБТ с использованием молекулярно-генетических методов позволяет начать лечение пациентов изначально 4-м режимом химиотерапии (РХТ). При отсутствии возможностей определения спектра ЛУ быстрыми методами используется метод посева на плотные питательные среды. До получения данных о МЛУ МБТ (2-3 мес. химиотерапии – ХТ) лечение этих пациентов проводится по 1-му стандартному РХТ. После получения данных о МЛУ МБТ проводится коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й РХТ [4].

В литературе имеется достаточный объем информации о влиянии быстрых методов диагностики на эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя [3, 7]. Данных о частоте и выраженности гепатотоксических реакций при применении таких подходов к лечению нет.

Цель: изучение частоты и выраженности гепатотоксических реакций при применении исходно 4-го РХТ и при назначении изначально 1-го, а затем 4-го РХТ у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 216 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Ставрополь) в период с 2010 по 2016 г. В исследование не включались пациенты, имеющие сопутствующую патологию: ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания, сахарный диабет, а также беременные женщины.

Пациенты были разделены на 2 группы. Группу «4 РХТ» составили 134 пациента, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определена устойчивость МБТ к рифампицину. Лечение этих больных исходно проводилось по 4-му РХТ (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, циклосерин/теризидон, протионамид, ПАСК). В группу «1 и 4 РХТ» включено 82 больных, у которых МЛУ МБТ диагностировали методом посева мокроты на плотные питательные среды. До этого больные получали лечение по 1-му РХТ (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол/стрептомицин). После получения данных о МЛУ МБТ (через 2-3 мес. лечения) проведена коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й РХТ.

В обеих группах преобладали мужчины, и достоверные различия между группами по полу отсутствовали (в группе «4 РХТ» мужчин было 72,3%, в группе «1 и 4 РХТ» – 74,4%, $p > 0,05$; женщин – 27,7 и 25,6% соответственно, $p > 0,05$). Возраст большинства больных в обеих группах колебался от 18 до 49 лет (76,9 и 75,6% соответственно). Анализ частоты встречаемости различных форм туберкулеза

легких показал, что в обеих группах более половины составили больные с инфильтративным туберкулезом (58,2 и 58,5% соответственно, $p > 0,05$). Вторым по частоте среди форм туберкулеза легких в обеих группах стал диссеминированный туберкулез (35,1 и 37,8% соответственно, $p > 0,05$). Остальные формы туберкулеза легких наблюдались редко. Статистически значимые различия между группами по частоте форм туберкулеза легких отсутствовали. Деструктивные изменения в легких были выявлены у большинства больных обеих групп («4 РХТ» – 76,1% и «1 и 4 РХТ» – 80,5%, $p > 0,05$). При этом у большинства пациентов обеих групп размеры полостей распада были менее 2 см (64,9 и 64,6% соответственно, $p > 0,05$). Бактериовыделение выявлено у подавляющего большинства (94,0%) пациентов в группе «4 РХТ», у 10 (6,0%) пациентов наличие МБТ было установлено только по ДНК, и у всех (100%) пациентов в группе «1 и 4 РХТ». Слабо выраженная туберкулезная интоксикация наблюдалась у 64,2 и 74,4% больных в группах соответственно ($p > 0,05$). Как видно из приведенных данных, не имелось статистически значимой разницы по группам. Это дало возможность сравнивать частоту и выраженность гепатотоксических реакций и их влияние на эффективность лечения в этих группах больных.

При поступлении в стационар, а также в процессе лечения всех пациентов обследовали с применением общеклинических методов, лучевых методов диагностики (в том числе компьютерной томографии), микробиологических методов исследования (анализ мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы – GeneXpert MTB/RIF), клинического анализа крови и мочи, биохимических методов исследования, ЭКГ. Для выявления гепатотоксических реакций на применение ПТП проводили исследование функционального состояния печени по показателям активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), содержанию общего билирубина. Исследования выполняли до начала лечения и далее ежемесячно.

Мониторинг и оценка тяжести гепатотоксических реакций проводились по принятой в международной практике пятибалльной шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0 – Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений, версия 4) [6]. Согласно этим критериям, гепатотоксические реакции легкой степени выраженности (I степень) протекают бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями. При этом активность ферментов АЛТ и АСТ превышает верхнюю границу нормы до трехкратного значения, ЩФ и ГГТ – до 2,5-кратного, содержание общего билирубина – до 1,5-кратного значения. Умеренно выраженные

гепатотоксические реакции (II степень) проявляются локальными клиническими симптомами. При этом значения активности ферментов АЛТ и АСТ превышают верхнюю границу нормы от 3 до 5 раз, ЩФ и ГГТ – от 2,5 до 5 раз, содержание общего билирубина – от 1,5 до 3 раз. Тяжелые, клинически значимые, но не угрожающие жизни пациента гепатотоксические реакции (III степень) проявляются выраженными клиническими симптомами и значениями активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ, превышающими верхнюю границу нормы от 5 до 20 раз, содержание общего билирубина – от 3 до 10 раз. При гепатотоксических реакциях, имеющих жизнеугрожающие последствия (IV степень), значения активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ превышают верхнюю границу нормы более 20 раз, содержание общего билирубина – более 10 раз. Гепатотоксические реакции, вызывающие смерть пациента, оцениваются как реакции пятой степени тяжести.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов реализована с помощью пакета программ Excel и BIOPSTAT. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей проводили путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$. Определение достоверности различий между качественными показателями проводили с помощью критерия χ^2 .

Результаты исследования

У всех больных до начала лечения показатели функции печени были в пределах вариантов нормы. В процессе лечения среди изученных показателей чаще всего изменения выявлялись в активности АЛТ и АСТ. Уже через 1 мес. лечения в группе «4 РХТ» число больных с повышенной активностью АЛТ и АСТ составило 18,6 и 13,4%, в группе «1 и 4 РХТ» – 21,5 и 26,8% соответственно (рис. 1). Далее в группе «4 РХТ» число пациентов, у которых впервые наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ, начинало снижаться и к 2-месячному сроку составило 10,4 и 11,9% соответственно.

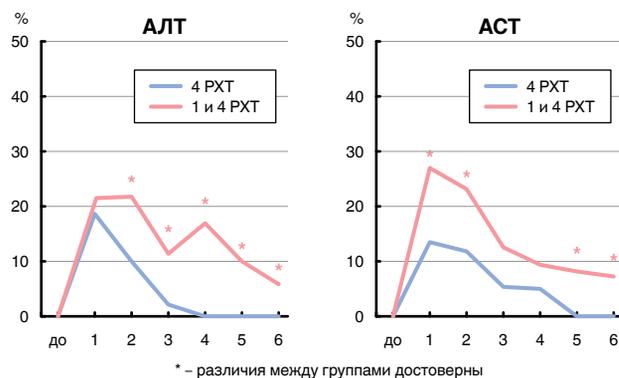


Рис. 1. Частота новых случаев повышения показателей активности АЛТ, АСТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (в %)

Fig. 1. The frequency of new cases of elevated ALT, AST during treatment in the examined patients without initial abnormal liver function (%)

В группе «1 и 4 РХТ» через 2 мес. ХТ повышение активности АЛТ и АСТ наблюдалось примерно с такой же частотой, как и через 1 мес. ХТ (21,5 и 23,8% соответственно). Через 3 мес. ХТ в группе «4 РХТ» новые случаи повышения активности АЛТ и АСТ наблюдались лишь у 2,3 и 5,3% соответственно. В группе «1 и 4 РХТ» к этому сроку такие больные наблюдались в 11,4 и 12,6% соответственно, что имело статистически значимые различия между группами ($p < 0,01$). Через 4, 5 и 6 мес. ХТ в группе «4 РХТ» не наблюдали пациентов с впервые обнаруженными повышенными значениями активности АЛТ, а через 5 и 6 мес. – АСТ. В группе «1 и 4 РХТ» новые случаи повышения активности АЛТ и АСТ наблюдались на протяжении всех 6 мес. ХТ. Через 2, 3, 5 и 6 мес. ХТ частота выявления признаков цитоллиза (повышение активности АЛТ и АСТ) в группе «1 и 4 РХТ» была статистически значимо выше по сравнению с группой «4 РХТ» (рис. 1).

Похожую картину наблюдали при анализе активности ЩФ и ГГТ (рис. 2).

Повышение активности ЩФ и ГГТ в обеих группах пациентов выявлялось уже через 1 мес. лечения. В группе «4 РХТ» начиная со 2-го месяца ХТ число пациентов с впервые выявленными повышенными значениями активности ЩФ и ГГТ неуклонно снижалось и к 6-му мес. таких больных не наблюдалось. В группе «1 и 4 РХТ» повышение активности ЩФ и ГГТ через 1 мес. лечения наблюдалось чаще по сравнению с группой «4 РХТ». Через 2 мес. ХТ число таких больных оставалось на прежнем уровне. Рост числа больных с повышением активности ЩФ и ГГТ вновь наблюдали через 4 мес. лечения. Начиная с 5-го мес. число таких пациентов снижалось и оставалось на том же уровне и через 6 мес. ХТ. На всех сроках наблюдения больные с впервые выявленными повышенными значениями ЩФ и ГГТ достоверно чаще наблюдались в группе «1 и

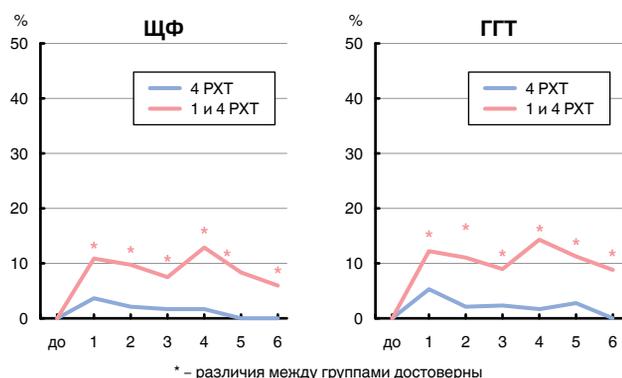


Рис. 2. Частота новых случаев повышения показателей активности ЩФ и ГГТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (в %)

Fig. 2. The frequency of new cases of elevated ALP, GGT during treatment in the examined patients without initial abnormal liver function (%)

4 PXT» (рис. 2). У 10 (6,1%) пациентов в группе «4 PXT» и у 15 (15,4%) в группе «1 и 4 PXT» нарушение функции печени выявлялось только в виде повышения активности ГГТ.

Повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови в группе «4 PXT» наблюдалось только через 2 и 3 мес. лечения – по 3,7 и 2,3% больных соответственно. В группе «1 и 4 PXT» такие большие выявлялись чаще, и повышение средних показателей было уже через 1 мес. лечения (табл.).

Анализ изменения количественных показателей функции печени показал, что у больных обеих групп средние значения показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ) на всех сроках наблюдения превышали нормальные значения (табл.).

Вместе с тем на всех сроках наблюдения средние значения этих показателей в группе «1 и 4 PXT» были статистически значимо выше по сравнению с группой «4 PXT» (табл.). Кроме того, амплитуда минимальных – максимальных показателей была

Таблица. Мониторинг показателей активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и содержания билирубина у больных без исходных нарушений функций печени до начала лечения и в процессе ХТ ($M \pm m$)

Table. Monitoring of ALT, AST, ALP, GGT and bilirubin level in patients without initial abnormal liver functions prior to treatment start and during chemotherapy ($M \pm m$)

№ п/п	Сроки лечения	Группы больных	Показатели и единицы измерения				
			АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	ЩФ, Е/л	ГГТ, Е/л	Билирубин, мкмоль/л
	Норма		≤ 42	≤ 37	30-117	7-50	≤ 20,5
1	До начала лечения	4 PXT min - max	24,3 ± 1,5 10-39	27,4 ± 1,0 15-40	79,8 ± 3,1 4-114	28,7 ± 2,6 18-35	12,3 ± 1,1 7-16
2		1 и 4 PXT min - max	23,1 ± 1,4 11-40	26,5 ± 1,2 14-37	82,4 ± 2,9 72-110	26,6 ± 1,9 11-35	9,4 ± 0,8 5-15
3	Через 1 мес. лечения	4 PXT min - max	107,7 ± 5,4* 49-236	86,0 ± 6,5* 38-181	134,7 ± 6,8* 120-152	103,8 ± 7,0* 55-192	11,5 ± 1,0 7-15
4		1 и 4 PXT min - max	157,5 ± 9,3* $p_{3,4} < 0,01$ 74-361	123,6 ± 7,4* $p_{3,4} < 0,01$ 46-200	180,0 ± 7,0* $p_{3,4} < 0,01$ 173-193	197,7 ± 8,4* $p_{3,4} < 0,01$ 254-346	26,6 ± 2,4* 23-31
5	Через 2 мес. лечения	4 PXT min - max	69,9 ± 7,0* 43-167	53,2 ± 3,7* 38-150	141,2 ± 5,7* 132-154	146,5 ± 3,3* 54-228	25,2 ± 1,7* 22-28
6		1 и 4 PXT min - max	238,8 ± 12,0* $p_{5,6} < 0,01$ 70-507	207,5 ± 9,0* $p_{5,6} < 0,01$ 38-428	214,5 ± 9,0* $p_{5,6} < 0,01$ 120-329	215,5 ± 7,1* $p_{5,6} < 0,01$ 53-450	29,0 ± 2,7* 21-37
7	Через 3 мес. лечения	4 PXT min - max	83,7 ± 7,4 74-101	42,2 ± 1,0 39-45	120,0 ± 1,2 119-121	77,8 ± 5,2 66-248	22,0 ± 0,9 21-23
8		1 и 4 PXT min - max	157,5 ± 9,7 $p_{7,8} < 0,01$ 50-325	168,4 ± 7,8 $p_{7,8} < 0,01$ 44-308	251,5 ± 7,8 $p_{7,8} < 0,01$ 118-395	157,6 ± 7,7 $p_{7,8} < 0,01$ 51-246	28,5 ± 2,5 $p_{7,8} < 0,02$ 23-34
9	Через 4 мес. лечения	4 PXT min - max	-	58,6 ± 6,4 38-95	118,0 ± 1,0 117-119	55,5 ± 3,3 54-57	-
10		1 и 4 PXT min - max	85,7 ± 7,0* 77-118	82,5 ± 3,7* $p_{9,10} < 0,01$ 45-118	170,2 ± 4,7* $p_{9,10} < 0,01$ 128-220	145,8 ± 4,9* $p_{9,10} < 0,01$ 1-246	26,5 ± 2,2* 22-31
11	Через 5 мес. лечения	4 PXT min - max	-	-	-	54,3 ± 3,6* 52-59	-
12		1 и 4 PXT min - max	53,5 ± 7,7* 43-151	42,5 ± 6,5* 39-45	123,5 ± 6,9* 119-128	82,8 ± 3,76* $p_{11,12} < 0,01$ 65-98	25,5 ± 2,1* 23-28
13	Через 6 мес. лечения	4 PXT min - max	-	-	-	-	-
14		1 и 4 PXT min - max	59,6 ± 9,2* 47-97	56,6 ± 7,1* 38-74	130,4 ± 8,8* 124-138	68,6 ± 5,0* 54-89	23,0 ± 1,0* 22-24

Примечание: * – различия до начала и в процессе лечения достоверны

больше у пациентов группы «1 и 4 РХТ». В группе «4 РХТ» наиболее высокие значения средних и максимальных показателей функции печени наблюдали через 1 мес. ХТ, в дальнейшем они снизились. В группе «1 и 4 РХТ» максимальные значения средних и максимальных показателей функции печени наблюдали через 2 и 3 мес. ХТ, в дальнейшем (через 4, 5 и 6 мес. ХТ) эти показатели снизились (табл.).

Изучение безопасности гепатотоксических реакций показало, что активность АЛТ через 1 и 2 мес. ХТ в обеих группах у подавляющего большинства больных, имеющих нарушения, превышала верхнюю границу нормы до 3 раз (I степень по шкале СТСАЕ) (рис. 3). Тяжелые (III степень по шкале СТСАЕ) гепатотоксические реакции, проявляющиеся повышением активности АЛТ от 5 до 10 раз, через 1 мес. ХТ в группе «4 РХТ» наблюдались в 4,0%, а в группе «1 и 4 РХТ» – в 9,5% случаев. Начиная со 2-го мес. ХТ и до конца наблюдения в группе «4 РХТ» такие больные не выявлялись. В группе «1 и 4 РХТ» через 2 мес. ХТ повышение активности АЛТ от 5 до 10 раз было у 11,2% пациентов, а через 3 мес. достигло 22,2% (рис. 3). Начиная с 4-го мес. ХТ повышенные значения АЛТ в группе «1 и 4 РХТ» не наблюдались. В группе «4 РХТ» повышение активности АЛТ через 4, 5 и 6 мес. ХТ не наблюдалось.

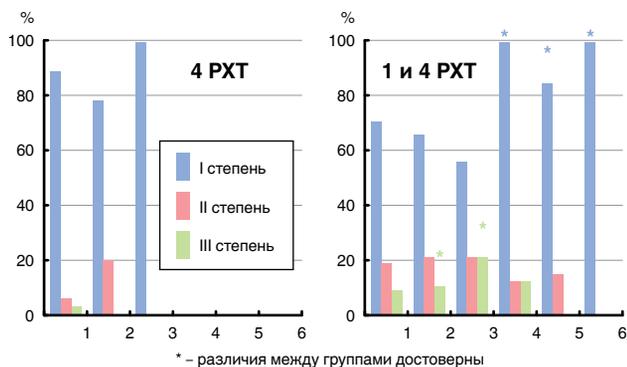


Рис. 3. Мониторинг степени повышения активности АЛТ при 4, 1 и 4 РХТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (по шкале СТСАЕ)

Fig. 3. Monitoring of the degree of ALT elevation during treatment with regimen 4 and regimens 1 and 4 in the examined patients without initial abnormal liver function (according to CTCAE score)

Изменения активности АСТ в процессе лечения в сравниваемых группах были аналогичны изменениям АЛТ.

Активность ЩФ в группе «4 РХТ» на протяжении всего периода наблюдения превышала верхнюю границу нормы до 2,5 раза (I степень по шкале СТСАЕ). В группе «1 и 4 РХТ» через 2 мес. ХТ у 37,5% и через 3 мес. ХТ у 16,7% пациентов повышение активности ЩФ оценивалось как II степень

по шкале СТСАЕ. Далее (через 4, 5 и 6 мес. ХТ) повышение активности ЩФ имело I степень по шкале СТСАЕ. Активность ГГТ через 1, 2 и 3 мес. ХТ примерно у 1/3 больных обеих групп превышала верхнюю границу нормы до 2,5-5 раз (II степень по шкале СТСАЕ). Третья степень по шкале СТСАЕ наблюдалась только у больных группы «1 и 4 РХТ» через 1 и 2 мес. лечения. Начиная с 4-го мес. ХТ повышение активности ГГТ у пациентов обеих групп было легкой степени. Содержание общего билирубина у пациентов обеих групп на протяжении всего периода наблюдения превышало верхнюю границу нормы до 1,5 раза и оценивалось как I степень по шкале СТСАЕ.

В целом в группе «4 РХТ» впервые гепатотоксические реакции возникли у 42 (31,3%) из 134 пациентов, а в группе «1 и 4 РХТ» – у 72 (87,8%) из 82 пациентов ($\chi^2 = 12,8; p = 0,001$).

Корреляционный анализ выявил, что ферментативные индикаторы патологии печени у обследованных больных были тесно взаимосвязаны между собой. Коэффициенты корреляции между уровнями АЛТ с АСТ составили 0,721 ($p = 0,01$), АСТ с общим билирубином – 0,76 ($p = 0,01$), ЩФ с ГГТ – 0,677 ($p = 0,01$), а с общим билирубином – 0,204 ($p = 0,05$), ГГТ с общим билирубином – 0,285 ($p = 0,02$).

Клинические симптомы поражения печени наблюдались у 41 (15,7%) больного из 261; у 14 (8,5%) больных группы «4 РХТ» и у 27 (27,8%) пациентов группы «1 и 4 РХТ» ($\chi^2 = 4,11; p = 0,042$). Они проявлялись болями и тяжестью в правом подреберье, тошнотой, рвотой и расстройствами стула, в некоторых случаях – иктеричностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек.

Больным с впервые возникшими гепатотоксическими реакциями была назначена гепатопротекторная, спазмолитическая, желчегонная и дезинтоксикационная терапия, которая позволила устранить клинические и лабораторные проявления повреждений печени или значительно их уменьшить. В группе «4 РХТ» из-за развития гепатотоксических реакций возникала необходимость временно отменить ХТ у 17,6% больных, а в группе «1 и 4 РХТ» – у 42,3 ($p < 0,01$).

Заключение

Результаты исследования у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя без исходных нарушений функции печени показали, что в группе больных, изначально получавших 4-й РХТ, гепатотоксические реакции возникали реже по сравнению с пациентами, получавшими лечение сначала по 1-му РХТ, а спустя 2-3 мес. – по 4-му РХТ. Чаще всего изменения выявлялись в виде повышения активности АЛТ, АСТ и ГГТ. В группе больных, изначально получавших 4-й РХТ, гепатотоксические реакции наблюдались в первые

2 мес. ХТ, далее частота их снижалась, а на 5-м и 6-м мес. ХТ – отсутствовала. В группе больных, получавших лечение по 1-му РХТ, а спустя 2-3 мес. по 4-му РХТ, гепатотоксические изменения наблюдались с высокой частотой на протяжении первых 4 мес. ХТ. Лишь к концу 5-го мес. ХТ частота их снижалась. Гепатотоксические реакции (III степень по шкале СТСАЕ) в группе «4 РХТ» наблюдались

только через 1 мес. ХТ, а в группе «1 и 4 РХТ» в течение первых 3 мес. ХТ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что внедрение быстрых методов диагностики МЛУ МБТ в противотуберкулезных учреждениях позволяет исходно назначить 4-й РХТ, при котором гепатотоксические реакции наблюдаются реже и носят менее выраженный характер.

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. Абдуллаев Р. Ю., Ваниев Э. В., Каминская Г. О., Васильева И. А., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и II 6 режимов химиотерапии // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 57-61.
2. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. и др. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких – 2012. – Т. 90, № 12. – С. 15-22.
3. Самойлова А. Г., Буракова М. В., Васильева И. А., Ленская В. В., Ваниев Э. В. Влияние экспресс-детекции резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 18-23.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М., Тверь: ООО «Триада», 2014. – 56 с.
5. Эргешов А. Э., Комиссарова О. Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Федеральный справочник. Здравоохранение России. – 2017. – Вып. 17. – С. 175-179.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Publish Date: May 28, 2009. <http://www.meddrmsso.com>
7. Weyer K, Mirzayev F, Migliori G. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 252-271.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Vaniev E.V., Kaminskaya G.O., Vasilyeva I.A., Komissarova O.G. Evaluation of functional liver state in patients suffering from new pulmonary tuberculosis when using I and IIB chemotherapy regimens. *Probl. Tub.*, 2009, no. 2, pp. 57-61. (In Russ.)
2. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. et al. Frequency and risk of severe adverse reactions during treatment of newly detected tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 90, no. 12, pp. 15-22. (In Russ.)
3. Samoylova A.G., Burakova M.V., Vasilyeva I.A., Lenskaya V.V., Vaniev E.V. The impact of express rifampicin susceptibility testing on chemotherapy efficiency in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 18-23. (In Russ.)
4. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, Tver, ООО Triada Publ., 2014, 56 p.
5. Ergeshov A.E., Komissarova O.G. *Podkhody k lecheniyu bolnykh tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustojchivostyu vozбудitelya*. *Federalny spravochnik. Zdravookhranenie Rossii*. [Approaches to treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple or extensive drug resistance. Federal reference book. Healthcare of Russia]. 2017, Issue 17, pp. 175-179.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Publish Date: May 28, 2009. <http://www.meddrmsso.com>
7. Weyer K, Mirzayev F, Migliori G. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, pp. 252-271.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии.

Тел.: 8 (499) 748-30-23.

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.

Тел.: 8 (499) 785-90-60.

E-mail: okriz@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Department for Pathological Anatomy,
Electronic Microscopy and Biochemistry,
Head of Biochemical Laboratory.

Phone: +7 (499) 748-30-23.

Email: rizvan0403@yandex.ru

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.

Phone: +7 (499) 785-90-60.

Email: okriz@rambler.ru

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.

Тел.: 8 (499) 785-90-19.

E-mail: cniit@ctri.ru

Ставропольский краевой клинический

противотуберкулезный диспансер,

355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.

Тел./факс: 8 (8652) 28-83-60.

Чумакова Елена Сергеевна

заведующая терапевтическим отделением.

E-mail: skkptd@mail.ru

Одинец Василий Спиридонович

главврач.

E-mail: skkptd@mail.ru

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Phone: +7 (499) 785-90-19.

Email: cniit@ctri.ru

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary,

56, Dostoevskiy St.,

Stavropol, 355019.

Phone/Fax: +7 (8652) 28-83-60.

Elena S. Chumakova

Head of Therapy Department.

Email: skkptd@mail.ru

Vasiliy S. Odinets

Head Physician,

Email: skkptd@mail.ru

Поступила 20.11.2018

Submitted as of 20.11.2018



ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* МЕТИЛЕНОВЫМ СИНИМ *IN VITRO*

Д. А. БРЕДИХИН^{2,3}, С. Д. НИКОНОВ^{1,2,3}, А. Г. ЧЕРЕДНИЧЕНКО^{1,2}, Т. И. ПЕТРЕНКО¹, А. И. КОРБУТ¹

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

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

³ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ

⁴Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, РФ

Цель: исследование противотуберкулезных эффектов лазерной фотодинамической инактивации (ФДИ) *M. tuberculosis* H₃₇Rv *in vitro* метиленовым синим (МС) в минимальной концентрации (1 мкг/мл) при лазерном излучении длиной волны 662 нм.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ интенсивности роста *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv после лазерного облучения и лазерной ФДИ МС при различных дозах световой энергии.

Результаты. Обнаружено, что лазерное излучение длиной волны 662 нм оказывает ингибирующее действие на ростовые свойства *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Впервые зарегистрирована ФДИ микобактерий туберкулеза в присутствии минимальной концентрации МС (1 мкг/мл), при которой реализуется подавление роста колоний на 97 и 93% при их обработке излучением длиной волны 662 нм с наименьшими значениями плотности доз световой энергии (46,9 и 93,75 Дж/см²).

Ключевые слова: антимикробная фотодинамическая терапия, туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, метиленовый синий

Для цитирования: Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И., Корбут А. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* метиленовым синим *in vitro* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 28-33. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-28-33>

IN VITRO PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* BY METHYLENE BLUE

D. A. BREDIKHIN^{2,3}, S. D. NIKONOV^{1,2,3}, A. G. CHEREDNICHENKO^{1,2}, T. I. PETRENKO¹, A. I. KOR BUT¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia

⁴Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

The objective: to investigate the anti-tuberculosis effect of laser photodynamic inactivation (PDI) of *M. tuberculosis* H₃₇Rv *in vitro* by methylene blue (MB) in the minimum concentration (1 µg/ml) with laser radiation of 662 nm.

Subjects and methods. A comparative analysis of the intensity of growth of *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv after laser irradiation and laser FDI by MB with different doses of light energy was carried out.

Results. Laser radiation with a wavelength of 662 nm was found to have an inhibitory effect on the growth of *M. tuberculosis* H₃₇Rv. FDI of *Mycobacterium tuberculosis* was first registered in the presence of a minimum concentration of MB (1 µg/ml) which suppressed colony growth by 97 and 93% when they were processed by radiation with a wavelength of 662 nm with the lowest density of doses of light energy (46.9 and 93.75 J/cm²).

Key words: anti-microbial photodynamic therapy, tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, methylene blue

For citations: Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I., Korbut A.I. *In vitro* photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by methylene blue. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 28-33. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-28-33>

Одним из способов повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя может стать антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) с применением фотосенсибилизаторов и световой (лазерной) энергии. Фотосенсибилизатором является химическое соединение, молекула которого под действием квантов света определенной длины волны переходит в возбужденное (триплетное) состояние, а при возврате в

основное состояние передает полученную энергию другим соединениям. В роли акцептора энергии выступает кислород, который, переходя в синглетную форму, запускает каскад свободнорадикальных реакций, в результате которых повреждаются биологические структуры живой клетки и вирусов с исходом в некротические и апоптотические изменения. Ключевым фактором является способность фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в опухолях и бактериальных клетках, что позволяет

использовать фотодинамическую реакцию для противоопухолевой и антимикробной терапии.

Основоположником светотерапии туберкулеза является Нильс Финсен, который в 1903 г. был удостоен Нобелевской премии за лечение туберкулезной волчанки светом специально сконструированной лампы, излучающей в синем и фиолетовом спектрах [14]. Механизмы лечебного противотуберкулезного действия излучения лампы Финсена нашли объяснение значительно позже. В частности, было показано, что микобактерии продуцируют эндогенные порфирины (копропорфирин III) [14, 15], которые являются природными фотосенсибилизаторами, способными в присутствии кислорода и света определенных длин волн генерировать фототоксические реакции, летальные для возбудителя.

С приходом эры антибиотиков фотодинамическая инактивация (ФДИ) микробов оказалась неостребованной. Однако появление множества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в частности *M. tuberculosis* [8], побудило к поиску альтернативных антимикробных стратегий и возродило интерес к АФДТ. Так, проведены успешные исследования ФДИ лекарственно-устойчивых штаммов стафилококков [5, 11], синегнойной палочки [7] в присутствии фотосенсибилизаторов различных классов. Кроме того, экспериментально доказано, что АФДТ с производными порфиринов эффективна *in vitro* против таких видов микобактерий, как *M. bovis* (BCG) [16], *M. smegmatis* [10], с метиленовым синим (МС) против *M. fortuitum* [17] и *M. smegmatis* [10].

МС традиционно используется в медицине в качестве антисептического средства и для хромоцитоскопии. Фотохимические исследования показали, что МС имеет три полосы поглощения световой энергии: две в УФ-области с максимумами (λ_{\max}) при 245 и 295 нм и в видимой красной области при 660 нм. Данный краситель из класса фенотиазинов обладает свойствами фотосенсибилизатора, и перспективы его дальнейшего применения связывают с высокой фототоксичностью в отношении грамположительных микроорганизмов [13], к которым относятся микобактерии туберкулеза (МБТ) [9]. Исследования антимикробной ФДИ МС продемонстрировали его высокую эффективность против различных патогенных микроорганизмов [6, 12]. В частности, на модели возбудителя туберкулеза в виде штаммов *Mycobacterium smegmatis*, чувствительных и устойчивых к ципрофлоксацину, достигнута их фотоинактивация красным светом лазерного излучения при $\lambda = 630$ нм в присутствии МС в дозах 5 и 30 мкг/мл. Показано, что более высокий уровень восприимчивости к ФДИ МС характерен для ципрофлоксацин-резистентных штаммов *M. smegmatis* [18]. Следует отметить, что ФДИ *Mycobacterium tuberculosis hominis* МС прежде не изучалась, хотя уже появились примеры успешной инактивации этого возбудителя туберкулеза

in vitro фотосенсибилизаторами, содержащими хлорин е6 [2-4, 19]. Остаются неизвестными как минимальная антимикобактериальная фототоксическая концентрация МС, так и оптимальный режим дозирования световой энергии для успешной ФДИ МБТ.

Цель: исследовать противотуберкулезные эффекты лазерной ФДИ *M. tuberculosis* H₃₇Rv *in vitro* МС в минимальной концентрации (1 мкг/мл) в присутствии лазерного излучения длиной волны 662 нм.

Материалы и методы

Объект исследования: музейный штамм *M. tuberculosis* H₃₇Rv, полученный в бактериологической лаборатории Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза.

С помощью стандартного метода нефелометрии (Sensititre Nephelometer (TREK Diagnostic Systems), Великобритания) готовили взвесь МБТ H₃₇Rv с бактериальным числом 3×10^7 микробных тел/мл с последующим распределением на две порции, одна из которых подвергалась фотосенсибилизации путем 20-минутной экспозиции с препаратом МС в дозе 1 мкг/мл при комнатной температуре, а вторая служила для сравнения интенсивности роста колоний без фотосенсибилизации. Из каждой порции суспензии МБТ отобрали по 21 образцу объемом 0,2 мл.

Световое воздействие на триплеты образцов бактериальных суспензий с фотосенсибилизацией и без нее осуществляли непрерывным монопозиционным излучением полупроводникового лазерного генератора Лахта Милон с длиной волны 662 нм ($\lambda = 662$ нм). Для ФДИ выбрано шесть режимов дозирования световой энергии, зависящих от параметров мощности и длительности воздействия: 46,9; 93,75; 140,6; 234,5; 468,75; 703,5 Дж/см².

Плотность дозы световой энергии рассчитывается по формуле, $W_s = \frac{P_b \times t}{S}$, где

W_s – плотность дозы световой энергии [Дж/см²],

P_b – мощность лазерного излучения на выходе из световода [Вт],

t – длительность светового воздействия [с],

S – площадь светового пятна [см²].

Контрольные образцы триплетов без фотосенсибилизатора и фотосенсибилизированных МС световой обработке не подвергались.

Инокуляция всех образцов суспензий осуществлялась на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена в триплетях для каждой дозы светового воздействия. Инкубация посевов выполнялась при температуре 37°C в течение 90 дней с еженедельным пересмотром образцов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение. Статистическая значи-

мость различий между независимыми выборками оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Статистическая значимость определена при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из данных таблицы видно, что в контрольных образцах, не подвергнутых лазерному освещению, регистрировался обильный рост колоний (> 100). Проведенное исследование также показало, что без обработки лазерным излучением малые кон-

центрации фотосенсибилизатора не влияют на рост *M. tuberculosis*. Вместе с тем зарегистрирована способность лазерного излучения подавлять рост МБТ $H_{37}Rv$. При детальном рассмотрении этого явления прослеживается дозозависимая тенденция угнетения роста в группе образцов без фотосенсибилизации (рис.). Так, по мере увеличения плотности дозы световой энергии от 46,9 до 703,5 Дж/см² наблюдалось неуклонное снижение интенсивности роста микобактерий от $35,33 \pm 18,66$ до $9,33 \pm 2,86$ колоний.

Таблица. Воздействие различных доз энергии лазерного излучения $\lambda = 662$ нм на рост колоний МБТ без фотосенсибилизации и в присутствии метиленового синего (МС)

Table. The effect of various doses of laser energy with $\lambda = 662$ nm on the growth of MTB colonies without photosensitization and in the presence of methylene blue (MB)

Образец	P_b , Вт	T, мин	W_s , Дж/см ²	Количество выросших колоний МБТ после лазерного воздействия, $\bar{x} \pm \sigma^{**}$	Количество выросших колоний МБТ после ФДИ с МС, $\bar{x} \pm \sigma^{**}$	p-value, критерий Манна – Уитни
H*	-	-	-	> 100	> 100	$p > 0,99$
1	0,1	5	46,9	$35,33 \pm 18,66$	$3,33 \pm 0,47$	$p = 0,002$
2	0,1	10	93,75	$22,33 \pm 3,39$	$6,00 \pm 1,63$	
3	0,1	15	140,6	$10,00 \pm 4,32$	$13,00 \pm 5,72$	$p = 0,93$
4	0,5	5	234,5	$8,33 \pm 0,47$	$13,67 \pm 8,99$	
5	0,5	10	468,75	$13,00 \pm 5,35$	$12,33 \pm 3,68$	
6	0,5	15	703,5	$9,33 \pm 2,86$	$5,00 \pm 1,41$	

Примечание: *К – контроль роста МБТ без воздействия лазерного излучения, ** $\bar{x} \pm \sigma$ – среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение по выборкам ($n = 3$), МБТ – микобактерии туберкулеза, P_b – мощность лазерного излучения в Ваттах, T – длительность лазерного воздействия в минутах, W_s – плотность дозы светового излучения в Дж/см².

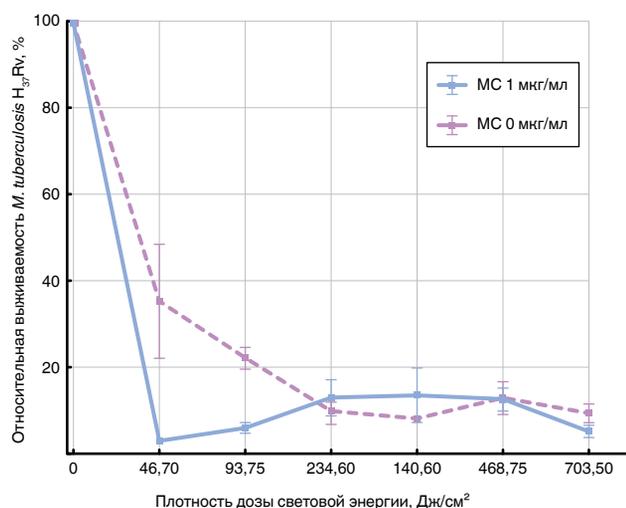


Рис. Влияние фотосенсибилизации МС на интенсивность роста *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv* в зависимости от доз световой энергии. МС – метиленовый синий

Fig. Effect of MB photosensitization on the growth intensity of *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv*, depending on the dose of light energy.

MB - methylene blue

Выявленные антимикобактериальные эффекты лазерной энергии на длине волны 662 нм могут быть обусловлены наличием в МБТ молекул эндогенных порфиринов, часть из которых обладает свойствами фотосенсибилизаторов. Внутриклеточные порфирины микобактерий образуются в процессе их жизнедеятельности и представлены цитохромами, а также ферментами с каталазной и пероксидазной активностью. С учетом этих данных в исследовании режимов лазерной инактивации МБТ избрано световое излучение на длине волны 662 нм как наиболее соответствующей пиковым значениям поглощения световой энергии порфиринами и МС.

При изучении антимикобактериальных свойств МС обнаружен взаимоусиливающий, содружественный противотуберкулезный эффект лазерной активации ($\lambda = 662$ нм) эндогенных порфиринов и экзогенного МС, который выразился в подавлении роста возбудителя на 97 и 93% при наименьших плотностях энергии 46,9 и 93,75 Дж/см² соответственно ($p = 0,002$ для образцов 1 и 2).

По данным таблицы отмечается ослабление антимикобактериального действия ФДИ при превышении плотности дозы 93,75 Дж/см². Так, после фотодинамического воздействия в диапазоне доз от 140,6 до 468,75 Дж/см² количество выросших ко-

лоний превысило значения таковых после ФДИ минимальными дозами света и составило от $13,0 \pm 5,72$ до $12,33 \pm 3,68$ колонии. При этом подавление роста оказалось сопоставимым с действием лазерного излучения в тех же дозах (рис.). Следовательно, при дозах света свыше $93,75$ Дж/см² антимикробный вклад МС в столь малой концентрации (1 мкг/мл) оказался исчерпанным вследствие процесса фотобеливания (фотобликинга) фотосенсибилизатора, после которого препарат утрачивает способность запускать фотодинамическую реакцию. С большой вероятностью можно утверждать, что некоторое увеличение концентрации МС будет обеспечивать полную фотоинактивацию МБТ. В пользу данного утверждения свидетельствуют результаты исследования Shim I. et al. (2016) [18], в которых ФДИ *M. smegmatis* достигла 100% при аналогичной плотности световой дозы (54 Дж/см²) и длине волны 630 нм, но концентрациях МС, превышающих примененную нами в 5 и 30 раз.

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые выявить противотуберкулезную активность МС в предельно минимальной концентрации 1 мкг/мл при ФДИ патогенного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv в пике полосы поглощения света красного диапазона на длине волны 662 нм, что позволило достичь 97% ФДИ при наименьшей плотности световой дозы $46,9$ Дж/см² (рис.).

Не менее важной оказалась повторно подтвержденная способность лазерного излучения длиной

волны 662 нм подавлять жизнедеятельность МБТ H₃₇Rv без фотосенсибилизаторов. Зарегистрирована убедительная редукция роста возбудителя при нарастании световой дозы воздействия, что может свидетельствовать в пользу генерации фотохимических реакций, реализуемых эндогенными порфиринами в возбужденном триплетном состоянии против ДНК МБТ и других внутриклеточных мишеней [1].

Заключение

Наибольший противотуберкулезный эффект лазерного излучения длиной волны 662 нм против музейного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv достигается при плотности дозы энергии излучения от $140,6$ Дж/см² и выше.

Впервые выявлены антимикробактериальные свойства фотосенсибилизатора МС в дозе 1 мкг/мл в отношении музейного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv при лазерном облучении длиной волны 662 нм.

Эффективность ФДИ возбудителя туберкулеза в присутствии минимальных концентраций МС зависит от плотности дозы световой энергии и достигает предельно высоких значений при наименьшей из исследованных доз светового воздействия – $46,9$ Дж/см². Возрастание плотности дозы световой энергии ($140,6$; $234,5$; $468,75$ Дж/см²) оказывает менее значимый бактерицидный эффект, вероятно, вследствие фотобликинга фотосенсибилизатора.

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. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И., Иваненко А. В., Мирзоев М. М. Влияние лазерного излучения длиной волны 662 нм на рост *Mycobacterium tuberculosis* in vitro // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 63-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-63-66.
2. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* радахлорином in vitro // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-5-10.
3. Бриль Г. Е., Манаenkova Е. В., Скворцова В. В. Патент РФ 2628624. Способ подавления роста полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в эксперименте. Заявл. 31.03.2016. Опубл. 21.08.2017. Бюл. № 24.
4. Бриль Г. Е., Скворцова В. В., Манаenkova Е. В. Фотодинамическое подавление роста туберкулезной палочки в культуре // Biomedical Photonics. – 2018. – № S1. – С. 13.
5. Егорова А. В., Бриль Г. Е., Бугаева И. О., Тучина Е. С., Нечаева О. В. Фотодинамическое воздействие лазерного излучения красной области спектра на рост штаммов *Staphylococcus aureus* с использованием фотодитазина // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 428-431. DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-4-428-431.
6. Павлов А. В., Смертина Е. Ю., Донченко Н. А. Антимикробное действие фотосенсибилизатора метиленового синего на культуру *Staphylococcus aureus* // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2013. – № 3. – С. 91-94.
7. Шмиголь Т. А., Собынин К. А., Прусак-Глотов М. В., Щельякалина С. П., Нежежин Е. В., Ермолаева С. А., Негребетский В. В. Применение антимикробной фотодинамической терапии на основе МЦ540 к модели

REFERENCES

1. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I., Ivanenko A.V., Mirzoev M.M. Effect of laser radiation with 662 nm wave on in vitro growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 63-66. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-63-66.
2. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I. In vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 1, pp. 5-10. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-5-10.
3. Brill G.E., Manaenkova E.V., Skvortsova V.V. *Sposob podavleniya rosta polirezistentnykh shtammov Mycobacterium tuberculosis v eksperimente*. [The method for inhibition of growth of polyresistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the experiment]. RF Patent 2628624. Applied as of 31.03.2016. Published as of 21.08.2017. Bull. no. 24.
4. Brill G.E., Skvortsova V.V., Manaenkova E.V. Photodynamic inhibition of *M. tuberculosis* growth in the culture. *Biomedical Photonics*, 2018, no. S1, pp. 13. (In Russ.)
5. Egorova A.V., Brill G.E., Bugaeva I.O., Tuchina E.S., Nechaeva O.V. Photodynamic impact of laser red emission on the growth of *Staphylococcus aureus* strains using Fotoditazin. *Izvestiya Saratovskogo Universiteta. Novaya Seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 428-431. (In Russ.) doi: 10.18500/1816-9775-2017-17-4-428-431.
6. Pavlov A.V., Smertina E.Yu., Donchenko N.A. The anti-microbial action of methylene blue photosensitizer on the culture of *Staphylococcus aureus*. *Sibirskiy Vestnik Selskokhozyaystvennoy Nauki*, 2013, no. 3, pp. 91-94. (In Russ.)
7. Shmigol T.A., Sobyenin K.A., Prusak-Glotov M.V., Schelykalina S.P., Nevezhin E.V., Ermolaeva S.A., Negrebetskiy V.V. Anti-microbial photodynamic

- паневой инфекции // Вестник РГМУ. – 2018. – № 1. – С. 30-35. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.011.
8. Dos Santos Fernandes G.F., Jornada D.H., de Souza P.C. et al. Current advances in antitubercular drug discovery: Potent prototypes and new targets. // *J. Curr. Med. Chemistry.* – 2015. – Vol. 22, Issue 27. – P. 3133-3161. DOI: 10.2174/0929867322666150818103836.
 9. Du Toit L. C., Pillay V., Danckwerts M. P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches // *Respiratory Research.* – 2006. Vol. 7. - P. 118. DOI: 10.1186/1465-9921-7-118.
 10. Feese E., Ghiladi R. A. Highly efficient in vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium smegmatis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64, Iss. 4. – P. 782-785. DOI: 10.1093/jac/dkp278. 15
 11. Grinholc M., Szramka B., Olender K., Graczyk A. Bactericidal effect of photodynamic therapy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain with the use of various porphyrin photosensitizers // *Acta Biochimica Polonica.* – 2007. – Vol. 54, Iss. 3. – P. 665-670.
 12. Hamblin M.R., Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? // *J. Photochem Photobiol Sci.* – 2004. – Vol. 3, Iss. 5. – P. 436-450. DOI: 10.1039/B311900A.
 13. Liu Yao, Qin Rong, Zaat Sebastian A. J., Breukink Eefjan, Heger Michal. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections // *J. Clin. Translat. Research.* – 2015. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 140-167. DOI: 10.18053/jctres.201503.002.
 14. Møller K. I., Kongshoj B., Philipsen P. A., Thomsen V. O., Wulf H. C. How finisen's light cured lupus vulgaris. // *J. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* – 2005. Vol. 21. – P. 118-124. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2005.00159.x.
 15. Nikitushkin V. D., Shleeva M. O., Zinin A. I., et al. The main pigment of the dormant *Mycobacterium smegmatis* is porphyrin // *FEMS Microbiology Letters.* – 2016. – Vol. 363, Iss. 19. doi.org/10.1093/femsle/fnw206.
 16. O'Riordan K., Sharlin D. S., Gross J. et al. Photoinactivation of mycobacteria in vitro and in a new murine model of localized *Mycobacterium bovis* BCG-induced granulomatous infection // *J. Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 5. – P. 1828-1834. DOI: 10.1128/AAC.50.5.1828-1834.2006.
 17. Shih M. H., Huang F. C. Effects of photodynamic therapy on rapidly growing nontuberculous mycobacteria keratitis // *J. Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 223-229. DOI: 10.1167/iov.10-5593.
 18. Shim Insoo, Choi Myungwon, Min Yegee et al. Effect of Methylene Blue-mediated Photodynamic Therapy on Wild-type and Ciprofloxacin-resistant *Mycobacterium smegmatis* // *J. Bacteriol. Virology.* – 2016. Vol. 46, № 1. – P. 27-35. https://doi.org/10.4167/jbv.2016.46.1.27.
 19. Sung Nachmoon, Ra Yonjoon, Back Sunmi, et al. Inactivation of multidrug resistant (MDR) - and extensively drug resistant (XDR) - *Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy // *J. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2013. – Vol. 10, Iss. 4. – P.694-702. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.09.001.
- therapy based on MC540 using the wound infection model. *Bulletin of RGMU.* 2018, no. 1, pp. 30-35. (In Russ.) doi: 10.24075/vrgmu.2018.011.
8. Dos Santos Fernandes G.F., Jornada D.H., de Souza P.C. et al. Current advances in antitubercular drug discovery: Potent prototypes and new targets.. *J. Curr. Med., Chemistry,* 2015, vol. 22, issue 27, pp. 3133-3161. doi: 10.2174/0929867322666150818103836.
 9. Du Toit L.C., Pillay V., Danckwerts M.P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. *Respiratory Research,* 2006, vol. 7, pp. 118, doi: 10.1186/1465-9921-7-118.
 10. Feese E., Ghiladi R.A. Highly efficient in vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium smegmatis*. *J. Antimicrob. Chemother.,* 2009, vol. 64, iss. 4, pp. 782-785. doi: 10.1093/jac/dkp278. 15
 11. Grinholc M., Szramka B., Olender K., Graczyk A. Bactericidal effect of photodynamic therapy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain with the use of various porphyrin photosensitizers. *Acta Biochimica Polonica,* 2007, vol. 54, iss. 3, pp. 665-670.
 12. Hamblin M.R., Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *J. Photochem Photobiol Sci.,* 2004, vol. 3, iss. 5, pp. 436-450. doi: 10.1039/B311900A.
 13. Liu Yao, Qin Rong, Zaat Sebastian A.J., Breukink Eefjan, Heger Michal. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *J. Clin. Translat. Research,* 2015, vol. 1, iss. 3, pp. 140-167. doi: 10.18053/jctres.201503.002.
 14. Møller K.I., Kongshoj B., Philipsen P.A., Thomsen V.O., Wulf H.C. How finisen's light cured lupus vulgaris. *J. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine,* 2005, vol. 21, pp. 118-124. doi: 10.1111/j.1600-0781.2005.00159.x.
 15. Nikitushkin V.D., Shleeva M.O., Zinin A.I., et al. The main pigment of the dormant *Mycobacterium smegmatis* is porphyrin. *FEMS Microbiology Letters,* 2016, vol. 363, Iss. 19. doi.org/10.1093/femsle/fnw206.
 16. O'Riordan K., Sharlin D.S., Gross J. et al. Photoinactivation of mycobacteria in vitro and in a new murine model of localized *Mycobacterium bovis* BCG-induced granulomatous infection. *J. Antimicrob Agents Chemother.,* 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1828-1834. doi: 10.1128/AAC.50.5.1828-1834.2006.
 17. Shih M.H., Huang F.C. Effects of photodynamic therapy on rapidly growing nontuberculous mycobacteria keratitis. *J. Investigative Ophthalmology & Visual Science,* 2011, vol. 52, no. 1, pp. 223-229. doi: 10.1167/iov.10-5593.
 18. Shim Insoo, Choi Myungwon, Min Yegee et al. Effect of Methylene Blue-mediated Photodynamic Therapy on Wild-type and Ciprofloxacin-resistant *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol. Virology,* 2016, vol. 46, no. 1, pp. 27-35. https://doi.org/10.4167/jbv.2016.46.1.27.
 19. Sung Nachmoon, Ra Yonjoon, Back Sunmi, et al. Inactivation of multidrug resistant (MDR) - and extensively drug resistant (XDR) - *Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy. *J. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy,* 2013, vol. 10, iss. 4, pp. 694-702. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.09.001.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)», 630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14.

Бредихин Демид Александрович

ведущий инженер лаборатории биомедицинских применений квантовых материалов, устройств и систем Междисциплинарного квантового центра.
E-mail: demid87@yandex.ru

Никонов Сергей Данилович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биомедицинских применений квантовых материалов, устройств и систем Междисциплинарного квантового центра.
Тел.: 8 (383) 225-59-81.
E-mail: sibnovomed@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk State University,
14, Vavilova St.,
Novosibirsk, 630082

Demid A. Bredikhin

Leading Engineer of Laboratory for Use of Quantum Materials, Devices and Systems within Cross-Disciplinary Quantum Center.
Email: demid87@yandex.ru

Sergey D. Nikonov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Laboratory for Use of Quantum Materials, Devices and Systems within Cross-Disciplinary Quantum Center.
Phone: +7 (383) 225-59-81.
Email: sibnovomed@mail.ru

Чередниченко Андрей Георгиевич

ведущий инженер лаборатории биомедицинских применений квантовых материалов, устройств и систем Междисциплинарного квантового центра.

Тел.: 8 (383) 203-83-62.

E-mail: bact.nniit@gmail.com

Петренко Татьяна Игоревна

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник. 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел.: 8 (383) 203-83-58.

E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Корбут Антон Иванович

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии. 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.

Тел.: 8 (383) 336-40-22.

E-mail: anton.korbut@gmail.com

Andrey G. Cherednichenko

Leading Engineer of Laboratory for Use of Quantum Materials, Devices and Systems within Cross-Disciplinary Quantum Center.

Phone: +7 (383) 203-83-62.

Email: bact.nniit@gmail.com

Tatiana I. Petrenko

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher. 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Phone: +7 (383) 203-83-58.

Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Anton I. Korbut

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Junior Researcher of Endocrinology Laboratory.

2, Timakova St.,

Novosibirsk, 630117

Phone: +7 (383) 336-40-22.

Email: anton.korbut@gmail.com

Поступила 19.01.2019

Submitted as of 19.01.2019



ФАКТОРЫ РИСКА ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ УГОЛОВНО-ИСПОЛНИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

М. Е. ВОСТРОКНУТОВ¹, Е. В. ДЮЖЕВА¹, А. В. КУЗНЕЦОВА², О. В. СЕНЬКО³

¹ФКУ «НИИ ФСИН России», Москва, РФ

²ФГБУН «ИБХФ им. Н. М. Эмануэля» РАН, Москва, РФ

³ВЦ РАН им. А. А. Дородницына ФИЦ ИУ РАН, Москва, РФ

Проблема туберкулеза, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, в настоящее время приобретает все большую актуальность. Определение предикторов летального исхода от сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза необходимо для своевременного выбора оптимальной тактики ведения пациентов и снижения числа случаев неблагоприятного исхода.

Цель: определение значимых факторов риска госпитальной летальности от сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди пациентов пенитенциарных учреждений.

Материалы и методы. Для статистической обработки данных применяли методы машинного обучения, основанные на построении оптимальных разбиений признакового пространства. Для определения коэффициентов значимости выявленных факторов риска использовали метод искусственных нейронных сетей.

Результаты. Установлены предиктивные факторы летальности большого туберкулезом, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции, находящегося на стационарном лечении, наиболее значимыми среди которых стали: наличие активных ВИЧ-ассоциированных заболеваний, количество CD4-лимфоцитов ниже 88 кл/мкл, уровень вирусной нагрузки ВИЧ более 595 892,5 коп/мкл, клинические формы туберкулеза: двусторонний инфильтративный с поражением более двух долей легких, диссеминированный, милиарный, фиброзно-кавернозный, казеозная пневмония, внелегочные формы туберкулеза, аритмия.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, факторы риска, летальность, уголовно-исполнительная система, методы машинного обучения, цифровая медицина

Для цитирования: Вострокнутов М. Е., Дюжева Е. В., Кузнецова А. В., Сенько О. В. Факторы риска госпитальной летальности больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 34-41. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-34-41>

RISK FACTORS OF HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH TB/HIV CO-INFECTION CONFINED IN THE PENITENTIARY SYSTEM

M. E. VOSTROKNUTOV¹, E. V. DYUZHEVA¹, A. V. KUZNETSOVA², O. V. SENKO³

¹Research Institute by the Russian Penitentiary System, Moscow, Russia

²Institute for Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Dorodnitsyn Computing Center of the Federal Research Center of Informatics and Management by the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The problem of tuberculosis with concurrent HIV infection is now becoming increasingly important. It is necessary to determine predictors of a lethal outcome from TB/HIV co-infection for timely selection of the optimal tactics for managing patients and reducing the number of unfavorable outcomes.

Objective: to identify significant risk factors of hospital mortality from TB/HIV co-infection among patients in penitentiary institutions.

Subjects and methods. For statistical data processing, machine learning methods were used based on the optimal splitting of feature space. To determine the significance coefficients of the identified risk factors, the artificial neural network method was used.

Results. The predictive factors of mortality of a tuberculosis patient with concurrent HIV infection undergoing inpatient treatment were identified. The major ones were the following: presence of active HIV associated diseases, CD4 count below 88 cell/mcl, viral load exceeding 595,892.5 copies/mcl, such clinical forms of tuberculosis as bilateral infiltrative tuberculosis with lesion in more than two lobes, disseminated, miliary, fibrous-cavernous tuberculosis, caseous pneumonia, extrapulmonary tuberculosis, and arrhythmia.

Key words: tuberculosis, HIV infection, risk factors, mortality, penitentiary system, machine training methods, digital medicine

For citations: Vostroknutov M.E., Dyuzheva E.V., Kuznetsova A.V., Senko O.V. Risk factors of hospital mortality in patients with TB/HIV co-infection confined in the penitentiary system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 34-41. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-34-41>

В учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС) клиническое течение сочетанной коинфекции туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и) осложняется спецификой условий содержания осужденных, воздействием пенитенциарных

стрессоров, наличием преморбидного фона [12]. В настоящее время почти каждый третий впервые выявленный больной туберкулезом среди лиц, содержащихся в учреждениях УИС, имеет ВИЧ-инфекцию [3]. Согласно научным данным, в пенитен-

циарной системе встречается качественно новый вид этой сочетанной патологии, крайне агрессивно протекающей на фоне неблагоприятного преморбидного состояния [12]. В связи с этим своевременный прогноз неблагоприятного исхода коинфекции ТБ/ВИЧ-и составляет одно из направлений профилактики госпитальной летальности в медицинских учреждениях УИС.

Цель исследования: определение значимых факторов риска госпитальной летальности от сочетанной патологии ТБ/ВИЧ-и среди пациентов медицинских учреждений УИС.

Материалы и методы

Изучены данные из историй болезни осужденных, находившихся на стационарном лечении в туберкулезной больнице Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации (ФСИН России), расположенной на территории Удмуртской Республики. В процессе ретроспективного анализа изучали следующие группы показателей: анамнез (длительность ВИЧ-инфекции, употребление наркотических веществ, наличие инвалидности), данные объективного осмотра (тахикардия, аритмия, лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия), показатели, характеризующие течение туберкулеза (клиническая форма заболевания, наличие рецидива, бактериовыделение, устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам), показатели, характеризующие течение ВИЧ-инфекции (наличие вторичных ВИЧ-ассоциированных заболеваний, приверженность к антиретровирусной терапии), показатели иммунного статуса (количество CD4-лимфоцитов, концентрация ВИЧ в крови), клинический анализ крови (СОЭ, лимфоциты, лейкоциты, гемоглобин, тромбоциты), биохимический анализ крови (креатинин, общий билирубин, АЛТ, АСТ), наличие сопутствующей патологии (язвенная болезнь желудка, парентеральные гепатиты, сахарный диабет).

Для статистической обработки номинальной переменной «форма туберкулеза» применяли следующие обозначения:

«1» – очаговый туберкулез; «2» – инфильтративный туберкулез с необширными поражениями легочной ткани, а также в фазе рассасывания, рубцевания и уплотнения; «3» – двусторонний инфильтративный туберкулез с поражением более двух долей легкого; «4» – диссеминированный туберкулез; «5» – милиарный туберкулез; «6» – внелегочный туберкулез (включены случаи туберкулеза костной системы, кишечника, селезенки, мочеполовой системы); «7» – цирротический туберкулез; «8» – фиброзно-кавернозный туберкулез; «9» – казеозная пневмония; «10» – туберкулез центральной нервной системы; «11» – туберкулезный плеврит.

Для оценки наличия вторичных патологий, обусловленных ВИЧ-инфекцией, применяли значения:

«0» – отсутствие патологии, «1» – диагностировано минимум одно вторичное заболевание, обусловленное ВИЧ.

Наличием фактора «аритмия» обозначены изменения сердечного ритма, за исключением синусовой тахикардии (учтена в факторе «тахикардия»).

Полученный архив данных содержал 30 показателей и 246 пациентов, разделенных на 2 группы. В группу «летальность» включен 51 случай летального исхода заболевания, средний возраст – $36,14 \pm 0,88$ года. В группу «выписка» вошли случаи выписки из стационара для продолжения лечения в амбулаторных условиях (195 человек, средний возраст – $37,19 \pm 0,43$ года).

Для статистической обработки показателей применяли методы машинного обучения (Machine Learning Methods), включающие набор методов распознавания и метод оптимально достоверных разбиений (ОДР), разработанный в Вычислительном центре им. А. А. Дородницына РАН и в Институте биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН [5, 9].

Метод ОДР применяется на первом этапе анализа данных. Он основан на поиске оптимальных границ разбиения по исследуемым показателям, достоверно разделяющих случаи со смертельным исходом и случаи, завершившиеся выпиской. Поиск разбиений производится по обучающей выборке путем оптимизации специального функционала качества. Современные статистические средства позволяют исследовать разбиения с максимальным значением функционала качества F внутри одномерных и двумерных моделей, когда поиск разбиений и оптимальных границ проводится отдельно для каждого признака и для различных пар признаков соответственно. Подробнее технология описана в работах [4, 5, 7-9]. Оценка достоверности разбиения признаков вычисляется с помощью перестановочных тестов [7]. При этом p -значение (мера значимости) вычисляется путем создания большого числа (тысячи) случайно сгенерированных выборок (целевая переменная создается случайно), на которых автоматически проводят аналогичный поиск закономерностей. Если число случайных таблиц, на которых функционал качества равен или превышает значение функционала на обучающей выборке, меньше заданного числа, то считается, что закономерности, найденные для обучающей выборки, не случайны. Для одномерных закономерностей вычисляется одно p -значение, для двумерных – два p -значения, оценивающих значимость вклада каждой из двух переменных. В дальнейшем анализе участвуют наиболее информативные признаки, обеспечивающие статистически отделение одной группы от другой.

Статистический анализ представленной в работе базы данных с использованием метода ОДР и перестановочного теста реализовывался в рамках программных продуктов «Разбиение», «Распознавание», «DataMaster», которые имеют удобный

интерфейс, позволяющий инициировать вывод результатов анализа в удобной статистико-аналитической и графической форме [4, 8]. Использовали также программы машинного обучения из библиотеки Scikit-Learn для языка программирования python [5].

Следующим этапом стал расчет весовых коэффициентов с применением метода искусственной нейронной сети (ИНС). ИНС – это математическая модель, построенная по принципу биологических нейронных сетей, имеющая «нейроны» и «синапсы», в роли которых выступают факторы (процессоры) и коэффициенты связи и взаимодействия между ними. Состояние нейрона можно описать формулой:

$$S = \sum_{i=1}^n x_i w_i, \text{ где}$$

S – значение на выходе нейрона, поступающее на функцию активации;

x – входной параметр; w – вес синапса (в нашем случае – предиктора летального исхода).

Расчет производили при помощи программного обеспечения библиотеки Epcog Machine Learning Framework. На входе подавалась информация о наличии или отсутствии анализируемого предиктивного фактора летальности (бинарная система «0» или «1»). В исследовании использована сеть с внутренним однослойным персептроном (рис. 1).

Использованный в исследовании алгоритм – метод обратного распространения ошибки, функция активации – сигмоидальная.

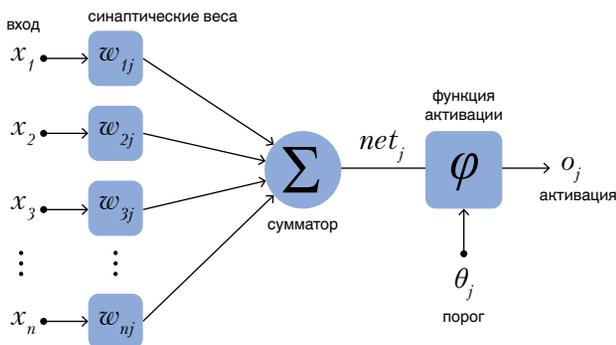


Рис. 1. Схема использованной в исследовании искусственной нейронной сети

Fig. 1. The scheme of the artificial neural network used in the study

Результаты

Представленная ниже диаграмма наглядно демонстрирует различия в распределении значений информативного признака в группе наблюдения с летальным и благоприятным исходом (рис. 2). Графическое пространство разбито на два квадранта, в которых для обозначения объектов наблюдения использованы условные обозначения:

× – объект первого класса (группа «летальность»),

○ – объект второго класса (группа «выписка»).

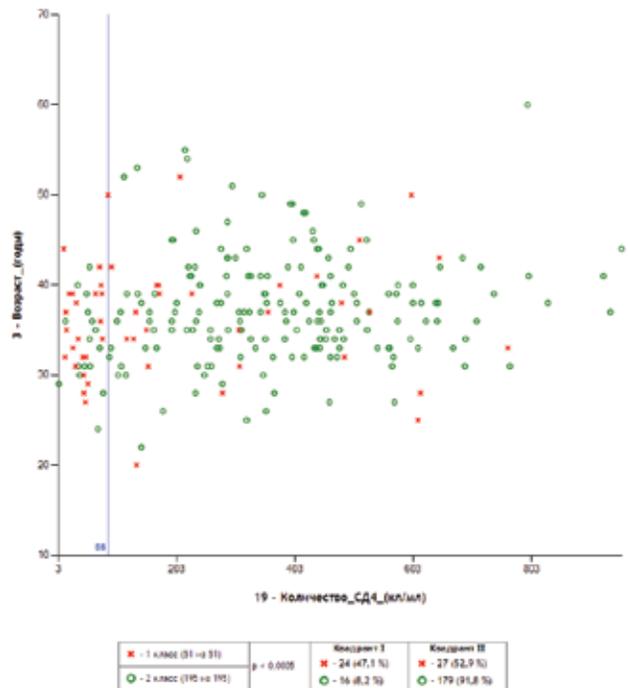


Рис. 2. Одномерная закономерность, отражающая связь уровня CD4-лимфоцитов с исходом больного с ТБ/ВИЧ-и

Fig. 2. A one-dimensional pattern that reflects the correlation of CD4 count and the outcome of a patient with TB/HIV co-infection

На рис. 2 видно, что в квадрант I слева (CD4 менее 88) попали 40 случаев, из них из группы «летальность» 24/51 (47%) случая и лишь 16/195 (8%) – из группы «выписка». На 208 случаев с CD4 более 88 в квадранте II справа приходится 27/51 (53%) летальных случаев и 179/195 (92%) случаев из группы «выписка». Статистическая значимость различий между группами (p) оказалась $\leq 0,0005$. Следовательно, уровень CD4 менее 88 является прогностически неблагоприятным признаком исхода госпитализированного больного туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции. Статистическая значимость различий рассчитана с помощью перестановочного теста.

В рамках одномерных моделей разбиения установлено, что значимыми предиктивными факторами летального исхода больного, находящегося на стационарном лечении, являются следующие формы туберкулеза: двусторонний инфильтративный туберкулез с поражением более двух долей легких ($p = 0,021$), диссеминированный ($p \leq 0,0005$), милиарный ($p \leq 0,0005$), фибринозно-кавернозный ($p \leq 0,0005$), внелегочные формы туберкулеза ($p \leq 0,0005$), туберкулез центральной нервной системы ($p \leq 0,0005$), казеозная пневмония ($p \leq 0,0005$), то есть формы, закодированные под

номера «3», «4», «5», «6», «8», «9», «10»). Клинические формы туберкулеза «очаговый» и «инфильтративный», закодированные «1» и «2», являются прогностически благоприятными, так как в этих случаях преобладают наблюдения с выпиской на амбулаторный этап лечения ($p < 0,0001$). Следующие показатели являются предиктивными факторами летального исхода: активные ВИЧ-ассоциированные заболевания ($p \leq 0,0005$), два (и более) типа парентеральных гепатитов ($p < 0,0005$), рецидив туберкулезного процесса ($p \leq 0,0005$), бактериовыделение ($p \leq 0,0005$), употребление наркотических веществ в раннем возрасте ($p \leq 0,0005$), сахарный диабет ($p = 0,017$), тахикардия ($p \leq 0,0005$), нарушения сердечного ритма ($p \leq 0,0005$), лихорадка ($p \leq 0,0005$), гепатомегалия ($p \leq 0,0005$), спленомегалия ($p = 0,042$). В клинко-лабораторных показателях получены следующие границы значений: уровень CD4-лимфоцитов – менее 88 кл/мкл ($p \leq 0,0005$), вирусной нагрузки ВИЧ – выше 595 892,5 коп/мкл ($p = 0,0075$), общего билирубина – выше 25,5 мкмоль/л ($p \leq 0,0005$), АЛТ – выше 57 ед/л ($p = 0,0025$), АСТ – выше 192 ед/л ($p \leq 0,0035$), креатинина – выше 180,6 мкмоль/л ($p = 0,028$), гемоглобина – ниже 117 г/л ($p \leq 0,0005$), лимфоцитов – менее 18,5 ($p \leq 0,0005$), СОЭ – выше 37,5 ($p \leq 0,0005$).

Не выявлено статистически значимых различий при исследовании факторов (достоверность полученных границ разбиения (p) составила $> 0,05$): цирротический туберкулез, туберкулезный плеврит (клинических форм, закодированных под номерами «7» и «11»), возраст, наличие инвалидности, длительность течения ВИЧ-инфекции с момента выявления (граница свыше 12,5 года), наличие множественной или широкой лекарственной устойчивости возбудителя, наличие приверженности к антиретровирусной терапии, число тромбоцитов (выявленная граница менее 50×10^9 /л), наличие язвенной болезни желудка.

Дальнейший анализ в рамках двумерных моделей разбиения определил 216 сочетанных парных эффектов на уровне значимости по обоим показателям не хуже $p < 0,05$. Пары признаков уточняют и подтверждают закономерности одномерных разбиений (рис. 3).

На рис. 3 приведена двумерная закономерность для значений СОЭ и лимфоцитов. Графическое пространство разбито на четыре квадранта, в которых для обозначения объектов наблюдения использовали условные обозначения:

✗ – объект первого класса (группа «летальность»),

○ – объект второго класса (группа «выписка»).

На рис. 3 видно, что в группе с уровнем СОЭ выше 37,5 мм/ч и лимфоцитов ниже 18,5% (квадрант III) частота летального исхода наиболее высока – 20/51 (39,1%) летальных исходов и всего 1/195 (0,4%) случай выписки. Напротив, минималь-

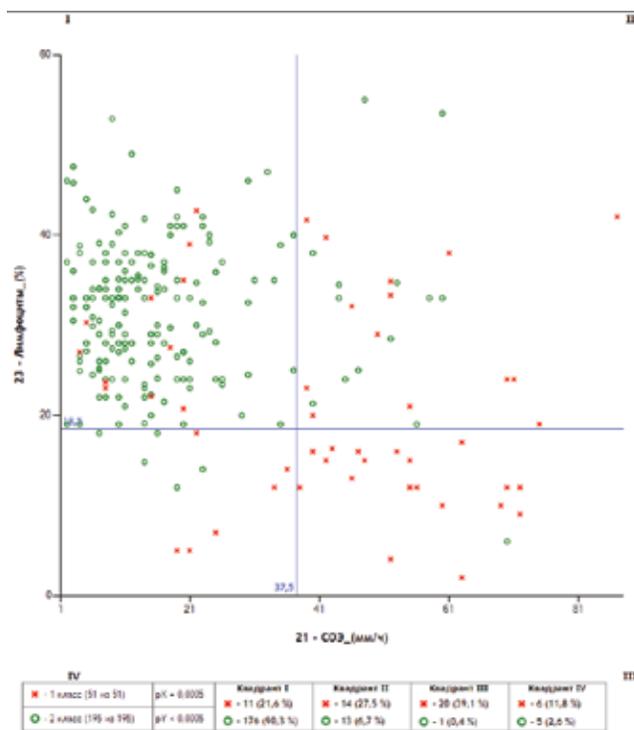


Рис. 3. Двумерная закономерность, отражающая связь летальности больного туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции с уровнем СОЭ и лимфоцитов

Fig. 3. The two-dimensional pattern that reflects the correlation of mortality of a tuberculosis patient with concurrent HIV infection and ESR and lymphocytes level

ной является частота летальных исходов в группе с уровнем СОЭ менее 37,5 мм/ч и лимфоцитов более 18,5% (квадрант I) – только 11/51 (21,6%) летальных исходов и 176/195 (90,3%) случаев выписки. Статистическая значимость разбиений по паре представленных признаков $p \leq 0,0005$.

Закономерности, приведенные на рис. 2 и 3, позволяют оценивать вероятность летального исхода. Однако более высокую точность прогноза обеспечивает учет всех факторов, что может быть достигнуто с применением мультифакторных методов распознавания.

С использованием программного комплекса «Распознавание» и библиотеки Scikit-Learn проведены эксперименты по оценке точности прогноза летального исхода следующей группы методов машинного обучения: метод опорных векторов (Support Vector Machine – SVM), логистическая регрессия, метод решающих лесов, методы мульти-модельных статистических взвешенных синдромов (МСВС), основанных на поиске закономерностей в данных и вычислении на их основе оптимальных диагностических и прогностических решений [5].

Метод опорных векторов (SVM) – в основе лежит идея проведения в поле признакового пространства линейной границы на равном удалении от значений признаков двух распознаваемых классов. При этом должно выполняться дополнительное требование:

ориентировать пунктирные прямые, соединяющие значения показателей в классах (группах) таким образом, чтобы зазор между ними был бы максимальным. В результате проходящая посередине сплошная прямая линия окажется не только равноудаленной от классов, но и максимально удаленной от каждого из них. То есть расстояние от этой прямой до ближайшего к ней объекта каждого из классов будет максимальным (рис. 4).

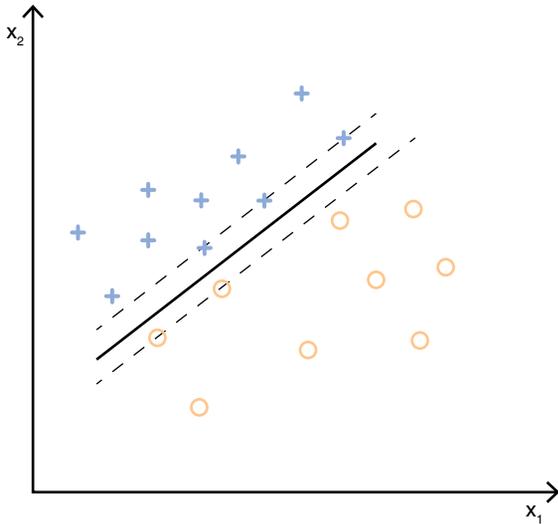


Рис. 4. Пример разделения двух классов границей, проходящей на равном удалении от каждого из них, согласно принципу, лежащему в основе метода опорных векторов [5]

Fig. 4. An example of separation of two classes by a border that passes at an equal distance from each of them, according to the principle of the support vector method [5]

Метод решающих лесов. Решающее дерево – это алгоритм распознавания, представляющий собой иерархически организованную систему вопросов, в результате ответов на которые произвольный распознаваемый случай может быть отнесен к одной из категорий (классов). Решающее дерево может быть изображено графически в виде набора узлов, соединенных направленными стрелками. Построение решающего дерева производится по обучающей выборке. На первом шаге формируется корневой узел. Далее ищутся показатели и вопрос, позволяющие оптимально разделить распознаваемые объекты в выборках, получившихся на данном шаге. Если для какой-либо из выборок не удастся подобрать показатель и вопрос, позволяющие достоверно улучшить однородность во вновь образованных группах, то соответствующий этой выборке узел объявляется конечным (рис. 5).

В методе мультимодельные статистически взвешенные синдромы используются только закономерности с размерностью не выше двух (выздоровление – смерть, наличие осложнений – отсутствие осложнений и т. п.), включая закономерности с границами, произвольно ориентированными относительно координатных осей (одно-, двумерные разбиения).

Далее в исследовании оценивали точность прогноза для каждого из представленных методов с помощью методики скользящего контроля, вычисляющую объективную (несмещенную) оценку точности. В табл. 1 для каждого метода приведены общая доля правильных прогнозов, значения чувствительности, специфичности, а также площадь под ROC-кривой (AUC – area under curve) [4].

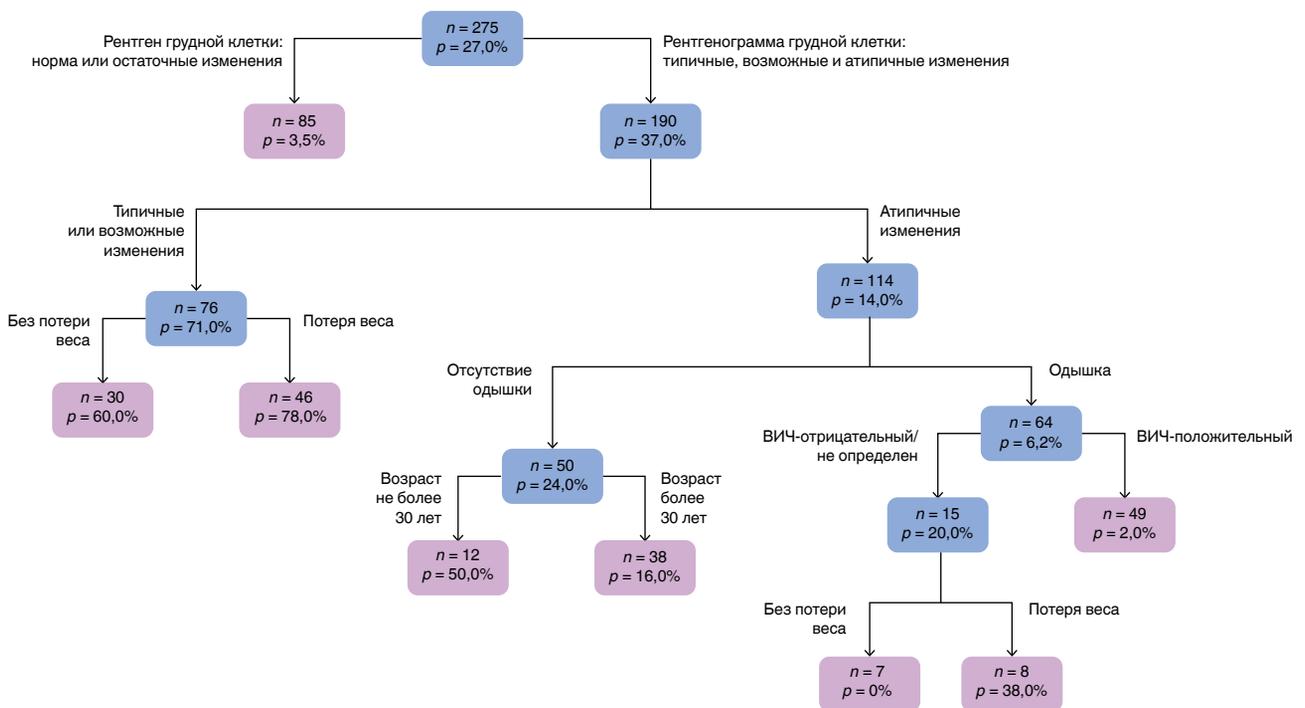


Рис. 5. Пример решающего дерева [5]

Fig. 5. An example of a decision tree [5]

Таблица 1. Точность распознавания методов прогнозирования, основанных на машинном обучении**Table 1. The accuracy of recognition of prediction methods based on machine learning**

Метод	Точность (accuracy)	Чувствительность прогноза	Специфичность	AUC
Решающий лес	90,2	58,8%	98,4%	0,951
МСВС	86,6%	84,3%	87,2%	0,941
Метод опорных векторов (SVM) с радиальной базисной функцией (ядро 6)	90,7%	70,5%	95,8%	0,935
Логистическая регрессия	89,8%	64,7%	96,4%	0,892

Из табл. 1 видно, что наибольшая площадь под кривой и наибольшая специфичность достигаются для метода решающих лесов. Однако чувствительность при этом оказывается ниже 60%. Несколько ниже значения AUC и специфичности для метода МСВС. Но чувствительность для этого метода достигает 84%.

На следующем этапе исследования для верифицированных выше факторов риска определены весовые коэффициенты, рассчитанные методом искусственной нейронной сети (в порядке убывания значимости) (табл. 2).

В результате наиболее значимыми стали следующие показатели: наличие активных ВИЧ-ассоциированных заболеваний, обширные, хронические и остро прогрессирующие формы туберкулеза, низкий уровень CD4-лимфоцитов (менее 88 кл/мкл), высокая вирусная (ВИЧ) нагрузка (выше 595 892,5 коп/мкл), нарушения сердечного ритма.

Заключение

Результатом исследования стало выявление 21 статистически значимого фактора риска летального исхода госпитализированного больного с ТБ/ВИЧ-и из числа лиц, содержащихся в пенитенциарных учреждениях. Наиболее значимые среди них: наличие активных ВИЧ-ассоциированных заболеваний; количество CD4-лимфоцитов ниже 88 кл/мкл; уровень нагрузки ВИЧ более 595 892,5 коп/мкл; клинические формы туберкулеза: двусторонний инфильтративный с поражением более двух долей легких, диссеминированный, милиарный, фиброзно-кавернозный, казеозная пневмония, внелегочные формы; аритмия.

Ведущая роль низких показателей иммунного статуса, обуславливающих наличие оппортунистических заболеваний и склонность к генерализации

Таблица 2. Веса полученных предиктивных факторов неблагоприятного исхода у госпитализированного больного с ТБ/ВИЧ-и, рассчитанные методом ИНС (представлены в порядке снижения значимости)**Table 2. The weights of the resulting predictive factors of an unfavorable outcome in a hospitalized patient with TB/HIV co-infection and calculated by the ANN method (presented in descending order of significance)**

n/n	Предиктор летального исхода	Граница	Коэффициент значимости показателя (wi)
1	ВИЧ-ассоциированные заболевания	Выше 0,5	3.35377917221838642
2	Прогностически неблагоприятная клиническая форма туберкулеза	Выше 0,5	2.83100800557833721
3	Количество CD4 (кл/мл)	Ниже 88	1.69070350529426261
4	Нарушения сердечного ритма	Выше 0,5	1.3920659965681774
5	Вирусная нагрузка (коп/мл)	Выше 595892,5	1.2198393428438181
6	СОЭ (мм/ч)	Выше 37,5	1.20292813506525431
7	Гепатомегалия	Выше 0,5	1.1758030215215907
8	Лихорадка	Выше 0,5	0.97598251161463589
9	Бактериовыделение	Выше 0,5	0.94115682630914832
10	Наличие парентеральных микст-гепатитов	Выше 0,5	0.930557376789396
11	Лимфоциты (%)	Ниже 17,5	0.82695332799410282
12	Рецидив туберкулезного процесса	Выше 0,5	0.72774001434686153
13	Гемоглобин (г/л)	Ниже 117	0.6326385692863451
14	Тахикардия	Выше 0,5	0.54781831699735573
15	Наличие сахарного диабета	Выше 0,5	0.5114843465412765
16	Креатенин (ммоль/л)	Выше 180,6	0.4902498469546219
17	Наркомания	Выше 1,5	0.48705265296608929
18	Общий билирубин (мкмоль/л)	Выше 25,05	0.358326273273828708
19	АСТ (ед/л)	Выше 192	0.3385769272954069
20	Спленомегалия	Выше 0,5	0.26450218663547226
21	АЛТ (ед/л)	Выше 57	0.223625096662437537

туберкулезного процесса, подтверждает определяющее значение иммуносупрессии в развитии заболевания и наступлении летального исхода. Влияние данных показателей на неблагоприятный прогноз у пациентов с ТБ/ВИЧ-и согласуется с данными научных исследований других авторов [1, 6, 11].

Своевременная диагностика ВИЧ-ассоциированных и СПИД-индикаторных заболеваний является проблемным вопросом, и его решение позволит снизить смертность пациентов с ТБ/ВИЧ-и из числа лиц, отбывающих наказание.

Кроме того, установлено значимое влияние на прогноз летального исхода наличия нарушений сердечного ритма. Проявление этого фактора может быть обусловлено широким этиологическим спектром: врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы, поражение ВИЧ лимфоцитов миокарда (ВИЧ как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний), побочные действия комплексной химиотерапии, влияние пенитенциарного стресса [2, 12]. Необходимо практиковать совместное ведение пациентов с ТБ/ВИЧ-и врачами-специалистами: фтизиатром, инфекционистом и терапевтом.

В данном исследовании доказывается прогностическая значимость как факторов неблагоприятного исхода наличие бактериовыделения и рецидива туберкулезного процесса. Эти показатели относятся к отягощающим течение туберкулеза, увеличивают длительность режимов противотуберкулезной терапии [13].

Выявленные предикторы госпитальной летальности из групп соматического статуса (спленомегалия, гепатомегалия, тахикардия, лихорадка) и значений клинико-лабораторных показателей (анемия, лимфопения, гипербилирубинемия, гипертрансаминаземия) находят отражение в научных исследованиях [1, 6, 10, 11, 14].

Прогностическая сила факторов наличия сопутствующих патологий (парентеральных микст-гепатитов и сахарного диабета), как оказывающих неблагоприятное воздействие на исход заболевания, подтверждается исследованиями [2, 10].

Выявленный в исследовании фактор «употребление наркотических веществ с раннего возраста», как предиктор неблагоприятного исхода сочетанной патологии, характеризует специфичность пенитенциарной среды.

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. Бондаренко В. Н., Демидова Е. В. Анализ стационарной летальности у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Пробл. здоровья и экологии. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 91-94.
2. Вагутин Н. Т., Калинина Н. В., Лагуненкова О. И., Шевелек А. Н. Поражение сердечнососудистой системы при ВИЧ-инфекции // Сердце и сосуды. – 2013. – № 4 (44). – С. 116-122.
3. Вострокнутов М. Е., Сысоев П. Г. Динамика эпидемиологических показателей сочетанной патологии «туберкулез и ВИЧ-инфекция» среди лиц, отбывающих наказание // Здоровье и образование в XXI в. – 2016. – Т. 19, № 11. – С. 181-186.
4. Гулиев Р. Р., Сенько О. В., Затеищиков Д. А. и др. Применение оптимальных разбиений для многопараметрического анализа данных в клинических исследованиях // Математическая биология и биоинформатика. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 46-63.
5. Дюжева Е. В., Кузнецова А. В., Сенько О. В. Определение факторов риска сердечно-сосудистой летальности в учреждениях уголовно-исполнительной системы с использованием методов машинного обучения // Врач и информационные технологии. – 2017. – № 2. – С. 25-49.
6. Загдын З. М., Данилова Т. И., Ковалев Н. Ю. и др. Скрининг на туберкулез ВИЧ-положительных бывших и отбывающих наказание заключенных и лиц без определенного места жительства в многоцентровом когортном исследовании в регионах северо-запада России // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 76-84.
7. Кузнецова А. В., Костомарова И. В., Водолагина Н. Н. и др. Изучение влияния клинико-генетических факторов на течение дисциркуляторной энцефалопатии с использованием методов распознавания // Математическая биология и биоинформатика – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 115-146.
8. Кузнецова А. В., Костомарова И. В., Сенько О. В. Логико-статистический анализ связи клинико-лабораторных показателей с возникновением нарушения мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга // Математическая биология и биоинформатика. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 182-224.

REFERENCES

1. Bondarenko V.N., Demidova E.V. Analysis of hospital mortality in patients with HIV-associated tuberculosis. *Probl. Zdorovya i Ekologii*, 2008, vol. 18, no. 4, pp. 91-94. (In Russ.)
2. Vatutin N.T., Kalinina N.V., Lagunenkov O.I., Shevelek A.N. Cardiovascular disorders in case of HIV-infection. *Serditse i Sosudy*, 2013, no. 4 (44), pp. 116-122. (In Russ.)
3. Vostroknutov M.E., Sysoev P.G. Changes in the epidemiological rates of TB/HIV co-infection among prisoners. *Zdorovye i Obrazovaniye v XXI v.*, 2016, vol. 19, no. 11, pp. 181-186. (In Russ.)
4. Guliev R.R., Senko O.V., Zateyschikov D.A. et al. Optimal splitting for multi-parameter analysis of clinical trials data. *Matematicheskaya Biologiya i Bioinformatika*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. 46-63. (In Russ.)
5. Dyuzheva E.V., Kuznetsova A.V., Senko O.V. Defining risk factors for cardiovascular mortality in the penitentiary system using machine training methods. *Vrach i Informatsionnye Tekhnologii*, 2017, no. 2, pp. 25-49. (In Russ.)
6. Zagdyn Z.M., Danilova T.I., Kovalev N.Yu. et al. Screening for tuberculosis in HIV positive prisoners, ex-prisoners and homeless people in the multi-center cohort trial in the North-Western regions of Russia. *Journal Infektologii*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 76-84. (In Russ.)
7. Kuznetsova A.V., Kostomarov I.V., Vodolagina N.N. et al. Impact of clinical and genetic factors on the course of dyscirculatory encephalopathy using recognition techniques. *Matematicheskaya Biologiya i Bioinformatika*, 2011, vol. 6, no. 1, pp. 115-146. (In Russ.)
8. Kuznetsova A.V., Kostomarov I.V., Senko O.V. Logical statistics analysis of the correlation between clinical laboratory rates and blood circulation disorders in senile patients with chronic cerebral ischemia. *Matematicheskaya Biologiya i Bioinformatika*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 182-224. (In Russ.)
9. Kuznetsova A.V., Senko O.V. Using methods of DataMining in medical laboratory research for detection of consistent patterns in the arrays of data. *Vrach i Informatsionnye Tekhnologii*, 2005, no. 1, pp. 49-56. (In Russ.)

9. Кузнецова А. В., Сенько О. В. Возможности использования методов DataMining в медико-лабораторных исследованиях для выявления закономерностей в массивах данных // Врач и информационные технологии. – 2005. – № 1. – С. 49-56.
10. Новицкая О. Н., Филиппова Т. П., Каян О. В. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – № 2. – С. 209-211.
11. Пантелеев А. М. и др. Анализ летальности у больных туберкулезом и ВИЧ // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 45-48.
12. Пономарев С. Б., Аверьянова Е. Л. ВИЧ и туберкулез в уголовно-исполнительной системе // Ведомости уголовно-исполнительной системы. – 2015. – № 8 (159). – С. 24-26.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2014. – С. 28.
14. Хайретдинов Р. К., Давыдкин И. Л., Куртов И. В., Селихова М. А., Зорина Е. В., Вехова Е. В., Лисеева Н. В., Куваев В. С., Царева Е. В. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 3. – С. 129-132.
10. Novitskaya O.N., Filippova T.P., Kanya O.V. Factors providing impact on mortality in those suffering from HIV-associated tuberculosis of central nervous system. *Acta Biomedica Scientifica*, 2011, no. 2, pp. 209-211. (In Russ.)
11. Panteleev A.M. et al. Analysis of mortality in HIV/TB patients. *Probl. Tub.*, 2005, no. 10, pp. 45-48. (In Russ.)
12. Ponomarev S.B., Averyanova E.L. HIV and tuberculosis in the penitentiary system. *Vedomosti Ugolovno-Iсполnitel'noy Sistemy*, 2015, no. 8 (159), pp. 24-26. (In Russ.)
13. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculous in HIV patients]. Moscow, 2014, pp. 28.
14. Khayretdinov R.K., Davydkin I.L., Kurtov I.V., Selikhova M.A., Zorina E.V., Vekhova E.V., Liseeva N.V., Kuvaev V.S., Tsareva E.V. Thrombocytopenia in HIV infection. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhy Narodov. Seriya: Meditsina*, 2010, no. 3, pp. 129-132. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*ФКУ «Научно-исследовательский институт
Федеральной службы исполнения наказаний» РФ,
125130, Москва, Нарвская ул., д. 15а.*

Вострокнутов Михаил Евгеньевич

*старший научный сотрудник филиала (г. Ижевск).
E-mail: 89128762926@yandex.ru*

Дюжева Елена Викторовна

*научный сотрудник центра изучения проблем
управления и организации исполнения наказаний
в уголовно-исполнительной системе.
E-mail: ele5055@yandex.ru*

Кузнецова Анна Викторовна

*ФГБУН «Институт биохимической физики
им. Н. М. Эмануэля» РАН,
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
119334, Москва, Косыгина ул., д. 4.
E-mail: azforus@yandex.ru*

Сенько Олег Валентинович

*Вычислительный центр им. А. А. Дородницына РАН
Федерального исследовательского центра «Информатика
и управление» РАН,
доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник.
119333, Москва, Вавилова ул., д. 40.
E-mail: senkoov@mail.ru*

FOR CORRESPONDENCE

*Research Institute
by the Russian Penitentiary System,
15a, Narvskaya St., Moscow, 125130*

Mikhail E. Vostroknutov

*Senior Researcher of the Branch (Izhevsk)
Email: 89128762926@yandex.ru*

Elena V. Dyuzheva

*Senior Researcher of Research Center of Problems
of Management and Punishment Execution in the Penitentiary
System.
Email: ele5055@yandex.ru*

Anna V. Kuznetsova

*Institute for Biochemical Physics of the Russian Academy
of Sciences,
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher.
4, Kosygina St.,
Moscow, 119334
Email: azforus@yandex.ru*

Oleg V. Senko

*Dorodnitsyn Computing Center of the Federal Research Center
of Informatics and Management
by the Russian Academy of Sciences,
Doctor of Physico-Mathematical Sciences,
Leading Researcher.
40, Vavilova St., Moscow, 119333
Email: senkoov@mail.ru*

Поступила 28.06.2018

Submitted as of 28.06.2018



ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО В КОМПЛЕКСНОМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ОБСЛЕДОВАНИИ НА ТУБЕРКУЛЕЗ ПОСТОЯЛЬЦЕВ УЧРЕЖДЕНИЙ СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ С КРУГЛОСУТОЧНЫМ ПРЕБЫВАНИЕМ

А. А. ШУРЫГИН^{1,2}, И. В. ПЕРМИНОВА³, А. А. КОВТУН³, В. П. ПЛОТНИКОВ³, Е. Г. НОВИКОВА^{2,3}, Д. А. КУДЛАЙ⁴

¹ФГБУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера», г. Пермь, РФ

²Министерство здравоохранения Пермского края, г. Пермь, РФ

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

⁴ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Москва, РФ

Цель исследования: изучить эффективность комплексного обследования с применением кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении и флюорографического обследования с помощью передвижных флюорографических кабинетов лиц, длительно проживающих в учреждениях социального обслуживания.

Материалы и методы: обследовано 624 постояльца в учреждениях социального обслуживания, из них 438 мобильным гражданам проведены флюорографическое исследование передвижным флюорографическим кабинетом и кожная проба с АТР. 186 нетранспортабельным и маломобильным постояльцам выполнены микроскопическое исследование мокроты и кожная проба с АТР.

Результаты исследования. Установлено, что микроскопическое исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии у нетранспортабельных и маломобильных постояльцев стационарных учреждений социального обслуживания является малоинформативным методом раннего выявления туберкулеза и должно применяться в сочетании с пробой с АТР. Применение иммунодиагностики у постояльцев этих учреждений позволяет выявить группы высокого риска в 6,6% случаев по развитию активного туберкулеза и своевременно провести профилактические мероприятия.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, туберкулез, учреждения социального обслуживания

Для цитирования: Шурыгин А. А., Перминова И. В., Ковтун А. А., Плотников В. П., Новикова Е. Г., Кудлай Д. А. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного в комплексном профилактическом обследовании на туберкулез постояльцев учреждений социального обслуживания с круглосуточным пребыванием // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 42-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-42-47>

TUBERCULOUS RECOMBINANT ALLERGEN AS A PART OF PREVENTIVE EXAMINATION FOR TUBERCULOSIS AMONG PATIENTS OF 24-HOUR SOCIAL SERVICE INSTITUTIONS

A. A. SHURYGIN^{1,2}, I. V. PERMINOVA³, A. A. KOVTUN³, V. P. PLOTNIKOV³, E. G. NOVIKOVA^{2,3}, D. A. KUDLAY⁴

¹E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

²Perm Regional Ministry of Health, Perm, Russia

³Perm Regional Clinical Phthisiopulmonology Medical Center, Perm, Russia

⁴Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The objective of the study: To assess the efficacy of comprehensive examination using the skin test with tuberculous recombinant allergen in standard dilution (TRA) and fluorography with the mobile X-ray unit in the patients living in social service institutions for a long period of time.

Subjects and methods: 624 persons living in social service institutions were examined, of them 438 walking patients had fluorography tests by the mobile X-ray unit and a skin test with TRA. 186 immobile and partially mobile patients had sputum microscopy and the skin test with TRA.

Results. It was found out that sputum microscopy for acid-fast mycobacteria was uninformative for early detection of tuberculosis in immobile and partially mobile patients of social service institutions and it should be used simultaneously with TRA test. Immunodiagnostics in the patients of these institutions allowed identifying risk groups facing high risk to develop active tuberculosis in 6.6% of cases and prescribing them with preventive treatment in a timely manner.

Key words: tuberculous recombinant allergen, tuberculosis, social service institution

For citations: Shurygin A.A., Perminova I.V., Kovtun A.A., Plotnikov V.P., Novikova E.G., Kudlay D.A. Tuberculous recombinant allergen as a part of preventive examination for tuberculosis among patients of 24-hour social service institutions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 42-47. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-42-47>

Серьезной проблемой, влияющей на эпидемическую ситуацию по туберкулезу, продолжает оставаться туберкулез в группах повышенного риска, к которым в том числе относятся лица с психоневрологическими заболеваниями, проживающие в учреждениях социального обслуживания [4].

Всего в Пермском крае насчитывается девять краевых государственных стационарных учреждений социального обслуживания населения с 37 филиалами, в которых проживает 6 320 человек.

В 2018 г. наблюдался значительный рост заболеваемости туберкулезом среди постояльцев психоневрологических интернатов (ПНИ) Пермского края (рис. 1) – 276,9 на 100 тыс. постояльцев, что на 38,5% выше, чем в 2017 г.

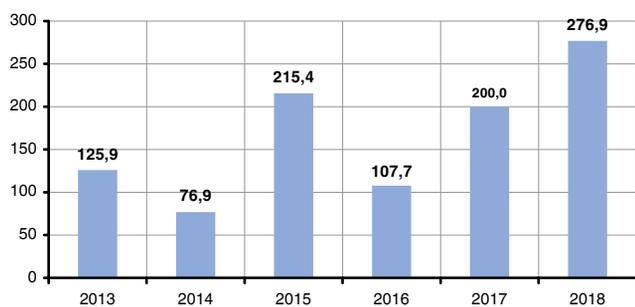


Рис. 1. Заболеваемость в учреждениях социального обслуживания населения Пермского края на 100 тыс. постояльцев

Fig. 1. The incidence in the social service institutions of Perm Region per 100,000 patients

По результатам исследований О. Д. Бароновой установлено, что туберкулез легких у больных с психическими заболеваниями в 60,2% случаев протекает при отсутствии жалоб и выраженных клинических проявлений, с низкой частотой установленного бактериовыделения из-за трудности получения мокроты для анализа, а также с редкой частотой деструктивных изменений [2].

Опасность развития и распространения туберкулеза среди постояльцев ПНИ связана с низким уровнем санитарно-гигиенической культуры, отсутствием критики к своему состоянию [4].

Заносу и распространению туберкулезной инфекции в учреждениях социального обслуживания, по мнению Н. В. Эйсмонт, способствуют: неудовлетворительное медицинское наблюдение за проживающими, отсутствие должной настороженности персонала интернатов в отношении возросшей возможности возникновения в них вспышек туберкулеза, позднее выявление первых больных, незнание и неумелое проведение противотуберкулезных профилактических и противоэпидемических мероприятий, отсутствие изоляторов, недостаточный контроль со стороны территориальных противотуберкулезных диспансеров и центров Госсанэпиднадзора за проведением противотуберкулезной работы в интернатах [7].

Так, при выявлении случаев активного туберкулеза в учреждениях социального обслуживания населения Пермского края в 80% случаев наблюдалось несоблюдение противоэпидемических мероприятий – несвоевременная изоляция постояльца при подозрении на туберкулез, несоблюдение сроков обследования контактных лиц, несвоевременное назначение химиопрофилактики туберкулеза контактным лицам.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» лицам, проживающим в стационарных организациях социального обслуживания, проводится флюорография (ФГ) легких или рентгенография органов грудной клетки 1 раз в год, нетранспортабельным и маломобильным гражданам – исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии методом микроскопии.

Несмотря на это, у 42,5% проживающих в учреждениях социального обслуживания Пермского края в 2018 г. не соблюдены сроки профилактических осмотров (рис. 2).

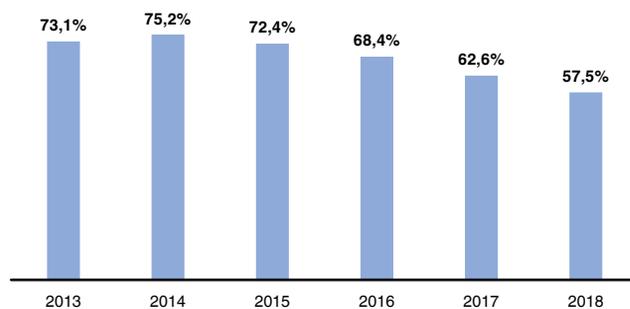


Рис. 2. Соблюдение сроков профилактических осмотров на туберкулез в учреждениях социального обслуживания

Fig. 2. Compliance with time frames of preventive screening for tuberculosis in social service institutions

По мнению З. Х. Корниловой (2007 г.), низкий процент обнаружения микобактерий туберкулеза в мокроте объясняется трудностью взятия материала для бактериологического исследования у психически больных, а также сухостью слизистых оболочек дыхательных путей и снижением кашлевого рефлекса вследствие приема нейролептиков [3].

Учитывая вышеизложенное, одной из основных задач по предупреждению распространения туберкулеза в стационарных учреждениях социального обслуживания Пермского края является пересмотр основных подходов к профилактическим осмотрам для раннего выявления туберкулеза с включением методов иммунодиагностики, таких как кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении. Тест имеет высокую специфичность и чувствительность в диа-

гностике туберкулеза у пациентов различных групп [1, 6, 8, 9]. В отличие от лучевых методов обследования проба с АТР позволяет выявить не только активное заболевание, но и латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ), что важно для профилактических мероприятий в стационарных учреждениях социального обслуживания.

Цель исследования: изучить эффективность комплексного обследования с применением кожного теста с АТР в стандартном разведении и ФГ-обследованием с помощью передвижных флюорографических кабинетов лиц, длительно проживающих в учреждениях социального обслуживания.

Материалы и методы

В 2019 г. в ГБУЗ ПК «КФМЦ» создано рентгенофлюорографическое отделение с парком передвижных флюорографических кабинетов – 3 кабинета на базе «КАМАЗ», 6 кабинетов – на базе «ПАЗ» для повышения доступности медицинской помощи по профилю «фтизиатрия».

Приказом Министерства здравоохранения Пермского края в 2019 г. в зоны обслуживания передвижных флюорографов ГБУЗ ПК «КФМЦ» включены все стационарные учреждения Министерства социального развития Пермского края.

Проведена оценка результатов работы передвижных флюорографических кабинетов ГБУЗ ПК «КФМЦ» с января по май 2019 г., и выделены учреждения, в которых в первую очередь необходимо изменить подходы к периодическим осмотрам.

В ГБУЗ ПК «КФМЦ» разработан и активно внедряется алгоритм профилактики и раннего выявления туберкулеза в учреждениях социального обслуживания, включающий для мобильных граждан флюорографическое обследование с помощью передвижных флюорографических кабинетов 1 раз в год и проведение кожной пробы с АТР 1 раз в год, для нетранспортабельных и маломобильных постояльцев – исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии методом микроскопии и проведение кожного теста с АТР 1 раз в год.

При выявлении изменений на флюорограмме и измененной чувствительности при пробе с АТР

постояльцев госпитализировали в противотуберкулезные учреждения Пермского края для верификации диагноза. После изоляции постояльцев в учреждении проводились противоэпидемические мероприятия в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза». При подтверждении активного туберкулеза постояльцы получали лечение в противотуберкулезном стационаре. При отсутствии активного процесса проводилось дообследование у других специалистов в условиях противотуберкулезной службы (онколог, пульмонолог).

При отсутствии изменений на флюорограмме, но при наличии измененной чувствительности к АТР, постояльцам проводились компьютерная томография и молекулярно-генетическое исследование мокроты на наличие ДНК микобактерий туберкулеза. При отсутствии заболевания постояльцам проводилось превентивное лечение ЛТИ изониазидом в сочетании с этамбутолом (фтизоэтам) в течение 3-6 мес. с последующим контрольным проведением кожной пробы с АТР в условиях ПНИ, но под контролем врачей-фтизиатров.

Проведен анализ результатов внедрения алгоритма профилактического обследования на туберкулез в Краевом государственном автономном стационарном учреждении социального обслуживания населения Пермского края (ПНИ) в феврале 2019 г. Всего обследовано 624 постояльца, среди которых 438 человек были мобильными, 186 являлись нетранспортабельными и маломобильными лицами.

При обработке полученных результатов применялись методы описательной статистики, Excel 2010 и BioStat 2009, а также общепринятые методы графического изложения [5].

Результаты исследования

С января по май 2019 г. передвижными флюорографами ГБУЗ ПК «КФМЦ» проведено 13 901 исследование, изменения в легких, требующие дообследования, выявлены у 892 человек – 6,3% (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что чаще всего рентгенологические изменения в легких выявлялись среди обследованных из ФСИН (5,0%), труднодоступных

Таблица 1. Результаты работы передвижных флюорографических кабинетов ГБУЗ ПК «КФМЦ» в 2019 г. (с января по май)

Table 1. Results of examination with the mobile X-ray unit of Perm Regional Clinical Phthisiopulmonology Medical Center in 2019 (from January till May)

Место работы передвижных флюорографов	Обследовано, абс.	Выявлено изменений, абс.	%
ФСИН	240	12	5,0
Учреждения социального обслуживания	1 523	122	8,0
СОШ	135	1	0,7
суз/вуз	130	0	0,0
Площадки в общественных местах	397	14	3,5
Предприятия	2 896	90	3,1
Труднодоступные и малочисленные населенные пункты	8 850	662	7,5
Всего	14 171	892	6,3

и малочисленных населенных пунктов (7,5%) и учреждений социального обслуживания населения (8,0%).

При оценке эффективности внедрения алгоритма в ПНИ оценена половозрастная структура проживающих ($n = 624$). Среди постояльцев преобладали мужчины – 337 (54%) человек, женщин – 287 (46%), половозрастная структура представлена на рис. 3.

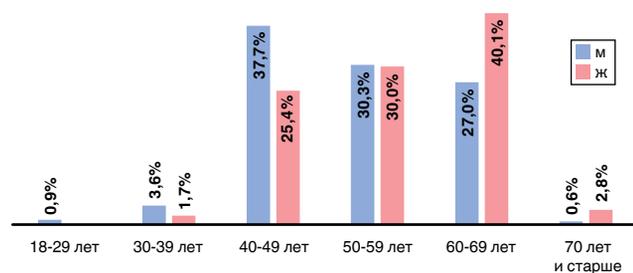


Рис. 3. Половозрастная структура постояльцев ПНИ
Fig. 3. Age and gender structure of patients of social service institution

Положительная реакция на АТР установлена у 41/624 проживающего в ПНИ (6,6%) (табл. 2), после их дообследования туберкулез выявлен у 5/624 (0,8%) человек. Во всех случаях (100%) у больных туберкулезом органов дыхания проба с АТР была положительная.

При флюорографическом обследовании 438 мобильных проживающих изменения в легких выявлены у 28 (6,4%), однако положительная реакция на АТР зарегистрирована у 6/28 (21,4%). Эти постояльцы были немедленно переведены для дообследования в туберкулезное отделение психиатрической больницы, где был установлен диагноз туберкулеза легких 4 пациентам: 2 – инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, 1 – диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, 1 – очаговый туберкулез в фазе инфильтрации. Бактериовыделение обнаружено у 2/4 (50%) пациентов, у обоих по результатам молекулярно-генетического исследования выявлена множественная лекарственная

устойчивость возбудителя. Еще у 2 из 6 пациентов активность туберкулезного процесса не подтвердилась, диагноз – остаточные изменения перенесенного туберкулеза легких. У остальных 22 постояльцев, имеющих изменения на флюорограмме, при отрицательной пробе с АТР после дообследования установлены: вариант возрастной нормы – у 6 человек, пневмофиброз – у 7 человек, хронические неспецифические заболевания органов дыхания – у 9 человек.

При отсутствии изменений на ФГ среди 23 лиц с положительной пробой с АТР туберкулез внелегочной локализации не выявлен ни в одном случае.

Следует отметить, что при микроскопическом исследовании мокроты у 186 нетранспортабельных и маломобильных постояльцев кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены ни в одном образце. Однако у 12/186 (6,5%) из них установлены положительные реакции на АТР, и после дообследования очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации выявлен у 1/12 (8,3%). У остальных 11 установлена ЛТИ, изменения расценены как локальный пневмофиброз (4 человека), остаточные изменения перенесенного туберкулеза легких (3 человека) и хронические неспецифические заболевания органов дыхания (4 человека). Таким образом, у нетранспортабельных постояльцев выявляемость активного туберкулеза по пробе с АТР составила 5,4 на 1 000 обследованных, к группе риска по развитию туберкулеза отнесены 11, что составило 59,1 на 1 000 обследованных. Метод микроскопии дал отрицательные результаты у всех обследованных, включая одного пациента с туберкулезом легких.

Заключение

1. Для раннего выявления туберкулеза в учреждениях социального обслуживания целесообразно проведение флюорографического обследования с помощью передвижных флюорографических кабинетов и кожной пробы с АТР.

Таблица 2. Результаты профилактического обследования на туберкулез постояльцев ПНИ

Table 2. Results of screening for tuberculosis in the patients of social service institution

Методы обследования		абс.	%
Флюорография легких, $n = 438$	Нет изменений на ФГ	410	93,6
	- из них реакция на АТР положительная	23	5,6
	- из них реакция на АТР отрицательная	387	94,4
	Изменения на ФГ выявлены	28	6,4
	- из них реакция на АТР положительная	6	21,4
	- из них реакция на АТР отрицательная	22	78,6
Микроскопия мокроты на КУМ, $n = 186$	Микроскопия мокроты на КУМ отрицательная	186	100
	- из них реакция на АТР положительная	12	6,5
	- из них реакция на АТР отрицательная	174	93,5
	Микроскопия мокроты на КУМ положительная	0	0

2. Микроскопическое исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии у нетранспортных и маломобильных постояльцев стационарных учреждений социального обслуживания является при раннем выявлении туберкулеза неинформативным.

3. Применение пробы с АТР у постояльцев стационарных учреждений социального обслуживания позволяет выявить группы высокого риска развития туберкулеза, что может быть использовано для профилактических мероприятий.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест: Метод. рек. - М.: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 2011. - С. 12.
2. Баронова О. Д. Особенности выявления, клинического течения и эффективности лечения туберкулеза легких у больных с психическими заболеваниями, проживающих в психоневрологических интернатах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009. - 26 с.
3. Корнилова З. Х., Гюнашян Н. Р., Софронова Н. С. Клиника, диагностика и лечение впервые выявленного туберкулеза легких, сочетанного с психическими заболеваниями // Туберкулез в России, 2007: материалы VIII Росс. съезда фтизиатров. - М.: ООО «Идея», 2007. - С. 405.
4. Куклина А. М. Организация противотуберкулезной помощи психически больным // Вестник совр. клин. медицины. - 2012. - Т. 5, вып.2. - С. 19-22.
5. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. - М.: Практическая медицина, 2011. - 39 с.
6. Слогоцкая Л. В., Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартынов В. А., Кудлай Д. А., Филипов А. В., Кочетков Я. А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // Пульмонология. - 2011. - № 1. - С. 60-64.
7. Эйсмонт Н. В. Организация комплексных противотуберкулезных мероприятий в стационарных учреждениях длительного пребывания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2002. - 33 с.
8. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis // Eur. Respir. J. - 2018. - Vol. 52 (S62). - PA2733.
9. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases // Eur. Respir. J. - 2013. - Vol. 42 (S57). - P. 1995.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шурыгин Александр Анатольевич

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой
фтизиопульмонологии.
614990, г. Пермь, Петропавловская ул., д. 26.
E-mail: alex_shurygin@mail.ru; info@ftizio.ru

ГБУЗ Пермского края «Клинический
фтизиопульмонологический медицинский центр»,
614990, г. Пермь, ш. Космонавтов, д. 160.
Тел.: 8 (342) 206-46-03.
E-mail: info@ftizio.ru

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. *Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest. Metod. rek.* [Detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over the persons from risk groups with the use of recombinant tuberculous allergen - Diaskintest. Guidelines]. Moscow, Pervy MGUMU im. I. M. Sechenova Publ., 2011, pp. 12.
2. Baronova O.D. *Osobennosti vyavleniya, klinicheskogo techeniya i effektivnost lecheniya tuberkuleza legkikh u bolnykh s psikhicheskimi zabolevaniyami, prozhivayuschikh v psikhonevrologicheskikh internatakh. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Specific features of detection, clinical course and treatment efficacy of pulmonary tuberculosis in the patients with psychiatric disorders living in psychoneurological institutions. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2009. 26 p.
3. Kornilova Z.Kh., Gyunashyan N.R., Sofronova N.S. *Symptoms, diagnostics and treatment of new pulmonary tuberculosis with concurrent psychiatric disorders. Tuberkulez v Rossii. God 2007. Materialy VIII Rossiyskogo sezda ftiziatrov.* [Tuberculosis in Russia. Year of 2007. Materials of the VIIIth Conference of Russian TB Doctors]. Moscow, OOO Idea Publ., 2007, pp. 405. (In Russ.)
4. Kuklina A.M. Organization of anti-tuberculosis care for patients with psychiatric disorders. *Vestnik Sovr. Klin. Meditsiny*, 2012, vol. 5, iss. 2, pp. 19-22. (In Russ.)
5. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Vizualizatsiya dannykh v prezentatsiyakh, otchetakh i issledovaniyakh.* [Data visualization in presentations, reports and trials]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, 39 p.
6. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Fillipov A.V., Kochetkov Ya.A. Use of the skin test with recombinant tuberculous allergen (Diaskintest) for diagnostics of tuberculous infection in HIV patients. *Pulmonologiya*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.)
7. Eysmont N.V. *Organizatsiya kompleksnykh protivotuberkuleznykh meropriyatiy v statsionarnykh uchrezhdeniyakh dlitel'nogo prebyvaniya. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Organization of comprehensive tuberculosis control measures in in-patient units for continuous stay. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2002, 33 p.
8. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52 (S62), PA2733.
9. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42 (S57), pp. 1995.

FOR CORRESPONDENCE:

Aleksandr A. Shurygin

E.A. Vagner Perm State Medical University,
Russian Ministry of Health,
Doctor of Medical Sciences, Head of Phthysiology Department.
26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990
Email: alex_shurygin@mail.ru; info@ftizio.ru

Perm Regional Clinical Phthysiology
Medical Center,
160, Kosmonavtov Highway, Perm, 614990
Phone: +7 (342) 206-46-03.
Email: info@ftizio.ru

Перминова Ираида Владимировна

кандидат медицинских наук,
начальник отдела статистики.
E-mail: ira25061972@yandex.ru

Ковтун Анна Александровна

кандидат медицинских наук, врач стоматолог-рентгенолог.

Плотников Вадим Павлович

главный врач.

Новикова Елена Геннадьевна

заместитель главного врача по медицинской части.

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт
иммунологии»» Федерального медико-биологического
агентства,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com

Iraida V. Perminova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Statistics Department.
Email: ira25061972@yandex.ru

Anna A. Kovtun

Candidate of Medical Sciences, Radiodentist.

Vadim P. Plotnikov

Head Physician.

Elena G. Novikova

Deputy Head Doctor for Medical Activities.

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute
by the Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115522
Email: D624254@gmail.com

Поступила 20.06.2019

Submitted as of 20.06.2019



НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНЫ BCG ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ B10.M ($H2^f$) И ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АНТИГЕНЫ МИКОБАКТЕРИЙ

М. В. КОРОТЕЦКАЯ, П. Г. БАЙКУЗИНА, А. С. АПТ

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

Цель исследования: выявить особенности иммунного ответа, из-за которых вакцина BCG неэффективна у мышей, несущих аллель $H2^f$ главного комплекса тканевой совместимости.

Материалы и методы. Инбредные линии мышей B10.M ($H2^f$) и B10 ($H2^b$), вакцинированных и не вакцинированных BCG и зараженных *M. tuberculosis* H₃₇Rv, сравнивали по срокам выживания после заражения, количеству микобактерий в легких, способности Т-лимфоцитов распознавать антигены микобактерий и продуцировать интерферон- γ (IFN- γ) в ответ на антигены микобактерий и неспецифическую стимуляцию Т-рецептора.

Результаты. Установлено, что мышей линии B10.M отличает специфическая неспособность Т-клеток лимфоидных органов (селезенка) и легких продуцировать IFN- γ в ответ на длительную стимуляцию антигенами микобактерий при хронической инфекции, хотя распознавание этих антигенов, а также способность продуцировать IFN- γ в ответ на неспецифическое связывание Т-рецепторов антителами анти-CD3 была полностью сохранена. Показали, что дефект по продукции IFN- γ проявляется на поздней стадии инфекции независимо от предварительной вакцинации BCG, и выдвинули гипотезу, что он, скорее, связан с феноменом специфического «иммунологического истощения» Т-клеток у мышей, несущих некоторые аллельные варианты комплекса $H2$.

Ключевые слова: генетический контроль, туберкулез, комплекс $H2$, BCG, IFN- γ , Т-лимфоциты

Для цитирования: Коротецкая М. В., Байкузина П. Г., Апт А. С. Неэффективность вакцины BCG для защиты от туберкулезной инфекции у мышей линии B10.M ($H2^f$) и иммунный ответ на антигены микобактерий // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 48-55. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-48-55>

THE INEFFECTIVENESS OF BCG TO PROTECT AGAINST TUBERCULOSIS INFECTION IN MICE OF B10.M LINE ($H2^f$) AND THE IMMUNE RESPONSE TO MYCOBACTERIAL ANTIGENS

M. V. KOROTETSKAYA, P. G. BAYKUZINA, A. S. APT

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Objective: to identify specific features of the immune response making BCG vaccine ineffective in mice carrying $H2^f$ allele of the main complex of tissue compatibility.

Subjects and methods. Inbred lines of B10.M ($H2^f$) and B10 ($H2^b$) mice vaccinated and not vaccinated with BCG and infected with *M. tuberculosis* H₃₇Rv, were compared in terms of survival after the infection, the number of mycobacteria in the lungs, the ability of T-lymphocytes to recognize mycobacterial antigens and produce interferon- γ (IFN- γ) in response to mycobacterial antigens and non-specific stimulation of T-receptors.

Results. It was found out that B10.M mice were unable to produce T-cells by the lymphoid organs (spleen) and lungs to produce IFN- γ in response to long-term stimulation of mycobacterial antigens in chronic infection, although the recognition of these antigens, as well as the ability to produce IFN- γ in response to non-specific binding of T-receptors with anti-CD3 antibodies, were completely preserved. It was demonstrated that the defect in IFN- γ production manifested at a late stage of infection regardless of prior BCG vaccination, and hypothesized that it was rather associated with the phenomenon of specific "immunological depletion" of T-cells in mice carrying some allelic variants of $H2$ complex.

Key words: genetic control, tuberculosis, $H2$ complex, BCG, IFN- γ , T-lymphocytes

For citations: Korotetskaya M.V., Baykuzina P.G., Apt A.S. The ineffectiveness of BCG to protect against tuberculosis infection in mice of B10.M line ($H2^f$) and the immune response to mycobacterial antigens. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 48-55. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-48-55>

Вакцина BCG остается единственной одобренной Всемирной организацией здравоохранения вакциной от туберкулеза (ТБ). Ее эффективность против милиарного ТБ и туберкулезного менингита у детей не вызывает сомнений [3, 7], однако данные о предотвращении легочной инфекции у взрослых остаются противоречивыми и в некоторых клинических исследованиях вакцинация BCG оказалась неэффективной [20]. Особенно это касается эндемичных по ТБ регионов с высокой распространенностью разных видов микобактерий, в том числе неvirulentных и слабоvirulentных [15, 21]. Существен-

ное влияние на эффективность вакцинации различных факторов, включая генетические, широко обсуждается, но остается слабо изученным. Тем не менее достаточно много работ посвящено поискам возможной связи между эффективностью вакцинации и разнообразием вакцинных штаммов [8, 11, 19, 24] или контактам с микобактериями окружающей среды [2, 4, 22]. Гораздо труднее оказалась задача количественно оценить связь между вариациями в эффективности вакцинации и генетическими отличиями между вакцинируемыми индивидами или модельными/сельскохозяйственными животными.

Даже в экспериментальных условиях параметры иммунного ответа на вакцину BCG оказалось не просто отделить от их аналогов при заражении микобактериями, вызывающими туберкулез.

Совсем недавно в популяциях человека стали исследовать другой аспект генетического контроля иммунного ответа на антигены микобактерий. Некоторая доля лиц вообще не отвечает на эти антигены. Первой возможной причиной подобной анергии считают настолько высокий уровень естественной резистентности, что микобактерии элиминируются так быстро, что не возникает Т-клеточный ответ, поэтому кожные пробы и тест IGRA остаются отрицательными, несмотря на постоянный контакт с источником микобактерий [5, 6]. Точно так же можно представить себе и быстрое выведение вакцины BCG за счет врожденного иммунного ответа. В этом случае отсутствие адаптивного ответа на вакцинацию может означать не отсутствие защиты, а полную резистентность к микобактериям. Экспериментально генетический контроль этих вариантов ответа пока не изучался, поскольку соответствующие модели не разработаны.

Тем не менее опубликовано несколько работ, в которых убедительно продемонстрированы отличия между генетическим контролем собственно туберкулезной инфекции и эффективностью вакцинации BCG. По-видимому, первой из них стало наше раннее исследование, в котором показано, что главный комплекс тканевой совместимости мыши (комплекс *H2*) контролирует и тяжесть течения ТБ, и эффективность вакцинации BCG, причем этот контроль носит независимый характер. Установлено, что низкий уровень резистентности к первичному заражению *M. tuberculosis* и отсутствие эффекта вакцинации BCG контролируются разными аллелями комплекса *H2* [3]. Напротив, в работе группы И. Крамника на панели мышей, конгенных по локусу *sst1*, показано сходное влияние аллелей этого локуса и на тяжесть течения ТБ, и на эффективность вакцинации BCG [25]. Это противоречие, скорее всего, связано с типами иммунного ответа, который контролируют гены комплекса *H2* (прежде всего адаптивный ответ Т-лимфоцитов) и локус *sst1* (активацию макрофагов).

Проблема генетически обусловленного избирательного отсутствия ответа на вакцину BCG недавно исследована с помощью совершенно другого генетического подхода. Получена панель генетически разнообразных инбредных линий мышей, включающая исходные линии и их рекомбинантные производные с известной генетической структурой, не уступающая по разнообразию индивидуальным аутбредным животным (проект «Collaborative Cross»). С помощью этой панели, адекватно моделирующей генетическое разнообразие природных популяций, показано, что животные разных линий не только имеют совершенно разный уровень восприимчивости и иммунного ответа к *M. tuberculosis*, но и

разный уровень защиты от ТБ после вакцинации BCG, причем вакцинация оказалась эффективной для меньшей части исследованных линий. Более того, генетический контроль эффективности вакцинации совершенно не совпал с контролем тяжести течения инфекции [23].

Все эти наблюдения убедительно показывают как важность генетики хозяина в контроле эффективности вакцинации BCG, так и недостаточность знаний в этой области. В этой связи решили провести новое исследование контроля вакцинации BCG с использованием линии мышей B10.M, которую, по нашим предыдущим данным, в отличие от многих других конгенных ей по *H2* линий, не защищает вакцина BCG. Разработка адекватной модели заражения низкой дозой микобактерий через респираторный тракт [17, 18] и возможность исследовать продукцию клетками легкого цитокинов, существенных для ответа на микобактерии, позволили получить новые данные о природе дефекта мышей линии B10.M при ответе на вакцинацию BCG.

Цель: выявление особенностей иммунного ответа, которые препятствуют эффективному противотуберкулезному действию вакцины BCG у мышей, несущих аллель *H2^f* главного комплекса тканевой совместимости.

Материалы и методы

Экспериментальные животные. Для работы использовали две инбредные линии мышей: B10.M/SnEgYCit (*H2^f*) и B10/SnEgYCit (*H2^b*). Линии поддерживаются братско-сестринскими скрещиваниями в питомнике ФГБНУ «ЦНИИТ» в обычных условиях, с доступом к корму и воде *ad libitum*. Опыты проводили на животных массой 20-22 г обоих полов, поскольку предварительные исследования не выявили различий по характеру инфекции между самцами и самками. Регистрацию гибели животных проводили ежедневно, взвешивание – еженедельно.

Культуры микобактерий, вакцинация и заражение. В работе применяли *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (Mtb) из коллекции лаборатории иммуногенетики ФГБНУ «ЦНИИТ». Описание подготовки культур и заражения мышей в аэрозольной камере «GlasCol» (США) приведено ранее [17, 18]. *M. bovis* BCG, штамм Pasteur, из коллекции лаборатории иммуногенетики ФГБНУ «ЦНИИТ» размножали в жидкой среде Дюбо и хранили аликвотами по 10⁸ КОЕ/мл при -70°C. Мышей вакцинировали однократно 5 × 10⁷ BCG в 0,5 мл физиологического раствора с 0,005% Tween 20 подкожно в холку. При внутреннем заражении вводили 10⁶ КОЕ Mtb H₃₇Rv на мыш, а при аэрозольном заражении использовали суспензию Mtb в аэрозольной камере, при которой нагрузка в легком у мыши на следующий день составляет 2-5 × 10² КОЕ Mtb H₃₇Rv.

Определение количества *Mtb* и *BCG* в органах.

Стерильно выделяли легкие и селезенки зараженных или вакцинированных животных, гомогенизировали в 2 мл физиологического раствора, готовили серийные десятикратные разведения гомогенатов органов и высевали на чашки Петри с агаром Дьюбо («Difco», США) по 50 мкл на чашку. Чашки инкубировали при 37°C, через 21 день подсчитывали количество колоний на чашке и пересчитывали их количество на орган (КОЕ/орган).

Приготовление суспензий клеток селезенки, лимфоузлов и легких. Все процедуры приготовления суспензий клеток детально описаны ранее [12]. Для работы с культурами (пролиферативные тесты, продукция IFN- γ) клетки легкого или селезенки помещали в среду для культивирования (RPMI-1640, содержащая 5% FCS, 1 mM пируват, 4 mM L-глутамат, 50 мкг/мл смеси антибиотиков стрептомицина и пеницилина, 5×10^{-5} β -меркаптоэтанол, 10 mM HEPES, все компоненты производства HiClone, Logan, UT, USA). Для выделения Т-клеток CD3⁺ из лимфатических узлов применяли метод магнитного разделения на бусах с выходом Т-клеток не менее 95%.

Анализ продукции IFN- γ проводили в супернатантах 72-часовых культур клеток селезенки и легких методом ELISA с использованием набора DuoSet ELISA Development kit (DY485) по рекомендуемой фирмой R&D методике.

Приготовление гистологических срезов и окрашивание препаратов. Для исследования патологических изменений в легких подопытных мышей ткань замораживали в режиме температурного градиента от -60 до -20°C в течение 10 мин в электронном криотоме (ThermoShandon, Великобритания). Получали срезы толщиной 8 мкм. Срезы высушивали на воздухе, фиксировали в этаноле и окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическая обработка результатов. Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc.) по методам корреляционного и вариационного анализа (ANOVA) и критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Фенотип линии В10.М ($H2^f$). В первой серии опытов перепроверили данные, полученные 25 лет назад, чтобы исключить влияние условий содержания животных, которые существенно изменились после капитального ремонта вивария и замены оборудования в 2004-2005 гг. Схема первого опыта полностью повторяла статью 1993 г. [3]. Двадцать восемь мышей линии В10.М разделили на две группы по 14 животных в каждой и одну из них провакцинировали *BCG*. Через 5 нед. после вакцинации мышей обеих групп заразили внутривенно 10^6 КОЕ *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Как показано на рис. 1А, вакцинированные и невакцинированные мыши не отличались по срокам выживания после заражения, что подтвердило результаты старых экспериментов и стабильность фенотипа. При оценке патологии легочной ткани также не выявили серьезных различий. Наблюдалось образование мелких очагов, разбросанных по паренхиме легкого (рис. 1Б, В).

Модель аэрозольного заражения больше соответствует обычному пути заражения ТБ, поэтому проверили эффективность вакцинации *BCG* при заражении через респираторный тракт. В качестве контроля взята конгенная линия В10, которая имеет ту же генетическую основу, что и В10.М, но, во-первых, несет аллельный вариант $H2^b$, а не $H2^f$, а, во-вторых, отвечает на вакцинацию *BCG* в модели внутривенного заражения [3].

Сначала оценили, приводит ли введение *BCG* к одинаковому попаданию и персистенции вакцины

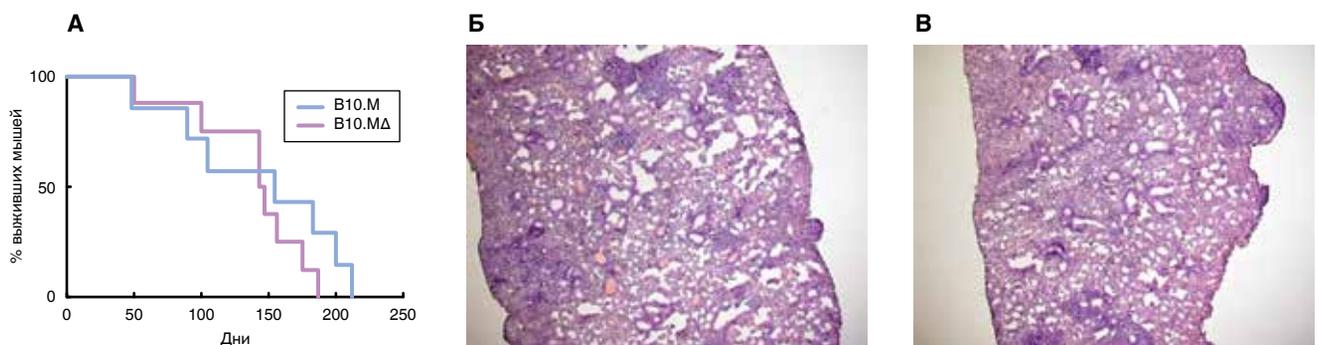


Рис. 1. Вакцинация *BCG* не защищает мышей линии В10.М от последующего внутривенного заражения вирулентными микобактериями. (А) Вакцинированные (Δ) и невакцинированные мыши не отличаются по выживаемости ($N = 14$ в каждой группе). Характер легочной патологии через 8 нед. после заражения не отличается у вакцинированных (Б) и невакцинированных (В) животных

Fig. 1. *BCG* vaccination does not protect В10.М mice from subsequent intravenous infection with virulent mycobacteria. (А) Vaccinated (Δ) and not vaccinated mice do not differ in their survival ($N = 14$ in each group). The nature of pulmonary pathology in 8 weeks after infection did not differ in vaccinated (Б) and not vaccinated (В) animals

в лимфоидной системе мышей двух линий. Через 5 нед. после вакцинации число КОЕ BCG в селезенках не отличалось у мышей двух линий (рис. 2А), следовательно, они одинаково контролируют персистенцию живой вакцины в лимфоидных органах. Затем эксперименты по защитным свойствам вакцины провели в условиях аэрогенного заражения.

В двух независимых экспериментах по аэрозольному заражению исследованы 4 группы мышей: В10.М и В10 невакцинированные, В10.М и В10 вакцинированные. Через 5 нед. после вакцинации мышей заражали аэрозольным путем и через 4 и 8 нед. после заражения подсчитывали количество микобактерий в легких – фенотип, который не проанализирован в ранних экспериментах. На 4-й нед. после заражения обнаружены достоверные ($p < 0,01$) различия между группами вакцинированных и невакцинированных мышей обеих линий (рис. 2Б). Таким образом, на самой ранней фазе инфекции никакого дефекта в ответе на вакцину у мышей линии В10.М не наблюдается. На 8-й нед. после аэрозольного заражения количество Mtb в легких (рис. 2В) и селезенке (рис. 2Г) всех мышей не отличалось. Однако при оценке таких интегральных показате-

лей развития инфекции, как срок выживания после заражения (рис. 3А) и динамика снижения массы (рис. 3Б), оказалось, что при аэрогенном заражении мыши двух линий имеют тот же фенотип, что и при внутривенном заражении. Вакцинация BCG дает заметное продление срока жизни и замедляет потерю массы у мышей линии В10, но совершенно неэффективна у мышей линии В10.М.

Полученные данные позволяют сделать два заключения. Во-первых, различия в эффективности вакцинации, контролируемые генами комплекса *H2* (гомолога комплекса *HLA* человека), не связаны с различиями в персистенции вакцины и к данному типу контроля не подходит гипотеза о важной роли быстрого выведения вакцины BCG из организма животных, не отвечающих на вакцинацию за счет врожденного иммунитета. Этот результат вполне ожидаем, поскольку гены главного комплекса тканевой совместимости в первую очередь регулируют адаптивный ответ Т-лимфоцитов, а по всем другим генам две конгенные линии идентичны. Во-вторых, аллельный вариант *H2^f* мышей линии В10.М не дефектен по иммунному ответу *per se*, поскольку на ранней фазе инфекции вакцинированные мыши

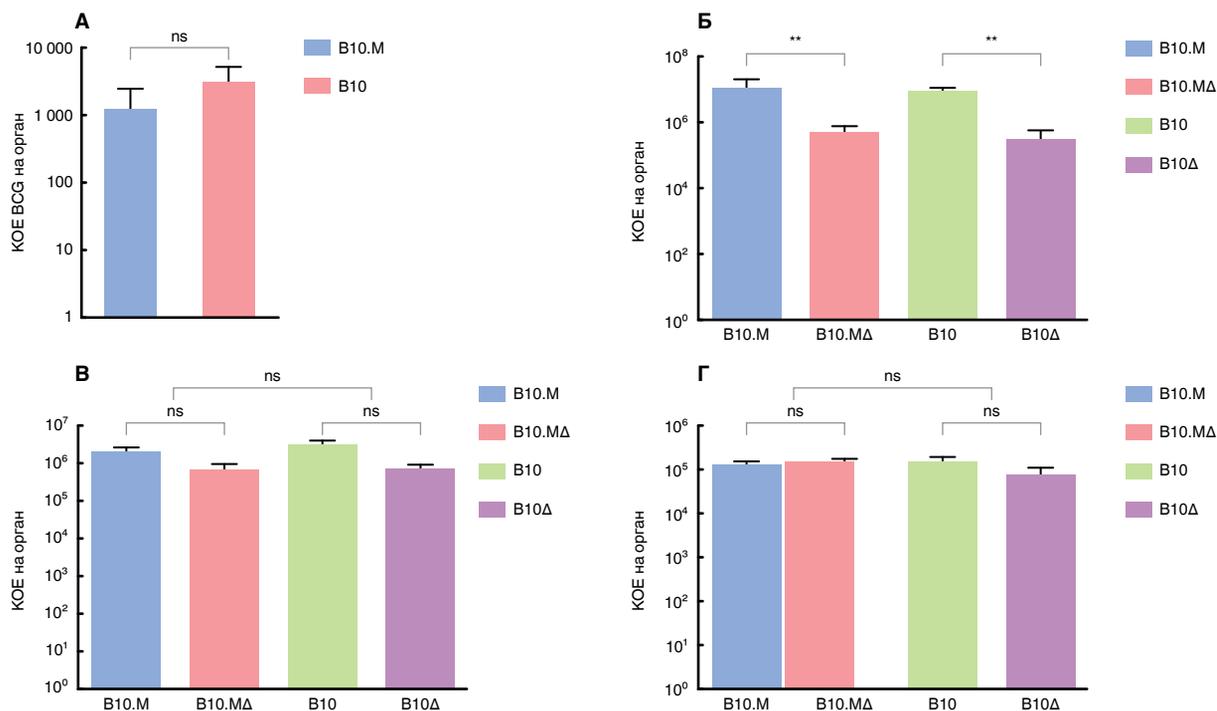


Рис. 2. У мышей линии В10.М вакцинация BCG снижает количество вирулентных микобактерий на ранней стадии инфекции, но не дает защиты на более поздних стадиях. (А) – содержание вакцины в лимфоидных органах (селезенка) одинакова у мышей двух линий через 5 нед. после вакцинирования (5×10^7 КОЕ на мыш, $N = 5$), (Б) – снижение количества микобактерий *H₃₇Rv* в легких на 4-й нед. после аэрозольного заражения (600 КОЕ на мыш, $N = 6$ на группу), (В) – одинаковое количество микобактерий *H₃₇Rv* в легких и селезенке, (Г) – на 8-й нед. после аэрозольного заражения ($N = 6$ на группу)

Fig. 2. In В10.М mice, BCG vaccination reduced the number of virulent mycobacteria at an early stage of infection but provided no protection at later stages. (А) – the vaccine content in the lymphoid organs (spleen) was the same in mice of two lines in 5 weeks after vaccination (5×10^7 CFU per mouse, $N = 5$), (Б) – decrease in the number of *H₃₇Rv* mycobacteria in the lungs at the 4th week after aerosol infection (600 CFU per mouse, $N = 6$ per group), (В) – the same number of *H₃₇Rv* mycobacteria in the lungs and spleen, (Г) on the 8th week after aerosol infection ($N = 6$ per group)

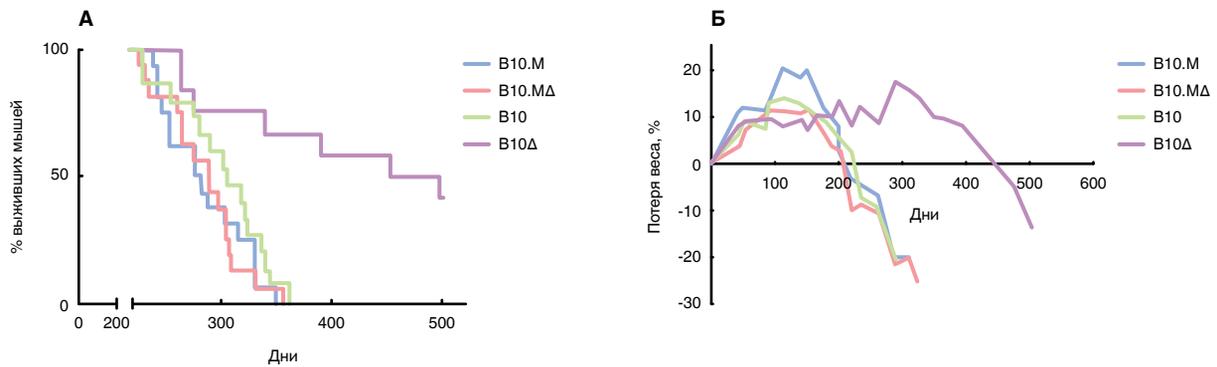


Рис. 3. Интегральные показатели на поздних стадиях развития инфекции. Срок выживания (А) и динамика изменения веса (Б) у вакцинированных (Δ) и невакцинированных животных ($N = 14$ на группу)

Fig. 3. Integral indicators at the late stages of infection. The survival time (А) and weight change (Б) in vaccinated (Δ) and not vaccinated animals ($N = 14$ per group)

обеих линий показывают одинаковый уровень снижения скорости размножения микобактерий в легких, а на более поздних стадиях инфекции роль механизмов адаптивного иммунитета, а не врожденного, только возрастает. В этой связи мы попытались эмпирически выявить природу дефекта ответа на вакцину у мышей линии В10.М.

Многочисленные работы последних десятилетий убедительно показали, что главным механизмом адаптивного защитного иммунного ответа на туберкулезную инфекцию является активация инфицированных макрофагов под действием $IFN-\gamma$, главным источником которого являются иммунные Т-лимфоциты [13, 14]. Логичным продолжением работы стало определение продукции $IFN-\gamma$ клетками селезенки (иммунная система) и легких (основной очаг инфекции) зараженных мышей двух линий на пике адаптивного ответа на инфекцию при достаточно выраженной легочной патологии [10]. Клетки из органов мышей культивировали в течение 72 ч в присутствии смеси антигенов микобактерий и определяли количество секретированного в среду $IFN-\gamma$ методом ELISA.

Как показано на рис. 4, предварительная вакцинация BCG не влияла на продукцию $IFN-\gamma$ клетками зараженных мышей через 8 нед. после заражения. В то же время различия между линиями мышей оказались очень существенными: секреция $IFN-\gamma$ клетками легких (рис. 4А) и особенно селезенки (рис. 4Б) мышей линии В10.М оказалась достоверно ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) ниже, чем мышей линии В10. Более того, продукция $IFN-\gamma$ на саму вакцинацию без заражения также была достоверно ниже в селезенках мышей линии В10.М через 5 нед. после введения вакцины (рис. 4В). Низкий уровень продукции $IFN-\gamma$, несомненно, очень вероятная причина дефекта защиты от инфекции у мышей линии В10.М, поэтому было важно определить, связан ли дефект мышей линии В10.М с нарушением презентации антигенов микобактерий Т-клеткам и носит ли этот дефект специфический характер или у мышей линии В10.М в принципе очень низкий уровень продукции $IFN-\gamma$. Для теста на презентацию иммунизировали

мышей убитыми ультрафиолетом клетками BCG в неполном адьюванте Фрейнда и после культивирования клеток лимфоузлов в присутствии убитых бактерий и без источника антигенов определяли уровень включения радиоактивного $[H^3]$ -тимидина. Уровень Т-клеточного ответа на антигены BCG у мышей линий В10.М и В10 оказался одинаковым (рис. 4Г). Чтобы установить наличие или отсутствие генетического дефекта в продукции $IFN-\gamma$, проверили выработку $IFN-\gamma$ клетками селезенки незараженных мышей в ответ на антитела анти-CD3 – стандартный тест на неспецифическую активацию Т-лимфоцитов через Т-рецептор. Оказалось, что клетки мышей обеих линий совершенно одинаково и сильно отвечают на стимуляцию антителами (рис. 4Д). Таким образом, показано, что у мышей линии В10.М ($H2^f$) имеется специфический дефект ответа на микобактерии продукцией $IFN-\gamma$, который не связан с взаимодействием их Т-рецепторов с антиген-презентирующими молекулами $H2$.

Важным стало наблюдение, что различия в секреции $IFN-\gamma$ между линиями В10 и В10.М не зависят от предварительной вакцинации BCG: ответ был ниже как у вакцинированных, так и невакцинированных мышей линии В10.М (рис. 4А). Таким образом, основной причиной различий в сроках выживания и динамике кахексии между линиями (рис. 3А, Б) следует признать не отсутствие ответа на вакцину, а неспособность поддерживать продукцию $IFN-\gamma$ при длительном постоянном контакте с антигенами микобактерий. Данный феномен и его зависимость от аллелей комплекса $H2$ подробно описаны в нашей работе, показывающей, что Т-клетки с некоторыми аллельными вариантами $H2$ при повторяющихся стимуляциях соникатом *M. tuberculosis* легко переходят в состояние антиген-специфической Т-клеточной линии, а клетки других генотипов перестают отвечать на стимул и погибают [16]. Скорее всего, их гибель связана с наступлением апоптоза, вызванного гиперактивацией, и возможные физиологические последствия этого феномена подробно обсуждались ранее [1]. Феномен «иммунологического истощения»

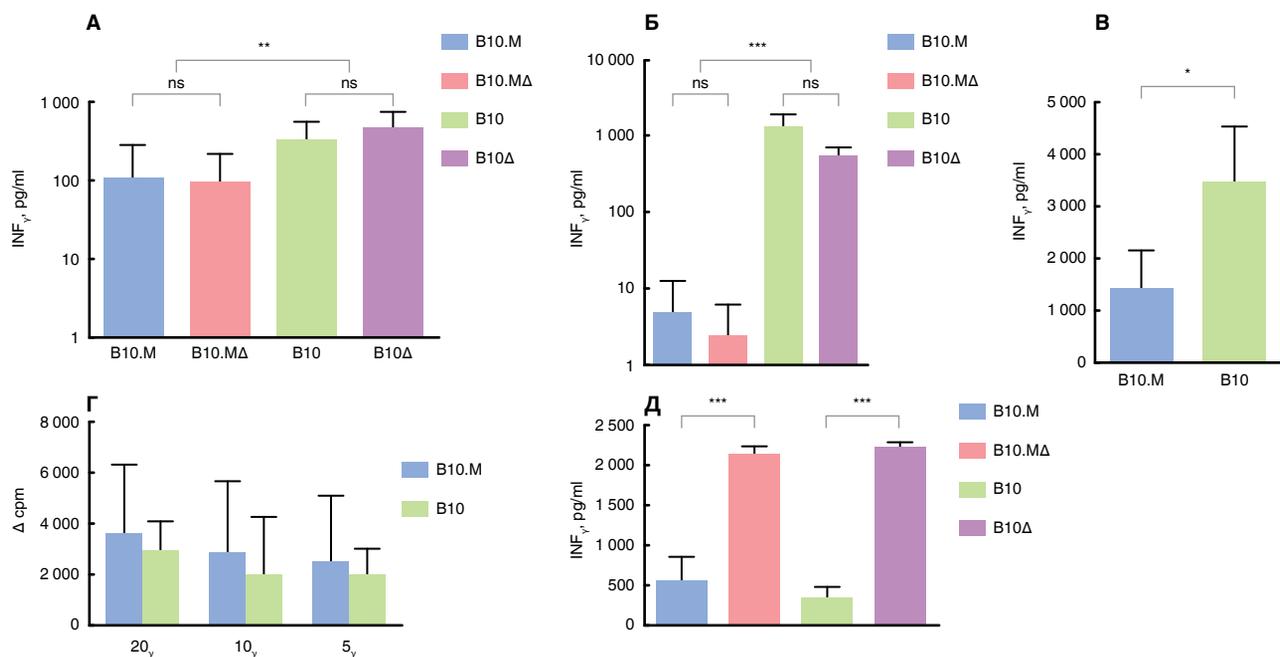


Рис. 4. Мыши линии B10.M дефектны по продукции IFN- γ при ответе на антигены микобактерий. Через 8 нед. после заражения клетки легкого (А) и селезенки (Б) вакцинированных (Δ) и невакцинированных мышей линии B10.M продуцируют достоверно (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$) меньше IFN- γ по сравнению с клетками мышей B10. Через 5 нед. после вакцинации BCG спленциты B10.M продуцируют меньше ($p < 0,05$) IFN- γ в ответ на стимуляцию убитой BCG (В). Клетки CD4⁺ мышей B10.M не утратили способности к пролиферативному ответу на антигены микобактерий (Г) и к продукции IFN- γ при неспецифическом стимуле антителами анти-CD3 (α) (Д)

Fig. 4. B10.M mice were defective in IFN- γ production when responding to mycobacterial antigens. In 8 weeks after infection, the lung cells (A) and spleen (B) of vaccinated (Δ) and non-vaccinated B10.M mice produced confidently (** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$) less IFN- γ compared with the cells of B10 mice. In 5 weeks after BCG vaccination, B10.M splenocytes produced less ($p < 0.05$) IFN- γ in response to stimulation with killed BCG (B). CD4⁺ cells of B10.M mice did not lose their ability to proliferate to mycobacterial antigens (G) and to produce IFN- γ with a nonspecific stimulus with anti-CD3 antibodies (α) (D)

важен при многих типах ответа [9], и в последующих экспериментах планируем детально оценить его роль при ответе на туберкулезную инфекцию.

Заключение

Проведенные эксперименты показали, что Т-лимфоциты мышей линии B10.M (H2^f) нормаль-

но распознают антигены микобактерий и отвечают на вакцинацию в течение ранней фазы взаимодействия с микобактериями, но имеют низкий уровень продукции важного защитного фактора IFN- γ . Этот дефект связан не с вакцинацией, а, вероятно, свидетельствует об истощении пула Т-лимфоцитов, необходимых для защиты от инфекции с длительным хроническим течением.

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. Пичугин А. В., Апт А. С. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции // Пробл. туб. - 2005. - № 12. - С. 3-7.
2. Adu H. O., Curtis J., & Turk J. L. Role of the major histocompatibility complex in resistance and granuloma formation in response to Mycobacterium lepraemurium infection // Infect. Immun. - 1983. - Vol. 40, № 2. - P. 720-725.
3. Apt A. S., Avdienko V. G., Nikonenko B. V., Kramnik I. B., Moroz A. M., Skamene E. Distinct H-2 complex control of mortality, and immune responses to tuberculosis infection in virgin and BCG-vaccinated mice // Clin. Exp. Immunol. - 1993. - Vol. 94, № 2. - P. 322-329.
4. Brett S., Orrell J. M., Beck J., Ivanyi J. Influence of H-2 genes on growth of Mycobacterium tuberculosis in the lungs of chronically infected mice // Immunol. - 1992. - Vol. 76, № 1. - P. 129.

REFERENCES

1. Pichugin A.V., Apt A.S. Cellular apoptosis of the immune system in case of tuberculous infection. *Probl. Tub.*, 2005, no. 12, pp. 3-7. (In Russ.)
2. Adu H.O., Curtis J., & Turk J.L. Role of the major histocompatibility complex in resistance and granuloma formation in response to Mycobacterium lepraemurium infection. *Infect. Immun.*, 1983, vol. 40, no. 2, pp. 720-725.
3. Apt A.S., Avdienko V.G., Nikonenko B.V., Kramnik I.B., Moroz A.M., Skamene E. Distinct H-2 complex control of mortality, and immune responses to tuberculosis infection in virgin and BCG-vaccinated mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, vol. 94, no. 2, pp. 322-329.
4. Brett S., Orrell J.M., Beck J., Ivanyi J. Influence of H-2 genes on growth of Mycobacterium tuberculosis in the lungs of chronically infected mice. *Immunol.*, 1992, vol. 76, no. 1, pp. 129.

5. Cadena A. M., Fortune S. M., Flynn J. L. Heterogeneity in tuberculosis // *Nat. Rev. Immunol.* - 2017. - Vol. 17, № 11. - P. 691.
6. Clarke A. J., Simon A. K. Autophagy in the renewal, differentiation and homeostasis of immune cells // *Nat. Rev. Immunol.* - 2018. - Dec 7.
7. Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries // *Tuberculosis.* - 2015. - Vol. 95, № 5. - P. 527-531.
8. Hussain R., Shiratsuchi H., Ellner J. J., Wallis R. S. PPD-specific IgG1 antibody subclass upregulate tumour necrosis factor expression in PPD-stimulated monocytes: possible link with disease pathogenesis in tuberculosis // *Clin. Exp. Immunol.* - 2000. - Vol. 119, № 3. - P. 449.
9. Khan N., Vidyarthi, A., Amir, M., Mushtaq, K., & Agrewala, J. N. T-cell exhaustion in tuberculosis: pitfalls and prospects // *Crit. Rev. Microbiol.* - 2017. - Vol. 43, № 2. - P. 133-141.
10. Kondratieva E., Logunova N., Majorov K., Averbakh Jr. M., Apt A. Host genetics in granuloma formation: human-like lung pathology in mice with reciprocal genetic susceptibility to *M. tuberculosis* and *M. avium* // *PLoS one.* - 2010. - Vol. 5, № 5. - P. e10515.
11. Linge I., Dyatlov A., Kondratieva E., Avdienko V., Apt A., Kondratieva T. B-lymphocytes forming follicle-like structures in the lung tissue of tuberculosis-infected mice: Dynamics, phenotypes and functional activity // *Tuberculosis.* - 2017. - Vol. 102. - P. 16-23.
12. Lyadova I. V., Eruslanov E. B., Yermeev, V. V., Majorov K. B., Pichugin A. V., Nikonenko B. V., Khaidukov S. V., Kondratieva T. K., Apt A. S. Comparative analysis of T lymphocytes recovered from the lungs of mice genetically susceptible, resistant, and hyperresistant to *Mycobacterium tuberculosis*-triggered disease // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 165, № 10. - P. 5921-5931.
13. Nunes-Alves C., Booty M. G., Carpenter S. M., Jayaraman P., Rothchild A. C., Behar S. M. In search of a new paradigm for protective immunity to TB // *Nat Rev Microbiol.* - 2014. - Vol. 12, № 4. - P. 289.
14. O'Garra A., Redford P. S., McNab F. W., Bloom C. I., Wilkinson R. J., Berry M. P. The immune response in tuberculosis // *Ann. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 31. - P. 475-527.
15. Park C. O., Kupper T. S. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease // *Nature Med.* - 2015. - Vol. 21, № 7. - P. 688.
16. Pichugin A. V., Petrovskaya S. N., Apt A. S. H2 complex controls CD4/CD8 ratio, recurrent responsiveness to repeated stimulations, and resistance to activation-induced apoptosis during T cell response to mycobacterial antigens // *J. Leukocyte Biol.* - 2006. - Vol. 79, № 4. - P. 739-746.
17. Radaeva T. V., Kondratieva E. V., Sosunov V. V., Majorov K. B., Apt A. A human-like TB in genetically susceptible mice followed by the true dormancy in a Cornell-like model // *Tuberculosis.* - 2008. - Vol. 88, № 6. - P. 576-585.
18. Radaeva T. V., Nikonenko B. V., Mischenko V. V., Averbakh Jr M. M., Apt A. S. Direct comparison of low-dose and Cornell-like models of chronic and reactivation tuberculosis in genetically susceptible I/St and resistant B6 mice // *Tuberculosis.* - 2005. - Vol. 85, № 1-2. - P. 65-72.
19. Repasy T., Lee J., Marino S., Martinez N., Kirschner D. E., Hendricks G., Kornfeld H. Intracellular bacillary burden reflects a burst size for *Mycobacterium tuberculosis in vivo* // *PLoS Pathogens.* - 2013. - Vol. 9, № 2. - P. e1003190.
20. Roche P. W., Triccas J. A., Winter N. BCG vaccination against tuberculosis: past disappointments and future hopes // *Trends Microbiol.* - 1995. - Vol. 3, № 10. - P. 397-401.
21. Seder R. A., Darrach P. A., Roederer M. T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design // *Nat. Rev. Immunol.* - 2008. - Vol. 8, № 4. - P. 247.
22. Singh S. P. N., Mehra N. K., Dingley H. B., Pande J. N., Vaidya, M. C. Human leukocyte antigen (HLA)-linked control of susceptibility to pulmonary tuberculosis and association with HLA-DR types // *J. Infect. Dis.* - 1983. - Vol. 148, № 4. - P. 676-681.
23. Smith C. M., Proulx M. K., Olive A. J., Laddy D., Mishra B. B., Moss C., Gutierrez N. M., Bellerose M. M., Barreira-Silva P., Phuah J. Y., Baker R. E., Behar S. M., Kornfeld H., Evans T. G., Beamer G., Sasseti C. M. Tuberculosis susceptibility and vaccine protection are independently controlled by host genotype // *MBio.* - 2016. - Vol. 7, № 5. - P. e01516-16.
24. Ulrichs T., Kosmiadi G. A., Trusov V., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Kaufmann S. H. Human tuberculous granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung // *J. Pathol.* - 2004. - Vol. 204, № 2. - P. 217-228.
25. Yan B. S., Pichugin A. V., Jobe O., Helming L., Eruslanov E. B., Gutiérrez-Pabello J. A., Kramnik I. Progression of pulmonary tuberculosis and efficiency of bacillus Calmette-Guérin vaccination are genetically controlled via a common sst1-mediated mechanism of innate immunity // *J. Immunol.* - 2007. - Vol. 179, № 10. - P. 6919-6932.
5. Cadena A.M., Fortune S.M., Flynn J.L. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 17, no. 11, pp. 691.
6. Clarke A.J., Simon A.K. Autophagy in the renewal, differentiation and homeostasis of immune cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, Dec 7.
7. Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis*, 2015, vol. 95, no. 5, pp. 527-531.
8. Hussain R., Shiratsuchi H., Ellner J.J., Wallis R.S. PPD-specific IgG1 antibody subclass upregulate tumour necrosis factor expression in PPD-stimulated monocytes: possible link with disease pathogenesis in tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, vol. 119, no. 3, pp. 449.
9. Khan N., Vidyarthi A., Amir M., Mushtaq K., & Agrewala J.N. T-cell exhaustion in tuberculosis: pitfalls and prospects. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2017, vol. 43, no. 2, pp. 133-141.
10. Kondratieva E., Logunova N., Majorov K., Averbakh Jr.M., Apt A. Host genetics in granuloma formation: human-like lung pathology in mice with reciprocal genetic susceptibility to *M. tuberculosis* and *M. avium*. *PLoS one*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10515.
11. Linge I., Dyatlov A., Kondratieva E., Avdienko V., Apt A., Kondratieva T. B-lymphocytes forming follicle-like structures in the lung tissue of tuberculosis-infected mice: Dynamics, phenotypes and functional activity. *Tuberculosis*, 2017, vol. 102, pp. 16-23.
12. Lyadova I.V., Eruslanov E.B., Yermeev, V.V., Majorov K.B., Pichugin A.V., Nikonenko B.V., Khaidukov S.V., Kondratieva T.K., Apt A.S. Comparative analysis of T lymphocytes recovered from the lungs of mice genetically susceptible, resistant, and hyperresistant to *Mycobacterium tuberculosis*-triggered disease. *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, no. 10, pp. 5921-5931.
13. Nunes-Alves C., Booty M.G., Carpenter S.M., Jayaraman P., Rothchild A.C., Behar S.M. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nat Rev Microbiol.*, 2014, vol. 12, no. 4, pp. 289.
14. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P. The immune response in tuberculosis. *Ann. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 31, pp. 475-527.
15. Park C.O., Kupper T.S. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nature Med.*, 2015, vol. 21, no. 7, pp. 688.
16. Pichugin A.V., Petrovskaya S.N., Apt A.S. H2 complex controls CD4/CD8 ratio, recurrent responsiveness to repeated stimulations, and resistance to activation-induced apoptosis during T cell response to mycobacterial antigens. *J. Leukocyte Biol.*, 2006, vol. 79, no. 4, pp. 739-746.
17. Radaeva T.V., Kondratieva E.V., Sosunov V.V., Majorov K.B., Apt A. A human-like TB in genetically susceptible mice followed by the true dormancy in a Cornell-like model. *Tuberculosis*, 2008, vol. 88, no. 6, pp. 576-585.
18. Radaeva T.V., Nikonenko B.V., Mischenko V.V., Averbakh Jr M.M., Apt A.S. Direct comparison of low-dose and Cornell-like models of chronic and reactivation tuberculosis in genetically susceptible I/St and resistant B6 mice. *Tuberculosis*, 2005, vol. 85, no. 1-2, pp. 65-72.
19. Repasy T., Lee J., Marino S., Martinez N., Kirschner D.E., Hendricks G., Kornfeld H. Intracellular bacillary burden reflects a burst size for *Mycobacterium tuberculosis in vivo*. *PLoS Pathogens.*, 2013, vol. 9, no. 2, pp. e1003190.
20. Roche P.W., Triccas J.A., Winter N. BCG vaccination against tuberculosis: past disappointments and future hopes. *Trends Microbiol.*, 1995, vol. 3, no. 10, pp. 397-401.
21. Seder R.A., Darrach P.A., Roederer M. T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, no. 4, pp. 247.
22. Singh S.P.N., Mehra N.K., Dingley H.B., Pande J.N., Vaidya, M.C. Human leukocyte antigen (HLA)-linked control of susceptibility to pulmonary tuberculosis and association with HLA-DR types. *J. Infect. Dis.*, 1983, vol. 148, no. 4, pp. 676-681.
23. Smith C.M., Proulx M.K., Olive A.J., Laddy D., Mishra B.B., Moss C., Gutierrez N.M., Bellerose M.M., Barreira-Silva P., Phuah J.Y., Baker R.E., Behar S.M., Kornfeld H., Evans T.G., Beamer G., Sasseti C.M. Tuberculosis susceptibility and vaccine protection are independently controlled by host genotype. *MBio.*, 2016, vol. 7, no. 5, pp. e01516-16.
24. Ulrichs T., Kosmiadi G.A., Trusov V., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Kaufmann S.H. Human tuberculous granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung. *J. Pathol.*, 2004, vol. 204, no. 2, pp. 217-228.
25. Yan B.S., Pichugin A.V., Jobe O., Helming L., Eruslanov E.B., Gutiérrez-Pabello J.A., Kramnik I. Progression of pulmonary tuberculosis and efficiency of bacillus Calmette-Guérin vaccination are genetically controlled via a common sst1-mediated mechanism of innate immunity. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 10, pp. 6919-6932.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-72.

Коротецкая Мария Валерьевна

и. о. старшего научного сотрудника лаборатории
иммуногенетики.
E-mail: mkorotetskaya@gmail.com

Байкузина Полина Георгиевна

студентка 5-го курса факультета биоинженерии
и биоинформатики МГУ им. М. В. Ломоносова.
E-mail: Polina1234509@mail.ru

Апт Александр Соломонович

заведующий лабораторией иммуногенетики.
E-mail: Alexapt151@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-72.

Maria V. Korotetskaya

Acting Senior Researcher
of Immunogenetics Laboratory
Email: mkorotetskaya@gmail.com

Polina G. Baykuzina

Student of the 5th Year at the Biomedical Engineering and
Informatics Department, Lomonosov Moscow State University.
Email: Polina1234509@mail.ru

Aleksandr S. Apt

Head of Immunogenetics Laboratory.
Email: Alexapt151@gmail.com

Поступила 18.01.2019

Submitted as of 18.01.2019



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ КУРСОВ БЕДАКВИЛИНА У ПОДРОСТКА С ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Л. В. ПАНОВА, Е. С. ОВСЯНКИНА, А. Ю. ХИТЕВА, Е. А. КРУШИНСКАЯ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее возможность эффективного и безопасного назначения двух курсов бедаквилина в режимах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков. По нашему мнению, лечение пациентов этой возрастной группы должно проводиться в федеральных центрах, где работают высококвалифицированные специалисты по детскому туберкулезу.

Ключевые слова: туберкулез, множественная/широкая лекарственная устойчивость возбудителя, дети, подростки, бедаквилин

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Хитева А. Ю., Крушинская Е. А. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 56-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60>

EXPERIENCE OF USING TWO COURSES OF BEDAQUILINE IN THE ADOLESCENT WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANT FIBROUS CAVERNOUS TUBERCULOSIS

L. V. PANOVA, E. S. OVSYANKINA, A. YU. KHITEVA, E. A. KRUSHINSKAYA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article describes a clinical case demonstrating the possibility of effective and safe administration of two courses of bedaquiline within chemotherapy regimens for multiple/extensive drug resistant respiratory tuberculosis in children and adolescents. In our opinion, the treatment of patients of this age should be carried out in federal centers employing highly qualified specialists in pediatric tuberculosis.

Key words: tuberculosis, multiple/extensive drug resistance, children, adolescents, bedaquiline

For citations: Panova L.V., Ovsyankina E.S., Khiteva A.Yu., Krushinskaya E.A. Experience of using two courses of bedaquiline in the adolescent with extensive drug resistant fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 56-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60>

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день нет объективной информации о распространенности туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя среди детской возрастной группы. В Российской Федерации среди бактериовыделителей доля выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с МЛУ в 2017 г. составила: у детей (0-14 лет) – 30,9% (2016 г. – 34,6%); у подростков (15-17 лет) – 39,9% (2016 г. – 38,3%) [3]. Решение о назначении больному ребенку IV и V режимов химиотерапии принимается врачебной комиссией (ВК) головной медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ. Предложенные режимы химиотерапии для лечения детей и подростков полностью повторяют режимы для взрослых. Бедаквилин и перхлорон включены в группу новых препаратов. Назначение препаратов резерва при наличии возрастных противопоказаний к их применению осуществляется по решению ВК и при информированном согласии родителей (законных представителей) пациента [1]. Эффективность лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков в официальной статистике не отражена.

В 2018 г. ВОЗ внесла изменения в рекомендации по лечению туберкулеза с МЛУ МБТ: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид отнесены к препаратам, которые должны быть использованы в первоочередном порядке (группа А) [5]. Бедаквилин разрешен к применению у детей с 6 лет. Рекомендуемая доза: 400 мг в день в течение 14 дней, затем 200 мг три раза в неделю в течение 22 нед. Более длительный срок назначения может рассматриваться на индивидуальной основе [4].

В нашей клинике бедаквилин применяется в химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков с апреля 2015 г. В настоящее время есть опыт применения бедаквилина в течение 48 нед. При назначении препарата необходим сбор анамнеза: наличие у пациента или близких родственников удлинения интервала QT или аритмии по типу torsade de pointes, брадиаритмии. ЭКГ обязательно проводится до назначения бедаквилина: удлинение интервала QT более 440 мс (норма у детей от 0 до 18 лет: 370-439 мс) служит противопоказанием [2]. Мониторинг ЭКГ проводится 1 раз в неделю в течение первого месяца приема бедаквилина, далее 1 раз в месяц. Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Ф., 17 лет.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирована БЦЖ в роддоме, поствакцинальный рубчик 5 мм. Туберкулинодиагностика проводилась регулярно. В 2014 г. зафиксирован вираж туберкулиновых проб, к фтизиатру не направлялась, рентгенологическое исследование не проводилось. В мае 2015 г. на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) выявлены кальцинаты в бронхопальмональной группе внутригрудных лимфатических узлов справа, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) не проводилась. В июле взята на диспансерный учет по ША группе с диагнозом «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопальмональной группы справа в фазе кальцинации», получала лечение НЗЕ в течение 5 мес. в условиях стационара. Снята с учета в октябре 2016 г. За период с 2014 по 2016 г. проба с АТР и компьютерная томография (КТ) ОГК не проводились.

Анамнез заболевания. Впервые туберкулез выявлен в мае 2017 г. при обращении за медицинской помощью с жалобами на деформацию грудины. По назначению травматолога проведена обзорная рентгенограмма ОГК – выявлены инфильтративные изменения в левом легком. По результатам исследования заподозрен туберкулез, направлена для обследования в стационар по месту жительства, где находилась 4 мес. с клиническим диагнозом «инфильтративный туберкулез легких в фазе распада МБТ(+). ШЛУ МБТ» (HRRbSEEtAmOfI). При поступлении в мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ДНК МБТ, выявлен рост микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) в системе Вастес MGIT-960. Проведены тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ в системе «СИНТОЛ» – определена устойчивость к R. По результатам ТЛЧ получала лечение по схеме: ZAmLfxPtoPasCs. Через 1 мес. лечения отмечено развитие осложнения – спонтанный пневмоторакс. Получены результаты ТЛЧ в системе Вастес MGIT-960: определена ШЛУ МБТ, устойчивость к HRRbSEEtAmOfI. Схема химиотерапии скорректирована: ZKmLfxPasCs. Получила 100 доз, отмечено прекращение бактериовыделения, при рентгенологическом обследовании – без динамики. Направлена в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ».

Жалобы при поступлении: не предъявляет.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Температура тела не повышена. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены слабо (астеноневротический синдром). В легких аускультативно в верхних отделах слева дыхание жесткое, в остальных отделах везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия 90 ударов в 1 мин. По остальным органам и системам – без патологии.

Лабораторные исследования при поступлении. В мокроте 3-кратно методом ПЦР ДНК МБТ не выявлена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В системе Вастес MGIT-960 рост МБТК не отмечен.

В гемограмме: повышенная СОЭ (37 мм/ч).

В биохимическом анализе крови: АЛТ – 94,3 Ед/л (норма 0,31), АСТ – 164,1 Ед/л (норма 0,31).

ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 90 ударов в 1 мин.

Функция внешнего дыхания: умеренное снижение вентилиционной способности легких по рестриктивному типу, жизненная емкость легких – 2,45 л (64,3% от д. в.). Газы крови, кислотно-щелочное состояние: умеренная гипоксемия.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: деформация желчного пузыря.

Бронхоскопия: патологии в бронхах не выявлено.

Рентгенологическое исследование: на КТ ОГК (рис. 1а, 1б) – левое легкое уменьшено в объеме. Отмечается сливная инфильтрация в верхней доле и С₆ левого легкого, на фоне которой визуализируются расширенные деформированные просветы бронхов и множественные полости распада до 1 см в диаметре. Визуализируются два конгломерата каль-

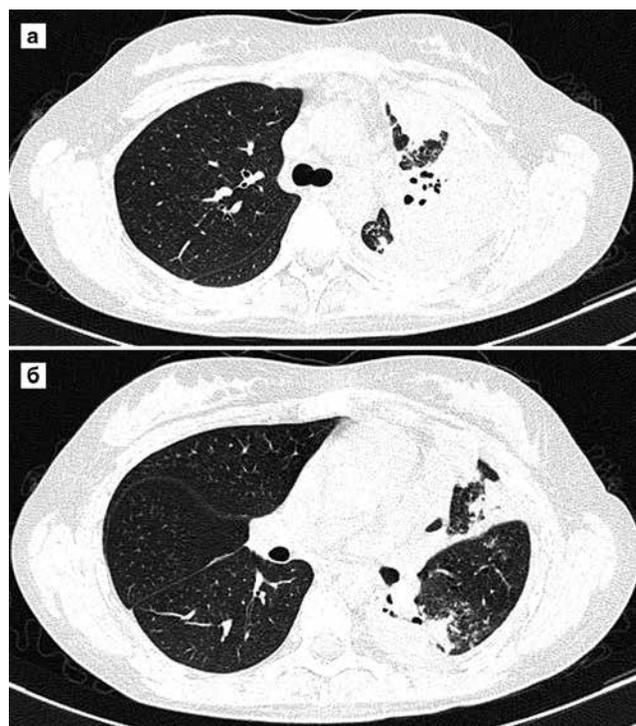


Рис. 1а, 1б. КТ ОГК пациентки Ф., 17 лет.

Выраженные инфильтративные изменения в верхней доле и С₆ левого легкого, на фоне которых определяются расширенные просветы бронхов и множественные полости распада до 1 см в диаметре

Fig. 1a, 1b. Chest CT of female patient F., 17 years old. Pronounced infiltrative changes in the upper lobe and C₆ of the left lung, against the background of which expanded bronchial lumina, are visualized as well as multiple cavities up to 1 cm in diameter

цинатов в проекции правой бронхопульмональной группы размерами до 6 мм.

Клинический диагноз при поступлении «фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли и S₆ левого легкого, МБТ(+). ШЛУ МБТ» (HRRbSEEtAmOfI). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы справа в фазе кальцинации.

Лечение: в течение 1,5 мес. противотуберкулезная химиотерапия не проводилась в связи с нарушением функции печени. В этот период назначена инфузионная, дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия с положительной динамикой в виде нормализации уровня трансаминаз. После нормализации функции печени химиотерапия назначена по интенсивной фазе индивидуального режима с учетом результатов ТЛЧ МБТ, полученных по месту жительства: ZCmPasCsLzd. Через 14 дней в гемограмме отмечено нарастание эозинофилов до 18%, что расценено как аллергическая реакция на капреомицин. Назначена антигистаминная терапия, через 7 дней – нарастание эозинофилии до 26%, препарат отменен. Химиотерапия продолжена по схеме: ZPasCsLzd. Через 7 дней в биохимическом анализе крови – нарастание уровня трансаминаз в 4 раза по сравнению с нормой, вся схема химиотерапии отменена. При иммунологическом исследовании крови на переносимость препаратов установлено достоверное увеличение РБТ на Lzd. Восстановить схему химиотерапии с Lzd не удалось в связи с развитием неустраняемой гепатотоксической реакции.

Принято решение о включении в схему бедаквилина. Получено информированное согласие матери девочки на назначение препарата. Проведена ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 78 ударов в 1 мин, интервал QT – 418 мс. Химиотерапия продолжена по схеме: ZPasCsBdq, получила 180 доз (6 мес.).

Для проведения химиотерапии потребовалось назначение преднизолона – 10 мг перорально, через 2 нед. доза постепенно была снижена до 7,5 мг. При последующем снижении отмечено нарастание уровня печеночных трансаминаз. Таким образом, определена поддерживающая доза преднизолона – 7,5 мг на весь курс химиотерапии.

Динамика процесса: исчезновение симптомов туберкулезной интоксикации – через 1 мес.; нормализация гемограммы – через 1 мес.; увеличение массы тела на 7 кг. Рентгенологическая динамика: на КТ ОГК через 2 мес. (рис. 2а и 2б) – отмечено рассасывание инфильтративных изменений в верхней доле и S₆ левого легкого; сохраняются каверны малых размеров с фиброзными стенками, деформированные бронхи; верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме; средостение смещено влево. Через 6 мес. химиотерапии отмечена стабилизация процесса – рентгенологическая картина без динамики.

Учитывая стабилизацию туберкулезного процесса в левом легком, проведена консультация то-

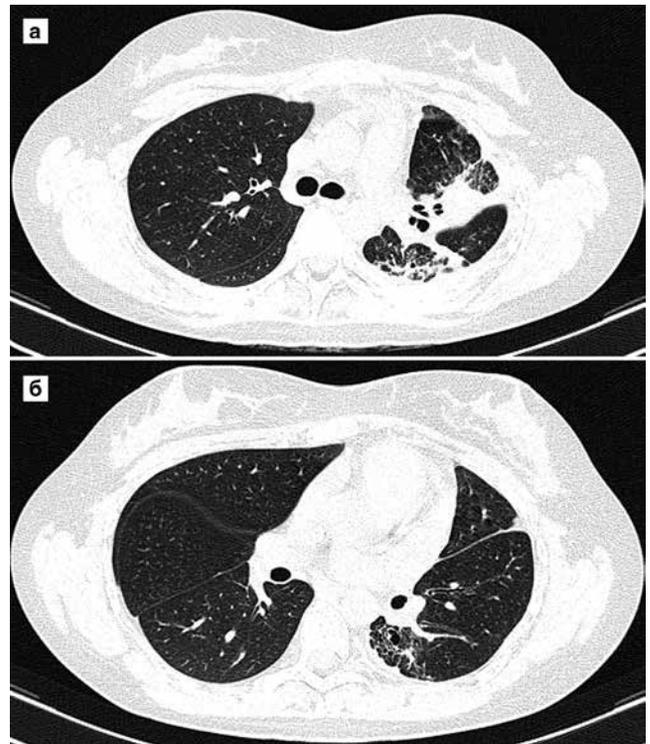


Рис. 2а, 2б. КТ ОГК пациентки Ф., 17 лет, через 2 мес. лечения: рассасывание инфильтративных изменений в верхней доле и S₆ левого легкого. Сохраняются каверны малых размеров с фиброзными стенками, деформированные бронхи; верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме; средостение смещено влево

Fig. 2a, 2b. Chest CT of female patient F., 17 years old, after 2 months of treatment: resolution of infiltrative changes in the upper lobe and S₆ of the left lung. Small cavities with fibrous walls, deformed bronchi persist; the volume of the upper lobe of the left lung is reduced; mediastinum is shifted to the left

ракального хирурга: рекомендовано оперативное лечение.

Операция: ВАТС верхняя лобэктомия с атипичной резекцией S₆ левого легкого с декортикацией проведена 05.07.2018 г.

Исследование операционного материала: при микробиологическом исследовании методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены, методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, однако ее количество недостаточно для проведения ТЛЧ. Рост МБТК в системе Вастес MGIT-960 не выявлен. При патоморфологическом исследовании определена выраженная активность специфического процесса.

Лечение после операции: ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Для профилактики формирования остаточной плевральной полости в течение 1 мес. проводили пневмоперитонеум в объеме 800 см³ (4 процедуры). В связи с большим объемом операции досрочно проведена КТ ОГК – отмечено формирование фиброторакса в верхней части левого гемиторакса (рис. 3).

Согласно критериям, разработанным в детско-подростковом отделе (объем операции более

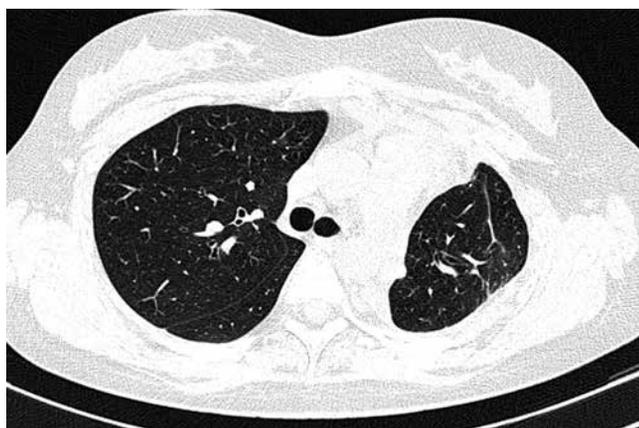


Рис. 3. КТ ОГК пациентки Ф., 17 лет, через 1 мес. после операции: левое легкое значительно уменьшено в размере за счет резекции верхней доли и С₆. Формирование фиброторакса в верхнем отделе левого гемиторакса

Fig. 3. Chest CT of female patient F., 17 years old, after 1 month after surgery: the left lung is significantly reduced in size due to resection of the upper lobe and C₆. Fibrothorax is formed in the upper part of the left hemithorax

2 сегментов, выраженная активность специфического процесса по данным патоморфологического исследования операционного материала и неудовлетворительная переносимость противотуберкулезных препаратов), химиотерапия после операции назначена на 6 мес. Учитывая, что до операции пациентка получала только 4 противотуберкулезных препарата вместо 5, принято решение продолжить лечение по прежней схеме, продлив прием бедаквилина еще на 6 мес.: ZPasCsBdq. Химиотерапия продолжена на фоне постоянного приема 7,5 мг преднизолона. Переносимость препаратов удовлетворительная.

Мониторинг ЭКГ проводили 1 раз в неделю в течение 1-го мес. приема бедаквилина, далее 1 раз в месяц. За весь период приема бедаквилина значения интервала QT находились в диапазоне от 378 до 430 мс.

Рентгенологическое исследование через 6 мес. после операции: на КТ ОГК (рис. 4а и 4б) – левое легкое значительно уменьшено за счет резекции верхней доли и С₆. Очаговых и инфильтративных изменений в легких нет. Определяется два кальцината в проекции правой бронхоплевональной группы внутригрудных лимфатических узлов.

Пациентка выписана по завершении основного курса химиотерапии в стабильном состоянии под наблюдением ПТД по месту жительства с клиническим диагнозом «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов правой бронхоплевональной группы в фазе кальцинации, МБТ(-). ШЛУ МБТ (HRRbSEEtOflAm). Состояние после VATC-резекции, верхней доли и С₆ слева с декортикацией (05.07.2018 г.) по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза».

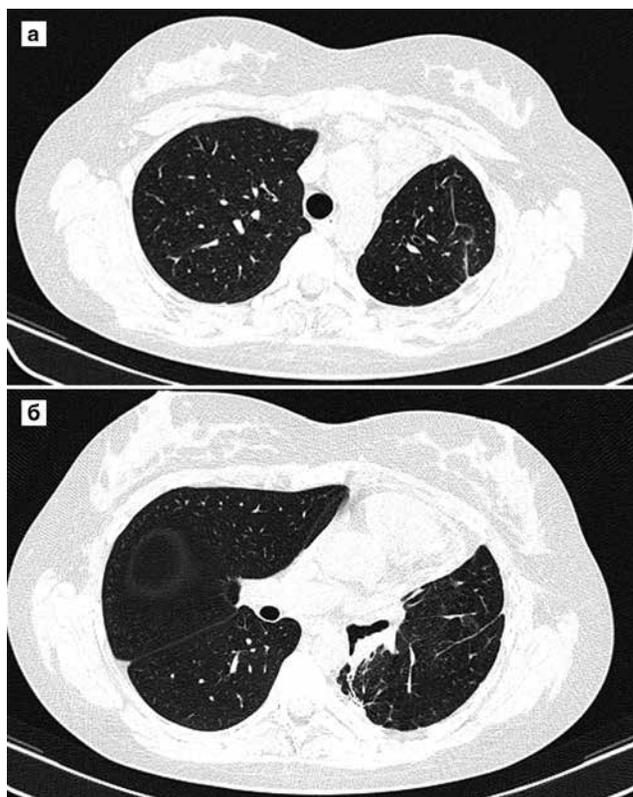


Рис. 4а, 4б. КТ ОГК пациентки Ф., 17 лет, через 6 мес. после операции: очаговых и инфильтративных изменений в легких нет

Fig. 4a, 4b. Chest CT of female patient F., 17 years old, In 6 months after surgery: there are no focal and infiltrative changes in the lungs

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность и безопасность применения двух курсов бедаквилина у подростка с деструктивным туберкулезом легких с ШЛУ МБТ. Показана тактика ведения пациента при развитии некупируемой гепатотоксической реакции на противотуберкулезные препараты. Подбор поддерживающей дозы преднизолона позволил завершить основной курс химиотерапии. В результате комплексного подхода к лечению с применением хирургического вмешательства достигнут положительный результат.

Опыт применения новых препаратов и, в частности, бедаквилина в режимах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков крайне ограничен. По нашему мнению, лечение пациентов этой категории должно проводиться только в федеральных центрах, где работают высококвалифицированные специалисты по детскому туберкулезу. Назначение препарата, в том числе двух курсов, в этой возрастной группе требует тщательного обоснования и мониторинга побочных реакций. Включение бедаквилина в режимы химиотерапии для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков позволяет достичь положительного эффекта.

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. Клинические рекомендации «Туберкулез органов дыхания у детей». РОФ. – 2016. – 45 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_3.pdf
2. Нормативные параметры ЭКГ у детей: Метод, рекомендации. ФГБУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА». – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018. – 17 с.
3. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации за 2017 г. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>
4. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis Practice-based Recommendations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – Vol. 195, Iss 10. – P. 1300-1310, May 15, 2017/DOI: 10.1164/rccm.201606-1227CI.
5. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text. www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf
1. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez organov dykhaniya u detey.* [Clinical recommendations. Respiratory tuberculosis in children]. RSP 2016, 45 p. Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_3.pdf
2. *Normativnye parametry EKG u detey: Metod. rekomendatsii.* [Specific parameters of ECG in children. Guidelines]. Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, MEDPRAKTIKA-M Publ., 2018, 17 p.
3. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii za 2017.* [Main tuberculosis rates in the Russian Federation in 2017]. FGBU TSNIIOIZ Minzdrava Rossii Publ., Available:<http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>
4. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis Practice-based Recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 195, iss. 10, pp. 1300-1310, May 15, 2017/DOI: 10.1164/rccm.201606-1227CI.
5. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text. www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
 Тел.: 8 (499) 785-90-05.

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
 2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
 Phone: +7 (499) 785-90-05.

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
 ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
 E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
 and Adolescents Department.
 Email: detstvocniit@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
 руководитель детско-подросткового отдела.
 E-mail: detstvocniit@mail.ru

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
 Head of Children and Adolescents Department.
 Email: detstvocniit@mail.ru

Хитева Антонина Юрьевна

младший научный сотрудник детско-подросткового
 отдела.
 E-mail: detstvocniit@mail.ru

Antonina Yu. Khiteva

Junior Researcher of Children
 and Adolescents Department.
 Email: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна

врач-ординатор детско-подросткового отдела.
 E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ekaterina A. Volkova

Resident of Children and Adolescents Department.
 Email: detstvocniit@mail.ru

Поступила 13.12.2018

Submitted as of 13.12.2018



ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИННЫ ФЕДОРОВНЫ КОПЫЛОВОЙ 1936-2019

IN MEMORY OF PROFESSOR INNA F. KOPYLOVA

1936-2019



Инна Федоровна Копылова родилась 5 ноября 1936 г. в Москве в семье военного. Ее детство пришлось на военные и послевоенные годы.

В 1954 г. Инна Федоровна поступила в Кубанский медицинский институт, по окончании которого была направлена в г. Кемерово врачом-фтизиатром Областного противотуберкулезного диспансера. В 1964 г. поступила в аспирантуру при кафедре Казанского медицинского института. В 1967 г., защитив кандидатскую диссертацию по теме «Об иммуногенных свойствах ДНК туберкулезных микобактерий», приступила к преподавательской деятельности в Кемеровском медицинском институте в должности ассистента кафедры факультетской терапии по курсу туберкулеза, а затем работала на кафедре туберкулеза после ее открытия в 1971 г. (с 1974 г. – кафедра фтизиатрии).

В течение 43 лет Инна Федоровна Копылова (с 1971 по 2014 г.) заведовала кафедрой, сумев собрать и сплотить надежный коллектив высококвалифицированных специалистов.

Научная работа Инны Федоровны в период с 1975 по 1989 г. была посвящена совершенствованию лечебно-профилактических мероприятий среди контингентов противотуберкулезных учреждений. Впервые в целях повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий на территории использован системный подход к управлению при помощи ЭВМ. Разработаны комплексы показателей для автоматизированной системы и стимулирования деятельности подразделений, изучена эффективность системы для управления территориальной противотуберкулезной службой.

В 1989 г. И. Ф. Копылова защитила докторскую диссертацию «Диспансерное наблюдение контингентов тубучреждений с использованием автоматизированной системы управления» в диссертационном совете при Московском научно-исследовательском институте туберкулеза.

Практическое применение результатов исследования в противотуберкулезных учреждениях г. Кемерово с 1981 г. и Кемеровской области с 1984 г. показало эффективность предложенной системы. Итоги разработки и внедрения АСУ территориальной противотуберкулезной службой одобрены решением коллегии Минздрава РСФСР № 32 от 13.12.1983 г. и в соответствии с приказом МЗ РСФСР № 836 от 28.08.1984 г. внедрены в Омской, Ивановской областях, в Ставропольском, Алтайском краях, Томской области.

Профессор И. Ф. Копылова всегда проводила большой объем лечебно-диагностической работы, много лет являясь научным руководителем клиники Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра, который служил клинической базой кафедры фтизиатрии. Под ее руководством активно внедрялись новые технологии по диагностике туберкулеза и лечению больных, пациентоориентированные подходы: «Школа больного туберкулезом», стационарзамещающие технологии, а также налажена система судебной практики по привлечению к терапии пациентов, уклоняющихся от лечения. В 2005 г. Инне Федоровне присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации». С 2018 г. она являлась почетным членом Кемеровской региональной общественной организации «Общество фтизиатров Кемеровской области».

Под руководством профессора И. Ф. Копыловой защищено 6 кандидатских диссертаций, на кафедре

осуществлялась первичная подготовка врачей по специальности «Фтизиатрия» в клинической ординатуре и в интернатуре.

Ученики Инны Федоровны работают во многих городах нашей страны как в практическом здравоохранении, так и в образовании.

Профессором И. Ф. Копыловой опубликовано более 400 научных трудов, подготовлено 29 методических рекомендаций для врачей, 26 учебных и учебно-методических пособий.

Инна Федоровна награждена медалями «За особый вклад в развитие Кузбасса II степени» и

«За особый вклад в развитие Кузбасса III степени», множеством благодарственных грамот администрации и губернатора Кемеровской области.

Инна Федоровна Копылова – выдающийся ученый, прекрасный педагог, вдумчивый и опытный клиницист. Вся ее деятельность – яркий пример беззаветной преданности своему делу, скромности и жизнелюбия. Коллектив кафедры фтизиатрии Кемеровского государственного медицинского университета, Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра, фтизиатры Кемеровской области глубоко скорбят в связи с уходом Учителя!



ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ВИКТОРА ВАСИЛЬЕВИЧА ПУНГИ 1937-2019

IN MEMORY OF PROFESSOR VICTOR V. PUNGA

1937-2019



20 апреля 2019 г. ушел из жизни Пунга Виктор Васильевич, врач-фтизиатр, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением совершенствования противотуберкулезной помощи населению Центрального НИИ туберкулеза. До последнего своего дня он был деятельным, высокоорганизованным человеком, которому по плечу любое дело. Он всегда с готовностью откликнулся на любое начинание, с присущими ему высоким профессионализмом и целеустремленностью осваивал новые направления работы.

Виктор Васильевич более 40 лет проработал в Центральном НИИ туберкулеза, и все фтизиатры Советского Союза, а затем России и стран СНГ знали его как высококвалифицированного фтизиатра, организатора здравоохранения и очень доброго, порядочного человека с прекрасным чувством юмора. Он провел много времени в командировках в разных регионах страны для оказания помощи противотуберкулезной службе или организации ее в тяжелый период локальных военных конфликтов. При всех реорганизациях он старался сохранить основы фтизиатрии, заложенные отечественными корифеями, создателями противотуберкулезной помощи, которая до сих пор остается наиболее эффективной и признанной во всем мире. Он и сам был таким корифеем, всю жизнь посвятившим фтизиатрии.

Виктор Васильевич родился 15 июля 1937 г. в Молдавии, окончил Кишиневский медицинский институт, работал в сельской местности фтизиатром и уже в этот период показал себя перспективным, способным заниматься наукой врачом. В 1962 г. он поступил в аспирантуру Центрального НИИ туберкулеза, успешно защитил диссертацию. Рабо-

тал врачом в стационаре института, его ценили и наставники, и коллеги.

В 1974 г. В. В. Пунгу пригласили на должность директора Молдавского НИИ туберкулеза, согласившись, он возглавил всю противотуберкулезную службу республики. За это время союзная Республика Молдавия достигла в деле борьбы с туберкулезом больших успехов – была создана флюорографическая картотека на все население, введена должность фельдшера по туберкулезу, фельдшеры работали в каждом селе республики; туберкулинодиагностика проводилась бригадным методом в каждом районе республики; в Институте создана ЦВК, бактериологическая служба была одной из лучших в стране.

В 1980 г. Виктор Васильевич вернулся на работу в Центральный НИИ туберкулеза, чтобы продолжить организационную работу в масштабе всей страны, успешно занимался научно-педагогической деятельностью – стал доктором наук, профессором.

Все последующие годы он был чрезвычайно востребованным специалистом. Помимо основной работы, в течение 20 лет был членом секретариата Рабочей группы высокого уровня по туберкулезу в Российской Федерации, действующей на базе Минздрава России и ВОЗ, членом Сотрудничающего центра ВОЗ по туберкулезу в Российской Федерации, возглавляя курацию регионов.

Деятельность В. В. Пунги высоко оценена государством. Виктор Васильевич награжден медалями «За освоение целинных и залежных земель», «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «200 лет Министерства юстиции России». Он заслуженный врач Республики Ингушетия, отличник здравоохранения СССР, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации.

Виктор Васильевич всегда сочетал высокую эрудированность и демократичность в общении с коллегами и учениками. В арсенале его профессиональных средств не было наказаний, всегда – только деятельная помощь, разъяснение, стремление вместе решить стоящие перед службой задачи. Виктор Васильевич был очень хорошим человеком – преданным друзьям и семье, всегда доброжелательный с великолепным чувством юмора. Никто не слышал от него жалоб на здоровье или жизненные трудности, поэтому столь неожиданной оказалась его смерть. Он навсегда останется в сердцах тех, кому повезло работать и дружить с ним.

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

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.tibl-journal.com

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 97, № 7, 2019

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

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богдельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

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

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписано в печать: 31 июля 2019 г.

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

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применительно 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.

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

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

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 97, no. 7, 2019

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

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

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

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamenensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: July 31, 2019

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

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 plagiary (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

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

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

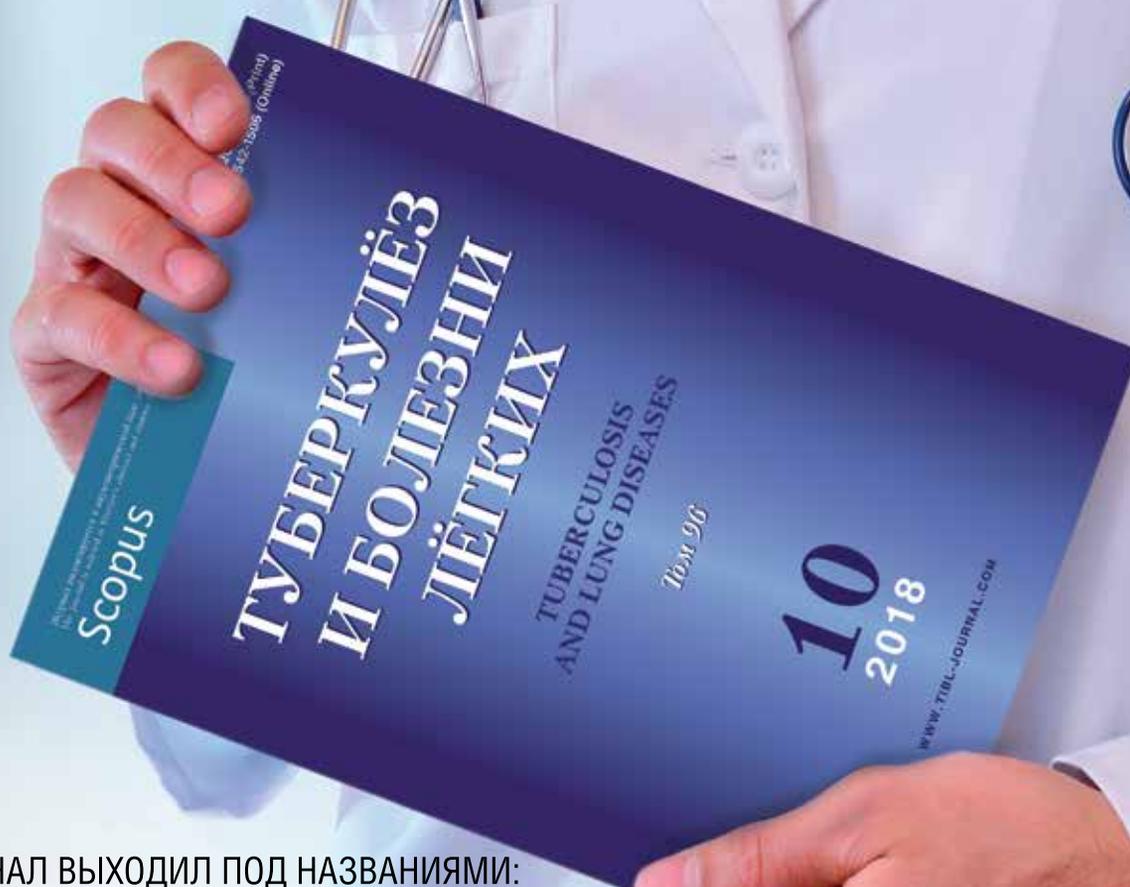
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

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

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

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

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

 **Sirturo**



**Закрываем
проблему
МЛУ
туберкулеза**



Generium

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

phs Фармстандарт

ЛП-002281

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