

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

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 98

3
2020

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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. Слюсцкая 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. Слюсцкая 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 98
3
2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович

д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио

директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 98

3
2020

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 V. 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

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 98, № 3, 2020

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

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

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: 28 февраля 2020 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 применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

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

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 98, no. 3, 2020

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

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., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: February 28, 2020

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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве
Салтыкова Т. С., Жигарловский Б. А., Брико Н. И., Вязовиченко Ю. В. 6
- Сполиготипирование туберкулезных микобактерий, выделенных от человека и крупного рогатого скота
Хаммадов Н. И., Фаизов Т. Х., Осянин К. А., Хаммадова А. В., Хаертынов К. С., Шуралев Э. А. 13
- Новая модель дормантности *Mycobacterium tuberculosis in vitro*
Батыршина Я. Р., Шварц Я. Ш. 19
- Латентная туберкулезная инфекция среди студентов, обучающихся в высших учебных заведениях
Баронова О. Д., Аксенова В. А., Клевно Н. И., Одинец В. С. 27
- Социальная характеристика больных ВИЧ-инфекцией с нагноительными заболеваниями легких и плевры и ее влияние на исход заболевания
Ионов П. М., Елькин А. В., Дейнега И. В., Яковлев Г. А., Шевцова М. А. 32
- Оценка функциональных ограничений у пациентов фтизиатрического профиля при тяжелом течении заболевания
Пьянзова Т. В., Васильева И. А., Джангильдин Ю. Т. 37
- Оценка взаимосвязей индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии
Налинина Е. П., Гельцер Б. И., Дей А. А., Денисенко Ю. К., Новгородцева Т. П. 45

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Случай туберкулеза в период транзиторного иммунодефицита, связанного с ВИЧ-инфекцией
Фролова О. П., Жиленков С. Г., Бутыльченко О. В., Мартель И. И., Отс О. Н., Северова Л. П. 52

ОБЗОР

- Туберкулез в пенитенциарных учреждениях России: этапы и эффективность решения проблем
Коломиец В. М., Белоконова Л. В., Корнеева С. И., Стерликов С. А. 57

ORIGINAL ARTICLES

- Epidemiological parallels of community-acquired pneumonia, influenza and ARVI in Moscow
Saltykova T.S., Zhigarlovskiy B.A., Briko N.I., Vyazovichenko Yu.V. 6
- Spoligotyping of tuberculous mycobacteria isolated from humans and cattle
Khammadov N.I., Faizov T.Kh., Osyandin K.A., Khammadova A.V., Khaertynov K.S., Shuralev E.A. 13
- A new in vitro dormancy model of *Mycobacterium tuberculosis*
Batyrshina Ya.R., Shvarts Ya.Sh. 19
- Latent tuberculosis infection among university students
Baronova O.D., Aksenova V.A., Klevno N.I., Odinets V.S. 27
- Social characteristics of HIV patients with suppurative diseases of the lungs and pleura and their effect on the disease outcome
Ionov P.M., Elkin A.V., Deynega I.V., Yakovlev G.A., Shevtsova M.A. 32
- Evaluation of functional disorders in tuberculosis patients with the severe course of the disease
Pyanzova T.V., Vasilyeva I.A., Dzhangildin Yu.T. 37
- Evaluation of relationships between indicators of the oxidative-antioxidative system and force of respiratory muscles in the case of community-acquired pneumonia
Kalinina E.P., Geltser B.I., Dey A.A., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P. 45

CLINICAL CASE

- A case of tuberculosis during a period of transient immunodeficiency associated with HIV infection
Frolova O.P., Zhilenkov S.G., Butylchenko O.V., Martel I.I., Ots O.N., Severova L.P. 52

REVIEW

- Tuberculosis in the Russian penitentiary system: stages and efficacy of resolution of problems
Kolomiets V.M., Belokonova L.V., Korneeva S.I., Sterlikov S.A. 57



Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве

Т. С. САЛТЫКОВА^{1,2}, Б. А. ЖИГАРЛОВСКИЙ¹, Н. И. БРИКО^{1,2}, Ю. В. ВЯЗОВИЧЕНКО¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, Москва, РФ

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проблема внебольничных пневмоний продолжает оставаться актуальной в силу высокой заболеваемости, частоты госпитализации и смертности.

Цель исследования: охарактеризовать эпидемиологические проявления заболеваемости и смертности внебольничными пневмониями, гриппом и ОРВИ в г. Москве.

Материалы и методы. Проанализированы заболеваемость и смертность от внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ среди различных групп населения в г. Москве. Рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r_{xy}) для оценки взаимосвязи заболеваемости пневмониями, гриппом и ОРВИ. Анализ данных проводился с программой IBM SPSS Statistics версии 23.0.

Результаты. За исследуемый период для многолетней динамики заболеваемости внебольничными пневмониями среди всех групп населения характерна выраженная тенденция к росту. Наибольшие показатели заболеваемости внебольничными пневмониями в г. Москве регистрируются среди детей до года, 1-2 и 3-6 лет. Месяцы максимальной заболеваемости внебольничными пневмониями взрослых совпадают с месяцами максимальной заболеваемости гриппом (январь – февраль). Максимальная заболеваемость внебольничными пневмониями среди детей 15-17 и 0-14 лет регистрируется на 2 мес. раньше, чем при гриппе. Наибольшая смертность от пневмоний отмечается спустя 1-2 мес. после максимальной заболеваемости ОРВИ и гриппом, что обусловлено отсроченной смертностью в результате обострения хронических заболеваний. Предложено рассмотреть вопрос об одновременном введении вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции среди лиц старше 65 лет и групп высокого риска в период предсезонной иммунизации против гриппа.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, грипп, ОРВИ, заболеваемость

Для цитирования: Салтыкова Т. С., Жигарловский Б. А., Брико Н. И., Вязовиченко Ю. В. Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-6-12>

Epidemiological parallels of community-acquired pneumonia, influenza and ARVI in Moscow

T. S. SALTUKOVA^{1,2}, B. A. ZHIGARLOVSKIY¹, N. I. BRIKO^{1,2}, YU. V. VYAZOVICHENKO¹

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

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia

ABSTRACT

The problem of community-acquired pneumonia continues to be urgent due to high incidence, hospital admission rates, and mortality.

The objective of the study is to characterize epidemiological parameters of incidence and mortality of community-acquired pneumonia, influenza, and ARVI in Moscow.

Subjects and methods. The incidence and mortality of community-acquired pneumonia, influenza, and ARVI among different population groups in Moscow were analyzed. The Pearson correlation coefficient (r_{xy}) was calculated to assess the relationship between incidence of pneumonia, influenza, and ARVI. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics IBM statistics, version 23.0.

Results. Over the studied period of long-term changes in the incidence of community-acquired pneumonia among all population groups, a pronounced upward trend is observed. The highest incidence rates of community-acquired pneumonia in Moscow are registered among under in infants one year, 1-2 years old and 3-6 years old pediatric patients. The months of the maximum incidence of community-acquired pneumonia in adults coincide with the months of the maximum incidence of influenza (January – February). The maximum incidence of community-acquired pneumonia among children 15-17 years old and 0-14 years old is registered 2 months earlier than with influenza. The highest mortality of pneumonia is observed after 1-2 months after the maximum incidence of ARVI and influenza, which is due to delayed mortality as a result of the exacerbation of chronic diseases. The authors suggest considering simultaneous vaccinations against influenza and pneumococcal infection among people over 65 years old and high-risk groups during the pre-season vaccination against influenza.

Key words: community-acquired pneumonia, influenza, ARVI, incidence

For citations: Saltykova T.S., Zhigarlovskiy B.A., Briko N.I., Vyazovichenko Yu.V. Epidemiological parallels of community-acquired pneumonia, influenza and ARVI in Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 6-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-6-12>

Для корреспонденции:

Салтыкова Татьяна Сергеевна

E-mail: saltykova.t.s.2012@gmail.com

Correspondence:

Tatiana S. Saltykova

Email: saltykova.t.s.2012@gmail.com

Актуальность проблемы внебольничных пневмоний (ВП) определяется высокой заболеваемостью, частотой госпитализации и смертностью.

ВП являются одним из самых распространенных осложнений при гриппозной инфекции. При этом их необходимо дифференцировать с такими ин-

фекционными болезнями, как орнитоз, легионеллез, тяжелый острый респираторный синдром, грипп, ближневосточный респираторный синдром и др.

Отмечено, что пандемические штаммы вируса гриппа вызывают наиболее тяжелые вирусные пневмонии. Вирус гриппа А(Н1N1)рdm09, вызвавший пандемию в 2009 г., отличается от сезонного гриппа более тяжелым течением, нередко с развитием осложнений в виде ВП и острого респираторного дистресс-синдрома (летальность составляет от 17 до 46%) [1, 12, 13]. При инфицировании пандемическим штаммом вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 ВП составляют до 65% всех осложнений [4]; у 20-38% больных (умерших или требующих проведения интенсивной терапии) наблюдаются вторичные бактериальные пневмонии, вызванные *S. pneumoniae*, *S. aureus* [14, 18]. При этом в США у 40% госпитализированных больных с гриппом А(Н1N1)рdm09 регистрировалась пневмония [19]. Отмечается, что у детей до 5 лет и лиц пожилого возраста ведущее место в развитии ВП принадлежит *Streptococcus pneumoniae*, который выделяется у детей до 5 лет в 70-90% случаев [3, 11], а у лиц пожилого возраста – в 18-66% случаев [2]. При этом роль *S. pneumoniae* возрастает с увеличением возраста больных. Так, среди лиц старше 75 лет данный возбудитель выделяется в 11,2 раза чаще, чем у лиц моложе 45 лет, и в 2 раза чаще, чем среди лиц 65-74 лет.

Некоторые исследователи отмечают, что ведущую роль в развитии ВП у детей до 5 лет занимают респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа 1-го и 3-го типов, а также риновирусы [5, 20, 21]. С 2014 г. в РФ в рамках календаря профилактических прививок предусмотрена вакцинация против пневмококковой инфекции всех детей начиная с 2-месячного возраста по схеме: первичная вакцинация – 2-4,5 мес. и ревакцинация в 15 мес.; а также вакцинации по эпидемическим показаниям подлежат дети от 2 до 5 лет [6, 7]. После внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) в национальный календарь прививок отмечается снижение заболеваемости ВП у привитых детей в 2 раза в сравнении с непривитыми [10]. При этом в 2017 г. внесены изменения в программу «Развитие здравоохранения», в соответствии с которыми уровень охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции в декретированные сроки должен составлять не менее 95%. Вакцинация против пневмококковой инфекции детей до 2 лет позволяет не только снизить заболеваемость и смертность от инвазивной пневмококковой инфекции, но и на 49-60% снизить уровень носительства серотипов пневмококка, входящих в состав вакцины [15-17].

На сегодняшний день, с момента внедрения системы эпидемиологического надзора за ВП в 2011 г., накоплены данные о заболеваемости и смертности,

что позволяет оценить корреляционные связи между гриппом, ОРВИ и пневмониями.

Цель работы: охарактеризовать эпидемиологические показатели заболеваемости и смертности ВП, гриппом и ОРВИ в г. Москве за период 2011-2017 гг.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование в г. Москве. Для анализа многолетней динамики заболеваемости ВП использована форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период 2011-2017 гг. При анализе внутригодовой динамики заболеваемости ОРВИ (код по МКБ-10: J06), гриппом и ВП использована форма № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период 2014-2017 гг. Анализ внутригодового распределения случаев смерти от пневмоний проведен с использованием оперативной информации Мосгорстата «Естественное движение населения. Сведения о числе родившихся, умерших по причинам смерти, браков, разводов» за период 2014-2017 гг.

Тенденция многолетней динамики заболеваемости ВП оценивалась по среднегодовому темпу прироста/снижения (СТП) (по градации, предложенной В. Д. Беляковым), рассчитанного после выравнивания динамического ряда методом наименьших квадратов. Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использовали 95%-ный доверительный интервал. Для оценки взаимосвязи заболеваемости и смертности от ВП с заболеваемостью гриппом и ОРВИ произведен расчет коэффициента корреляции Пирсона (r_{xy}), связь считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Анализ и обработка данных проводились с помощью программы Microsoft Office Excel 2013, программы IBM SPSS Statistics версии 23.0

Результаты

За анализируемый период (2011-2017 гг.) для заболеваемости ВП населения г. Москвы была характерна выраженная тенденция к росту, СТП = 11,6%. Данная тенденция отмечалась как среди взрослых (СТП = 12,1%), так и среди детей: 7-14 лет (СТП = 8,7%), 3-6 лет (СТП = 12,2%), 1-2 лет (СТП = 7,6%), до года (СТП = 7%). При этом у детей 15-17 лет ситуация была стабильной (СТС = -0,9%).

За период 2011-2017 гг. заболеваемость ВП среди всего населения г. Москвы увеличилась в 2,4 раза – с 100,4 до 245,5 на 100 тыс. населения ($\%_{000}$). Так, среди детей до года в 1,7 раза – с 304,5 до 523,6 $\%_{000}$, а среди детей 1-2 лет в 2 раза – с 273,5 до 559,5 $\%_{000}$. Многолетняя динамика заболеваемости ВП в г. Москве за период 2011-2017 гг. представлена на рис. 1.

За период 2011-2017 гг. наибольшая заболеваемость ВП регистрируется среди детей младшего возраста (до года, 1-2 года и 3-6 лет). При этом

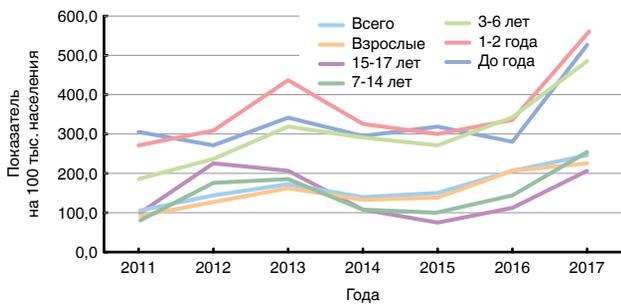


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости ВП в г. Москве за 2011-2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Long-term changes in community-acquired pneumonia incidence in Moscow, 2011-2017 (per 100,000 pop.)

наименьшие показатели заболеваемости в зависимости от года отмечаются среди детей 7-14 лет (2011, 2014 гг.) и среди взрослых (2012 и 2013 гг.), а в период с 2014 по 2017 гг. наименьшие показатели заболеваемости ВП отмечаются в группе детей 15-17 лет.

Несмотря на то что самые высокие показатели заболеваемости отмечаются среди детей, наибольшую долю заболевших ВП за изучаемый период составляли взрослые. Их доля в структуре заболевших составляла от 79,1% (2011 г.) до 76,1% (2017 г.). До 2013 г. наименьшую долю среди заболевших составляли дети до года – 2,3% (2011 г.), 1,8% (2012 г.) и 2,1% (2013 г.). С 2014 г. наименьшую долю среди заболевших ВП составляли дети 15-17 лет.

По данным формы № 2 (за период 2011-2017 гг.), в г. Москве более 95% случаев ВП ежегодно остаются без этиологической расшифровки. На долю бактериальных ВП приходилось от 2,7 до 4%, из

них доля пневмококковых ВП составляла от 3,3 до 12,8%. На долю вирусных ВП приходилось от 0,4 до 8,4% в разные годы.

Для всех групп населения за период 2011-2017 гг. характерна обратная корреляционная связь между заболеваемостью населения г. Москвы гриппом и ВП, а также бактериальными и вирусными ВП (табл.). Исключением являются группы детей до года и 1-2 лет, где связь между заболеваемостью гриппом и ВП прямая; и группа детей 1-2 лет, где отмечается прямая связь между заболеваемостью гриппом и бактериальными ВП.

Сила связи варьируется от слабой ($r_{xy} < 0,3$) до заметной ($r_{xy} = 0,5-0,7$). Статистическая значимость выявленной связи между заболеваемостью гриппом и ВП отсутствует во всех группах населения ($p > 0,05$).

В то же время за период 2011-2017 гг. при анализе взаимосвязи многолетней заболеваемости ОРВИ и ВП установлено, что в группе детей 15-17 и 7-14 лет отмечается прямая связь.

Анализ взаимосвязи многолетней заболеваемости ОРВИ и бактериальными ВП показал, что среди взрослых коэффициент корреляции Пирсона равен 0, т. е. эти показатели не зависят друг от друга. В то же время в группе детей 1-2 лет и до года отмечалась прямая связь между этими показателями ($r_{xy} = 0,45$ и $0,07$ соответственно). При этом для детей 1-2 лет данная связь являлась умеренной, а для детей до года – слабой, при отсутствии статистической значимости ($p > 0,05$).

Установлено, что в группе детей 7-14 лет имелась статистически значимая обратная сильная связь между показателями заболеваемости ОРВИ и вирусными ВП, т. е. при снижении заболеваемости

Таблица. Коэффициенты корреляции Пирсона (r_{xy}) интенсивных показателей заболеваемости гриппом, ОРВИ и ВП населения г. Москвы в 2011-2017 гг. по возрастам

Table. The Pearson correlation coefficients (r_{xy}) of intensive incidence rates of influenza, acute respiratory viral infections and airborne infections in the population of Moscow in 2011-2017 by age

Группа населения	Внебольничные пневмонии	Бактериальные внебольничные пневмонии	Вирусные внебольничные пневмонии
	Грипп		
Взрослые	-0,59	-0,25	-0,05
15-17 лет	-0,23	-0,50	-0,19
7-14 лет	-0,44	-0,34	-0,65
3-6 лет	-0,55	-0,50	-0,56
1-2 года	-0,31	0,53*	-0,56
до года	0,04*	-0,04	-0,38
	ОРВИ (МКБ-10: J06)		
Взрослые	-0,49	0,00	0,34*
15-17 лет	0,49*	-0,26	-0,09
7-14 лет	0,26*	-0,06	-0,85**
3-6 лет	-0,52	-0,38	-0,71
1-2 года	-0,31	0,45*	-0,45
до года	-0,44	0,07*	0,21*

Примечание: * – прямая корреляционная связь, ** – статистически значимая корреляция ($p < 0,05$)

ОРВИ увеличивалась заболеваемость вирусными ВП.

При анализе внутригодовой динамики заболеваемости гриппом и ВП населения г. Москвы за период 2014-2017 гг. установлено, что для заболеваемости ВП характерно неравномерное распределение помесячных показателей (рис. 2).

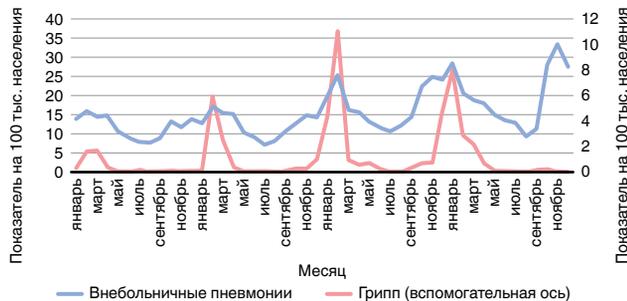


Рис. 2. Внутригодовая динамика заболеваемости внебольничными пневмониями и гриппом совокупного населения г. Москвы в 2014-2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 2. Annual changes in the incidence of community-acquired pneumonia and influenza in the total population of Moscow in 2014-2017 (per 100,000 population)

Подъем заболеваемости ВП среди совокупного населения г. Москвы начинался в августе – сентябре, достигая максимума в январе – феврале, а после постепенно снижался, и наименьшие показатели регистрировались в июне – июле. В то же время подъем заболеваемости гриппом начинался в сентябре – октябре, достигая максимума в январе – феврале, в дальнейшем наблюдалось снижение, достигая минимума в июне – августе.

Стоит отметить, что месяцы максимальной заболеваемости ВП среди совокупного населения г. Москвы совпадают с месяцами максимальной заболеваемости гриппом, коэффициент корреляции Пирсона $r_{xy} = 0,5$ ($p < 0,001$), т. е. имеется прямая заметная статистически значимая связь между внутригодовой динамикой заболеваемости гриппом и ВП среди совокупного населения г. Москвы.

При анализе внутригодовой динамики заболеваемости ВП и гриппом среди взрослого населения г. Москвы за период 2014-2017 гг. установлено, что, так же как среди совокупного населения, у взрослых совпадают месяцы максимальной заболеваемости ВП и гриппом (январь – февраль), $r_{xy} = 0,65$ ($p < 0,001$).

За период 2014-2017 гг. среди детей 15-17 лет наибольшие показатели заболеваемости ВП отмечаются в октябре – ноябре, а среди детей 0-14 лет в ноябре – декабре. При этом максимальная заболеваемость гриппом регистрируется на 2-3 мес. (в январе – феврале) позже максимальной заболеваемости ВП. Корреляция между заболеваемостью ВП и гриппом у детей 15-17 лет в г. Москве выявлена

обратная слабая ($r_{xy} = -0,001$; $p > 0,05$), среди детей 0-14 лет – прямая слабая ($r_{xy} = 0,12$; $p > 0,05$).

Внутригодовая динамика заболеваемости ВП и ОРВИ совокупного населения г. Москвы в 2014-2017 гг. (на 100 тыс. населения) представлена на рис. 3. Так же как и при гриппе, среди совокупного населения и взрослых месяцы максимальной заболеваемости ВП и ОРВИ совпадают – это январь – февраль.

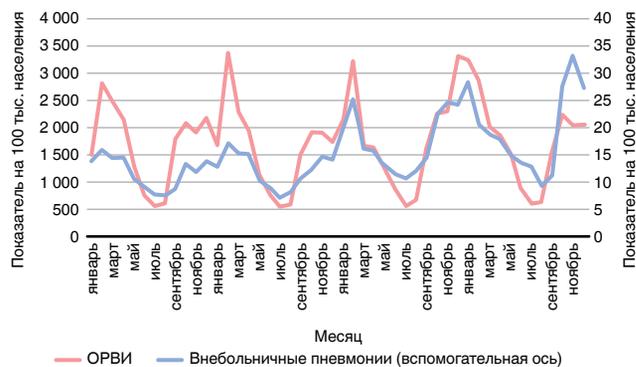


Рис. 3. Внутригодовая динамика заболеваемости ВП и ОРВИ совокупного населения г. Москвы в 2014-2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 3. Annual changes in the incidence of airborne infections and ARVI in the total population of Moscow in 2014-2017 (per 100,000 population)

Между внутригодовой заболеваемостью ВП и ОРВИ в данных группах отмечается прямая сильная статистически значимая связь, $r_{xy} = 0,73$ (совокупное население) и $0,71$ (взрослые) ($p < 0,01$). В группе детей 15-17 лет установлена прямая умеренной силы связь ($r_{xy} = 0,35$; $p < 0,05$), в группе детей 0-14 лет – прямая заметной силы связь ($r_{xy} = 0,57$; $p < 0,01$).

Перенесенное заболевание гриппом обуславливает отсроченную (дополнительную) смертность от соматических заболеваний, которая в первую очередь связана с обострением сердечно-сосудистых заболеваний и болезней органов дыхания. При этом наиболее часто летальные исходы от гриппа и его осложнений регистрируются у лиц старших возрастных групп с хроническими заболеваниями [8, 9].

За период 2014-2017 гг. установлено, что в 2014 г. максимальный показатель смертности от ВП в г. Москве регистрировался спустя 2 мес. после (в мае 1,4 на 100 тыс. населения) максимальной заболеваемости гриппом (март 1,7 на 100 тыс. населения) (рис. 4), что соответствует определению отсроченной смертности от гриппа [8]. В 2015 и 2016 гг. максимальная смертность от ВП регистрировалась в марте и составляла 1,4 и 2,4 на 100 тыс. населения соответственно, в то время как максимальная заболеваемость гриппом отмечалась в феврале и составляла 6,0 и 11,2 на 100 тыс. соответственно.

При этом в 2017 г. месяцы максимальной смертности от ВП и заболеваемости гриппом совпали и

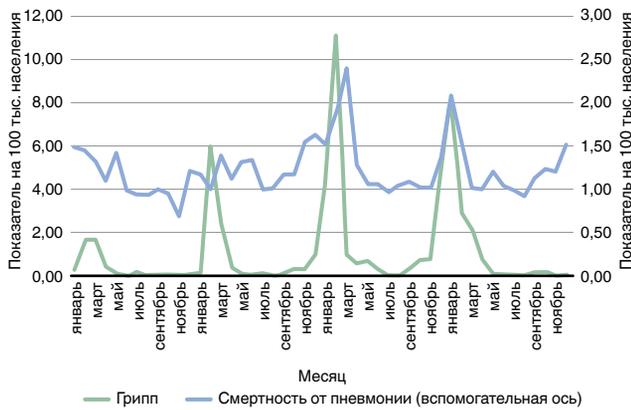


Рис. 4. Внутригодовая динамика заболеваемости гриппом и смертности от пневмоний населения г. Москвы в 2014-2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 4. Annual changes in influenza incidence and community-acquired pneumonia mortality in the total population of Moscow in 2014-2017 (per 100,000 population)

отмечались в январе, показатели составили 2,1 и 8,1 на 100 тыс. населения соответственно.

При анализе внутригодовой динамики смертности от ВП и ОРВИ (J06) в г. Москве за период 2014-2017 гг. (рис. 5) установлено, что в 2014 г. максимальная смертность от пневмоний регистрировалась спустя 2 мес. (май) от максимальной заболеваемости ОРВИ (февраль). Так, в 2015 и 2016 гг.

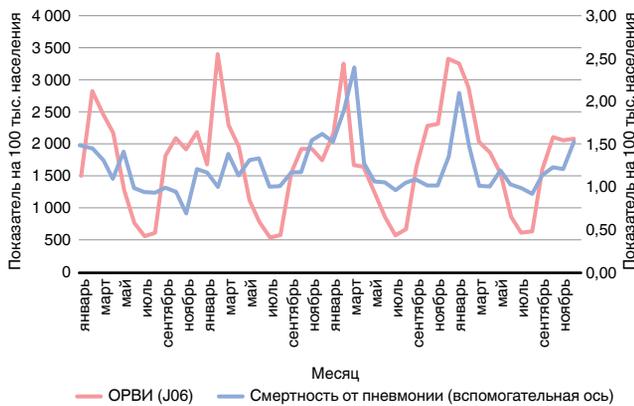


Рис. 5. Внутригодовая динамика заболеваемости ОРВИ (J06) и смертности от ВП населения г. Москвы в 2014-2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 5. Annual changes in ARVI incidence (J06) and airborne infections mortality in the total population of Moscow in 2014-2017 (per 100,000 population)

наибольший показатель смертности от пневмоний отмечался в марте, а наибольший показатель заболеваемости ОРВИ – в феврале. В 2017 г. наибольшая смертность от ВП отмечалась в январе, а макси-

мальная заболеваемость ОРВИ – в декабре 2016 г. и январе 2017 г.

Установлено, что между смертностью от пневмоний и заболеваемостью гриппом отмечается прямая заметная связь ($r_{xy} = 0,51; p < 0,01$), а между смертностью от пневмоний и заболеваемостью ОРВИ – прямая умеренная связь ($r_{xy} = 0,43; p < 0,01$).

Заключение

Продемонстрировано, что эпидемический процесс ВП, гриппа и ОРВИ в г. Москве тесно взаимосвязаны в период 2014-2017 гг., что проявляется: в наличии статистически значимой прямой различной силы связи между внутригодовой заболеваемостью ВП и ОРВИ среди всех групп населения; регистрации наибольшей смертности от пневмоний спустя 1-2 мес. после максимальной заболеваемости гриппом и ОРВИ, наличием прямой статистически значимой связи между этими показателями.

Отсутствие статистически значимой связи для коэффициентов корреляции многолетней заболеваемости ВП, гриппом и ОРВИ не означает, что показатели заболеваемости не связаны между собой. Ввиду относительно недавнего введения в практику официального учета ВП в федеральные статистические формы № 1 и 2 необходимы накопление данных и проведение дальнейших исследований, охватывающих больший временной период.

Также установлено, что за исследуемый период в г. Москве среди всех групп населения характерна выраженная тенденция к росту заболеваемости ВП. Наибольшие показатели регистрируются среди детей до года, 1-2 и 3-6 лет. Месяцы максимальной заболеваемости ВП совокупного населения и взрослых совпадают с месяцами максимальной заболеваемости гриппом, а время максимальной заболеваемости ВП среди детей 15-17 и 0-14 лет регистрируется на 2 мес. раньше, чем при гриппе. При этом среди совокупного населения и взрослых в г. Москве за период 2014-2017 гг. отмечалась прямая заметная статистически значимая связь между гриппом и ВП. При анализе многолетней динамики заболеваемости вирусными ВП и ОРВИ в группе детей 7-14 лет отмечается обратная сильная статистически значимая связь, что свидетельствует об отсутствии связи между изучаемыми параметрами.

Заболеваемость ОРВИ и гриппом оказывала в 2014-2017 гг. влияние на смертность населения г. Москвы от пневмоний. Наибольшая смертность от пневмоний отмечалась спустя 1-2 мес. после максимальной заболеваемости ОРВИ и гриппом, что обусловлено отсроченной смертностью в результате обострения хронических заболеваний.

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. Авдеев С. Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А (H1N1) // Пульмонология. - 2010. - № 1. - С. 32-46. - Прил.: Грипп А/H1N1: уроки пандемии.
2. Баранова И. П., Малова И. А., Федосеева Н. В. Этиологическая структура ОРВИ и гриппа у пациентов, госпитализированных в стационар закрытого административного территориального образования // Инфекционные болезни: приложение. - 2014. - № 12. - С. 28.
3. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа / Российское респираторное о-во, Федерация педиатров стран СНГ, Московское о-во детских врачей. - М.: Оригинал-макет, 2012. - 63 с.
4. Говорин А. В. и др. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А/H1N1 // Пульмонология. - 2010. - № 5. - С. 27-29.
5. Ким С. С. и др. Роль вирусов при внебольничных пневмониях у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2012. - Т. 4, № 4. - С. 21-25.
6. Приложение № 1 к приказу МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125н.
7. Приложение № 2 к приказу МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125н.
8. Салтыкова Т. С. Заболеваемость гриппом и отсроченная смертность лиц старше 60 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02. - М., 2010. - 23 с.
9. Смирнов А. В., Кириллова Е. Н., Архипов Г. С. Циркуляция вирусов гриппа и ОРВИ на территории Новгородской области за 2005-2015 гг. // Вестн. Новг. гос. ун-та. Сер.: Медицинские науки. - 2016. - № 1 (92). - С. 17-21.
10. Сомова А. В., Романенко В. В., Голубкова А. А. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2018. - Т. 17, № 1. - С. 25-32.
11. Таточенко В. К. Клинические рекомендации. Педиатрия (пневмония у детей) / под ред. А. А. Баранова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 28 с.
12. Хамитов Р. Ф., Пальмова Л. Ю., Сулбаева К. Р. Тяжелые пневмонии в клинической практике // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т. 97, № 6. - С. 994-99. DOI: 10.17750/KMJ2016-994.
13. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI в. // Пульмонология. - 2015. - Т. 25, № 2. - С. 133-142.
14. Bautista E. et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection // N. Engl. J. Med. - 2010. - № 362. - P. 1708-1719.
15. Cohen R. et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2012. - Vol. 31, № 3. - P. 297-301.
16. Dagan R. et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial // Clin. Infect. Dis. - 2013. - Vol. 57, № 7. - P. 952-962.
17. Grant L. R. et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage among American Indians // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2016. - Vol. 35, № 8. - P. 907-914.
18. Ho Y. C. et al. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia // J. Infect. - 2009. - № 58. - P. 439-445.
19. Jain S. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009 // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 361, № 20. - P. 1935-1944.
20. Marx J. A., Hockberger R. S., Walls R. M. Pneumonia. In Rosen's Emergency Medicine. 8. Philadelphia // Mosby Elsevier. - 2013. - P. 978-987.
21. Rohde G. The role of viruses in CAP // European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia / J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. - 2014. - P. 74-87.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Pneumonia and acute respiratory distress syndrome caused by A (H1N1). *Pulmonologiya*, 2010, no. 1, pp. 32-46. Annex: A (H1N1): lessons learned from pandemic. (In Russ.)
2. Baranova I.P., Malova I.A., Fedoseeva N.V. Etiological structure of ARVI and influenza in the patients admitted to the in-patient unit on the territory with restricted access. *Infektsionnye Bolezni, Prilozheniye*, 2014, no. 12, pp. 28. (In Russ.)
3. *Vnebolnichnaya pnevmoniya u detey: rasprostranennost, diagnostika, lechenie i profilaktika: nauchno-prakticheskaya programma. Rossiyskoe respiratornoe o-vo, Federatsiya pediatrov stran SNG, Moskovskoe o-vo detskikh vrachey*. [Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnostics, treatment and prevention: scientific and practical problem. Russian Respiratory Society, Federation of Pediatricians of CIS Countries, Moscow Society of Pediatricians]. Moscow, Original-maket, 2012, 63 p.
4. Govorin A.V. et al. Clinical features of community-acquired pneumonia in patients with influenza A/H1N1. *Pulmonologiya*, 2010, no. 5, pp. 27-29. (In Russ.)
5. Kim S.S. et al. The role of viruses in community-acquired pneumonia in children. *Voprosy Diagnostiki v Peditrii*, 2012, vol. 4, no. 4, pp. 21-25. (In Russ.)
6. Annex no. 1 to Edict no. 125n by the Russian MoH as of March 21, 2014. (In Russ.)
7. Annex no. 2 to Edict no. 125n by the Russian MoH as of March 21, 2014. (In Russ.)
8. Saltykova T.S. *Zabolevaemost grippom i otsrochennaya smertnost lits starshe 60 let. Avtoref. diss. cand. med. nauk.* [Influenza incidence and delayed mortality in those above 60 y.o. Synopsis of Cand. Diss.]. 14.02.02. Moscow, 2010. 23 p.
9. Smirnov A.V., Kirillova E.N., Arkhipov G.S. Circulation of viruses of influenza and ARVI in Novgorod Region in 2005-2015. *Vestn. Novg. Gos. Un-ta. Ser.: Meditsinskie Nauki*, 2016, no. 1 (92), pp. 17-21. (In Russ.)
10. Somova A.V., Romanenko V.V., Golubkova A.A. Epidemiology of *S. pneumoniae*-associated pneumonias and analysis of efficacy of vaccination against pneumococcal diseases in children above 6 years old. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 25-32. (In Russ.)
11. Tatchenko V.K. *Klinicheskie rekomendatsii. Peditriya (pnevmoniya u detey)*. [Guidelines. Pediatrics (pneumonia in children)]. A.A. Baranov, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2005, 28 p.
12. Khamitov R.F., Palmova L.Yu., Sulbaeva K.R. Cases of severe pneumonia in clinical practice. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, vol. 97, no. 6, pp. 994-99. (In Russ.) doi: 10.17750/KMJ2016-994.
13. Chuchalin A.G. Pneumonia: the topical medical issue in the XXIth century. *Pulmonologiya*, 2015, vol. 25, no. 2, pp. 133-142. (In Russ.)
14. Bautista E. et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2010, no. 362, pp. 1708-1719.
15. Cohen R. et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2012, vol. 31, no. 3, pp. 297-301.
16. Dagan R. et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, vol. 57, pp. 952-962.
17. Grant L.R. et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage among American Indians. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2016, vol. 35, no. 8, pp. 907-914.
18. Ho Y.C. et al. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia. *J. Infect.*, 2009, no. 58, pp. 439-445.
19. Jain S. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 361, no. 20, pp. 1935-1944.
20. Marx J.A., Hockberger R.S., Walls R.M. Pneumonia. In Rosen's Emergency Medicine. 8. Philadelphia. *Mosby Elsevier*. 2013, pp. 978-987.
21. Rohde G. The role of viruses in CAP. European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia. J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. 2014, pp. 74-87.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, Институт общественного здоровья, 119991, Москва, Большая Пироговская, д. 2, с. 2.

Салтыкова Татьяна Сергеевна

доцент кафедры эпидемиологии
и доказательной медицины.

E-mail: saltykova.t.s.2012@gmail.com

Жигарловский Бронислав Андреевич

аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной
медицины.

Брико Николай Иванович

заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор,
главный эпидемиолог МЗ РФ, директор.

Вязовиченко Юрий Евгеньевич

профессор кафедры эпидемиологии и доказательной
медицины.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Public Health Institute,
2, Bd. 2, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 119991.

Tatiana S. Saltykova

Associate Professor of Epidemiology and Evidence-Based
Medicine Department

Email: saltykova.t.s.2012@gmail.com

Bronislav A. Zhigarlovskiy

Post-Graduate Student of Epidemiology and Evidence-Based
Medicine Department.

Nikolay I. Briko

Honored Scientist of RF, Academician of RAS, Professor,
Chief Epidemiologist, Director.

Yury E. Vyazovichenko

Professor of Epidemiology and Evidence-Based Medicine
Department.

Поступила 27.01.2020

Submitted as of 27.01.2020



Сполиготи́рование туберкулезных микобактерий, выделенных от человека и крупного рогатого скота

Н. И. ХАММАДОВ¹, Т. Х. ФАИЗОВ¹, К. А. ОСЯНИН¹, А. В. ХАММАДОВА², К. С. ХАЕРТЫНОВ^{1,3}, Э. А. ШУРАЛЕВ^{1,2,3}

¹ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», г. Казань, РФ

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, РФ

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, г. Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ видов и генетических линий туберкулезных микобактерий, выделенных от человека и крупного рогатого скота, методом сполиготипирования.

Материалы и методы. Объектом исследования служил биологический материал от крупного рогатого скота, а также работников животноводческих ферм (ежегодно проходивших флюорографическое исследование) и больных туберкулезом пациентов. Для идентификации микобактерий использовали метод сполиготипирования.

Результаты. Представлена оценка вариабельности участков внутри прямых повторов (спейсеров), которые в лабораторной диагностике используются при сполиготипировании микобактерий и идентификации возбудителей туберкулеза. Сопоставление встречаемости комбинаций различных спейсеров у анализируемых микобактерий в исследуемом материале, идентифицированных как *Mycobacterium tuberculosis complex*, со сполиготипом известных микобактерий устанавливает принадлежность их к конкретной генетической линии. Исследованные изоляты изучены микроскопическими, бактериологическими и молекулярно-генетическими (ПЦР) методами. По результатам сполиготипирования определена их принадлежность к генетическим линиям *M. tuberculosis* Beijing, LAM и Haarlem.

Ключевые слова: *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулез, человек, крупный рогатый скот, виды, ПЦР, сполиготипирование

Для цитирования: Хаммадов Н. И., Фаизов Т. Х., Осянин К. А., Хаммадова А. В., Хаертынов К. С., Шуралев Э. А. Сполиготипирование туберкулезных микобактерий, выделенных от человека и крупного рогатого скота // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 13-18. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-13-18>

Spoligotyping of tuberculous mycobacteria isolated from humans and cattle

N. I. KHAMMADOV¹, T. KH. FAIZOV¹, K. A. OSYANIN¹, A. V. KHAMMADOVA², K. S. KHAERTYNOV^{1,3}, E. A. SHURALEV^{1,2,3}

¹Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia

²Kazan University, Kazan, Russia

³Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy for Professional Development, Kazan, Russia

ABSTRACT

Objective: to analyze the species and genetic families of tuberculous mycobacteria isolated from humans and cattle by spoligotyping.

Subjects and methods. Biological materials collected in the cattle, livestock farmers (who underwent annual fluorographic examinations) and tuberculosis patients were studied. To identify mycobacteria, the spoligotyping method was used.

Results. The article assesses the variability of sites within direct repeats (spacers), which are used in laboratory diagnostics for spoligotyping of mycobacteria and identification of tuberculosis pathogens. The frequency of combinations of different spacers in the analyzed mycobacteria in the specimens identified as *Mycobacterium tuberculosis complex* is compared with the spoligotyping profile of known mycobacteria thus establishing their belonging to a specific genetic family. The studied isolates were tested by microscopic, bacteriological, and molecular genetic (PCR) methods. Based on the results of spoligotyping, it was found out that they belonged to genetic families of *M. tuberculosis* of Beijing, LAM, and Haarlem.

Key words: *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, human, cattle, species, PCR, spoligotyping

For citations: Khammadox N.I., Faizov T.Kh., Osyanin K.A., Khammadox A.V., Khaertynov K.S., Shuralev E.A. Spoligotyping of tuberculous mycobacteria isolated from humans and cattle. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 13-18. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-13-18>

Для корреспонденции:

Хаммадов Наиль Ильдарович
E-mail: nikhammadov@mail.ru

Correspondence:

Nail I. Khammadox
Email: nikhammadov@mail.ru

Для диагностики туберкулеза легких у человека в Российской Федерации широко применяют рентгенологическое исследование легких (в качестве скрининга) с последующими дополнительными исследованиями для подтверждения диагноза при обнаружении патологических изменений. При диагностике туберкулеза крупного рогатого скота основным критерием выявления инфицированных возбудителем туберкулеза животных является туберкулиновая проба [4, 9]. Положительно реагирующих животных

подвергают санитарному диагностическому убою, аутопсийный или патолого-анатомический материал направляют на бактериологические исследования (микроскопия и посев на питательные среды). Серологические и молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза на практике менее распространены, хотя научные исследования в этом направлении ведутся [1, 11].

В научной литературе регулярно появляются сообщения о выделении у различных животных

и человека нехарактерных для данного вида микобактерий. У 6-месячного котенка был установлен туберкулез, вызванный *M. bovis* [2], *M. bovis* и *M. avium* были выделены у свиней [14, 15], установлена передача *M. tuberculosis* от человека собаке [13]. Последнее время все чаще регистрируются заболевания, вызываемые *M. paratuberculosis* [3] и другими нетуберкулезными видами микобактерий [5, 7], источниками которых могут оказываться не только животные, но и почва, вода [6]. Увеличивается число случаев микобактериоза человека, вызываемого *M. avium* [10]. Сообщалось также, что *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. avium* обладают генетическими свойствами, которые позволяют им адаптироваться к разным хозяевам и вызывать у них развитие заболевания [8].

Цель исследования: анализ видов и генетических линий методом сполитогипирования туберкулезных микобактерий, выделенных от человека и крупного рогатого скота.

Материалы и методы

Исследован биологический материал от крупного рогатого скота (51 корова), положительно реагирующего на введение «ППД туберкулина для млекопитающих» из хозяйств Республики Татарстан. У них в ходе диагностического забоя проводили отбор проб лимфатических узлов и легких. У 62 работников животноводческих ферм (ежегодно проходивших флюорографическое обследование), имевших контакт с больными животными, взяты для исследования смывы из верхних дыхательных путей. У 19 пациентов ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» с туберкулезом легких была взята на исследование мокрота.

Подготовка проб для лабораторных исследований проводилась по ГОСТ 26072-89. Для подтверждения диагноза туберкулеза использованы стандартные бактериологические методы (микроскопия и посев на питательную среду) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 года № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»). Для культивирования микобактерий туберкулеза использовали среду Левенштейна – Йенсена и среду Финна-2.

Для выделения нуклеиновых кислот использовали комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (ЗАО «ИнтерЛабСервис») согласно инструкции производителя. ПЦР ставили, используя тест-систему для выявления возбудителей туберкулеза *M. bovis* и *M. tuberculosis* методом ПЦР в режиме реального времени «МТБ-КОМ» (ЗАО «ИнтерЛабСервис») согласно инструкции производителя.

Для идентификации микобактерий использовали метод сполитогипирования по методике, описанной Kamerbeek J. и Zhang J. [12, 17], при этом сполитогипирование *M. bovis* проводили на биологических микрочипах, а *M. tuberculosis* – классическим методом.

Результаты исследования

Наличие микобактерий группы *M. tuberculosis complex* было установлено микроскопически, посевом на питательные среды и ПЦР (всего в 25 образцах) (табл. 1).

Как видно из табл. 1, методом микроскопии микобактерии обнаружены в одном из образцов патологического материала от крупного рогатого скота и во всех образцах мокроты больных туберкулезом людей. Результаты бактериологического исследования подтвердили наличие микобактерий в четырех образцах патологического материала от крупного рогатого скота, во всех образцах мокроты больных туберкулезом людей и в двух образцах от работников животноводческих ферм.

Кроме бактериологических исследований, принадлежность исследуемых изолятов к этиологическим агентам туберкулеза подтверждена и ПЦР, по результатам которой установлено наличие ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) в 4 пробах, полученных от крупного рогатого скота, и в 21 пробе – от людей (2 пробы от работников животноводческих ферм и 19 проб от больных туберкулезом).

Образцам с наличием МБТ или ДНК МБТ присвоили обозначения, указанные в табл. 1.

Далее провели идентификацию их вида и генетической линии, используя сполитогипирование.

Результаты видовой идентификации показали принадлежность 21 образца, выделенного от людей (рис. А), к виду *M. tuberculosis*, а 4 образцов, выделенных от крупного рогатого скота (рис. Б), к виду *M. bovis*.

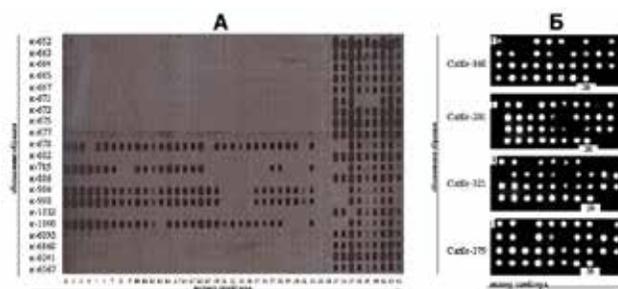


Рис. Результаты генотипирования *Mycobacterium tuberculosis complex*, выделенных из органов животных и мокроты людей.

А – результат генотипирования образцов от человека, Б – результат генотипирования образцов от крупного рогатого скота

Fig. Genotyping results of *Mycobacterium tuberculosis complex* isolated from cattle organs and human sputum.

А – the result of genotyping of specimens collected in humans, Б – the result of genotyping of specimens collected in cattle

Таблица 1. Результаты исследований образцов от человека и крупного рогатого скота

Table 1. Results of testing of specimens collected in humans and cattle

Источник исследуемого материала	Присвоенное пробе обозначение	Результат микроскопических исследований	Результат посева на питательные среды	Результат ПЦР (наличие ДНК МБТ)
Крупный рогатый скот	cattle-168	-	+	+
Крупный рогатый скот	cattle-201	+	+	+
Крупный рогатый скот	cattle-321	-	+	+
Крупный рогатый скот	cattle-379	-	+	+
Человек, больной ТБ	к-652	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-663	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-664	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-665	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-667	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-671	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-672	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-675	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-677	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-678	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-682	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-715	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-806	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-986	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-998	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-1032	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-1040	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-6093	+	+	+
Человек, больной ТБ	к-6168	+	+	+
Человек, работник животноводческих ферм	к-6241	-	+	+
Человек, работник животноводческих ферм	к-6567	-	+	+

Сполиготипирование образцов ДНК, полученных из органов животных, еще раз подтвердило их принадлежность к виду *M. bovis*, так как изоляты микобактерий имели общие для вида *M. bovis* изменения в локусах прямых повторов (отсутствие 3-, 9-, 16-го и последних пяти спейсеров). Все 4 изолята *M. bovis* генетически отличались друг от друга. Возможно, что эти 4 коровы, содержащиеся в одном хозяйстве, были заражены МБТ от разных источников. Сполиготипирование полученных от людей образцов

ДНК подтвердило их принадлежность к виду *M. tuberculosis*.

Полученные сполитотипы изолятов микобактерий были соотнесены с базой данных SPOTCLAST [16], и определена их принадлежность к генетической линии, кроме того, идентифицировать сполитотип образца можно, используя установленные нами специфичные сполитотипы различных видов и генетических линий *M. tuberculosis complex*, по ссылке <http://vnivi.ru/images/spoligo.xls>. Результаты генотипирования представлены в табл. 2.

Таблица 2. Видовая принадлежность генетических линий микобактерий в образцах

Table 2. Species and genetic families of mycobacteria found in the specimen

Наименование образца	Вид	Генетическая линия
cattle-168	<i>Mycobacterium bovis</i>	Не идентифицирована
cattle-201	<i>Mycobacterium bovis</i>	Не идентифицирована
cattle-321	<i>Mycobacterium bovis</i>	Не идентифицирована
cattle-379	<i>Mycobacterium bovis</i>	Не идентифицирована
к-652	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-663	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-664	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-665	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing

Таблица 2. Окончание

Table 2. Ending

Наименование образца	Вид	Генетическая линия
к-667	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-671	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-672	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-675	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-677	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-678	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Haarlem
к-682	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-715	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Haarlem
к-806	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-986	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	LAM
к-998	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	LAM
к-1032	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-1040	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Haarlem
к-6093	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-6168	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-6241	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing
к-6567	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Beijing

Результаты показали, что 16 изолятов МБТ относились к группе Beijing, 2 изолята – к латиноамериканской группе LAM и 3 изолята – к европейской группе Haarlem. Работники животноводческих ферм (образцы к-6241 и к-6567) после обнаружения в их смывах из верхних дыхательных путей *Mycobacterium tuberculosis* прошли обследование в ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», где им был поставлен диагноз «туберкулез».

Заключение

В наших исследованиях *M. bovis* идентифицирован лишь у крупного рогатого скота, а *M. tuberculosis* – только у людей, несмотря на то что имеется немало сообщений о перекрестном инфицировании людей *M. bovis* и животных *M. tuberculosis*. Методом сполитипирования определена принадлежность выделенных у человека микобактерий к генетическим линиям *M. tuberculosis* Beijing, LAM и Haarlem.

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. Гулюкин А. М., Хисматуллина Н. А., Хаертынов К. С., Шуралев Э. А., Ахмадеев Р. М., Найманов А. Х., Мукминов М. Н., Валева А. Р. Использование антигенов микобактерий *M. bovis* BCG-1, *M. bovis*-8 и *M. bovis* Valee-88 для иммуноферментного анализа сывороток крови крупного рогатого скота // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я. П. Коваленко. – 2013. – Т. 77. – С. 200-203.
2. Данко Ю. Ю. Постановка в Миланской клинике диагноза на туберкулез у kota, поступившего из Киевского питомника // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 3 (21). – С. 110-115.
3. Загородний А. И., Позмогова С. А., Дзьомбак Д. В., Гирка М. А. Выделение *M. paratuberculosis* из биоматериала от КРС // Ветеринарна медицина. – 2011. – № 95. – С. 103-104.
4. Закон РФ от 14 мая 1993 г. № 4979-1 О ветеринарии (с изменениями на 27.12.2018 г.) // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. АО «Кодекс», 2019. URL: <http://docs.cntd.ru/document/9004249>
5. Макарова М. В. Нетуберкулезные микобактерии: классификация, эпидемиология, патология у людей и животных, лабораторная диагностика // Пробл. туб. и болезней легких. – 2007. – Т. 84, № 10. – С. 7-17.
6. Павлова И. Б., Банникова Д. А. Экологические аспекты существования и развития популяций микобактерий // Ветеринарная патология. – 2004. – № 1-2. – С. 65-68.

REFERENCES

1. Gulyukin A.M., Khismatullina N.A., Khaertynov K.S., Shuralev E.A., Akhmadeev R.M., Naymanov A.Kh., Mukminov M.N., Valeeva A.R. The use of mycobacterial antigens *M. bovis* BCG-1, *M. bovis*-8 and *M. bovis* Valee-88 for enzyme-linked immunosorbent assay of cattle blood serum. *Trudy Vserossiyskogo NII Eksperimental'noy Veterinarii Im. Ya.P. Kovalenko*, 2013, vol. 77, pp. 200-203. (In Russ.)
2. Danko Yu.Yu. Tuberculosis diagnosed in a Milan clinic in the cat from Kiev cattery. *Ippologiya i Veterinariya*, 2016, no. 3 (21), pp. 110-115. (In Russ.)
3. Zavgorodniy A.I., Pozmogova S.A., Dzombak D.V., Girka M.A. Isolation of *M. paratuberculosis* from cattle specimens. *Veterinarna Meditsina*, 2011, no. 95, pp. 103-104. (In Russ.)
4. RF Law no. 4979-1 as of May 14, 1993 On Veterinary Medicine (with amendments as of 27.12.2018). *Database of legal, regulatory and technical documentation. AO Kodeks Publ.*, 2019. (In Russ.) Available: <http://docs.cntd.ru/document/9004249>
5. Makarova M.V. Non-tuberculous mycobacteria: classification, epidemiology, pathology in humans and animals, laboratory diagnostics. *Probl. Tub. i Bolezni Legkikh*, 2007, vol. 84, no. 10, pp. 7-17. (In Russ.)
6. Pavlova I.B., Bannikova D.A. Environmental aspects of the existence and development of mycobacterial populations. *Veterinarnaya Patologiya*, 2004, no. 1-2, pp. 65-68. (In Russ.)

7. Прокопьева Н. И., Протодьяконова Г. П., Павлов Н. Г., Обоева Н. А. Нетуберкулезные (атипичные) микобактерии, выделенные от животных и людей // *Аграрный вестник Урала*. – 2011. – Т. 84, № 5. – С. 29-30.
8. Романенко В. Ф. Эпизоотолого-эпидемиологические особенности микобактерий туберкулеза // *Ветеринария*. – 2013. – № 7. – С. 23-28.
9. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 (с изменениями на 06.02.2015 г.) // *Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации*. АО «Кодекс», 2019. URL: <http://docs.cntd.ru/document/499056594>.
10. Старкова Д. А. *Mycobacterium avium* – актуальный возбудитель микобактериоза человека // *Инфекция и иммунитет*. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 7-14.
11. Хаммадов Н. И. Изучение эффективности различных молекулярно-генетических методов идентификации и дифференциации возбудителей туберкулеза и атипичных микобактерий: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Казань, 2010. – 23 с.
12. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., van Agterveld M., van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol. 35, № 4. – P. 907-914.
13. Moravkova M., Slany M., Trcka I., Havelkova M., Svobodova J., Skoric M., Heinigeova B., Pavlik I. Human-to-human and human-to-dog *Mycobacterium tuberculosis* transmission studied by IS6110 RFLP analysis: a case report // *Veterinari Medicina*. – 2011. – Vol. 56, № 6. – P. 314-317.
14. Muwonge A., Johansen T. B., Vigdis E., Godfroid J., Olea-Popelka F., Biffa D., Skjerve E., Djonne B. *Mycobacterium bovis* infections in slaughter pigs in Mubende district, Uganda: a public health concern // *BMC Veterinary Research*. – 2012. – № 8. – P. 168. DOI: 10.1186/1746-6148-8-168.
15. Tirkkonen T., Nieminen T., Ali-Vehmas T., Peltoniemi O. A. T., Wellenberg G. J., Pakarinen J. Quantification of *Mycobacterium avium* subspecies in pig tissues by real-time quantitative PCR // *Acta. Vet. Scand.* – 2013. – № 55. – P. 26. DOI: 10.1186/1751-0147-55-26.
16. Vitol I., Driscoll J., Kreiswirth B., Kurepina N., Bennett K. P. Identifying *Mycobacterium tuberculosis* complex strain families using spoligotypes // *Infect. Genet. Evol.* – 2006. – Vol. 6, № 6. – P. 491-504. DOI: 10.1016/j.meegid.2006.03.003.
17. Zhang J., Abadia E., Refregier G., Tafaj S., Boschirolu M. L., Guillard B., Andremont A., Ruimy R., Sola C. *Mycobacterium tuberculosis* complex CRISPR genotyping: improving efficiency, throughput and discriminative power of 'spoligotyping' with new spacers and a microbead-based hybridization assay // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59 (Pt. 3). – P. 285-294. DOI: 10.1099/jmm.0.016949-0.
7. Prokopieva N.I., Protodyakonova G.P., Pavlov N.G., Obueva N.A. Non-tuberculous (atypical) mycobacteria isolated from animals and humans. *Agrarny Vestnik Urala*, 2011, vol. 84, no. 5, pp. 29-30. (In Russ.)
8. Romanenko V.F. Epizootological and epidemiological features of tuberculous mycobacteria. *Veterinariya*, 2013, no. 7, pp. 23-28. (In Russ.)
9. Sanitary Epidemiological Rules SP 3.1.2.3114-13 (with amendments as of 06.02.2015). *Database of legal, regulatory and technical documentation*. AO *Kodeks Publ.*, 2019. (In Russ.) Available: <http://docs.cntd.ru/document/499056594>.
10. Starkova D.A. *Mycobacterium avium* is a topical causative agent of human mycobacteriosis. *Infektsiya I Immunitet*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 7-14. (In Russ.)
11. Khammatov N.I. *Izuchenie effektivnosti razlichnykh molekulyarno-geneticheskikh metodov identifikatsii i differentsiatsii vozbuditeley tuberkuleza i atipichnykh mikobakteriy*. Avtoref. diss. kand. biol. nauk. [The study of the effectiveness of various molecular genetic methods for the identification and differentiation of pathogens of tuberculosis and atypical mycobacteria. Synopsis of Cand. Diss.]. Kazan, 2010, 23 p.
12. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., van Agterveld M., van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, vol. 35, no. 4, pp. 907-914.
13. Moravkova M., Slany M., Trcka I., Havelkova M., Svobodova J., Skoric M., Heinigeova B., Pavlik I. Human-to-human and human-to-dog *Mycobacterium tuberculosis* transmission studied by IS6110 RFLP analysis: a case report. *Veterinari Medicina*, 2011, vol. 56, no. 6, pp. 314-317.
14. Muwonge A., Johansen T. B., Vigdis E., Godfroid J., Olea-Popelka F., Biffa D., Skjerve E., Djonne B. *Mycobacterium bovis* infections in slaughter pigs in Mubende district, Uganda: a public health concern. *BMC Veterinary Research*, 2012, no. 8, pp. 168, doi: 10.1186/1746-6148-8-168.
15. Tirkkonen T., Nieminen T., Ali-Vehmas T., Peltoniemi O.A.T., Wellenberg G.J., Pakarinen J. Quantification of *Mycobacterium avium* subspecies in pig tissues by real-time quantitative PCR. *Acta. Vet. Scand.*, 2013, no. 55, pp. 26, doi: 10.1186/1751-0147-55-26.
16. Vitol I., Driscoll J., Kreiswirth B., Kurepina N., Bennett K.P. Identifying *Mycobacterium tuberculosis* complex strain families using spoligotypes. *Infect. Genet. Evol.*, 2006, vol. 6, no. 6, pp. 491-504. doi: 10.1016/j.meegid.2006.03.003.
17. Zhang J., Abadia E., Refregier G., Tafaj S., Boschirolu M.L., Guillard B., Andremont A., Ruimy R., Sola C. *Mycobacterium tuberculosis* complex CRISPR genotyping: improving efficiency, throughput and discriminative power of 'spoligotyping' with new spacers and a microbead-based hybridization assay. *J. Med. Microbiol.*, 2010, vol. 59, Pt. 3, pp. 285-294. doi: 10.1099/jmm.0.016949-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», 420075, Республика Татарстан, г. Казань, Научный городок-2.

Хаммадов Наиль Ильдарович

ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии и молекулярно-генетического анализа.
E-mail: nikhammadov@mail.ru

Фаизов Тагир Хадиевич

заведующий лабораторией биохимии и молекулярно-генетического анализа.
E-mail: thfaizov@mail.ru

Осянин Константин Анатольевич

старший научный сотрудник лаборатории биохимии и молекулярно-генетического анализа.
E-mail: kostja-2003@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Nachny Gorodok-2, Kazan, Tatarstan Republic, 420075

Nail I. Khammatov

Leading Researcher of Biochemical and Molecular Genetic Analysis Laboratory.
Email: nikhammadov@mail.ru

Tagir Kh. Faizov

Head of Biochemical and Molecular Genetic Analysis Laboratory.
Email: thfaizov@mail.ru

Konstantin A. Osyanin

Senior Researcher of Biochemical and Molecular Genetic Analysis Laboratory.
Email: kostja-2003@yandex.ru

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
420008, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

Хаммадова Альфия Василевна
магистрант 2-го курса Института экологии
и природопользования.
E-mail: alfiya.vasilevna@mail.ru

Шуралев Эдуард Аркадьевич
доцент кафедры прикладной экологии Института
экологии и природопользования.
E-mail: eduard.shuralev@mail.ru

Хаертънов Камил Саубанович
Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
заведующий Центральной научно-исследовательской
лабораторией.
420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36
E-mail: khaerkamil@mail.ru

Kazan University,
18, Kremlevskaya St., Kazan,
Tatarstan Republic, 420008

Alfia V. Khammadova
Master's Student of the 2nd Year of Study of Institute
of Environmental Sciences.
Email: alfiya.vasilevna@mail.ru

Eduard A. Shuralev
Associate Professor of Applied Ecology Department of Sciences
of Institute of Environmental Sciences.
Email: eduard.shuralev@mail.ru

Kamil S. Khaertynov
Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical
Academy for Professional Development,
Head of Central Research Laboratory.
36, Butlerova St., Kazan,
Tatarstan Republic, 420012
Email: khaerkamil@mail.ru

Поступила 5.03.2019

Submitted as of 5.03.2019



Новая модель дормантности *Mycobacterium tuberculosis in vitro*

Я. Р. БАТЫРШИНА, Я. Ш. ШВАРЦ

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлена новая *in vitro* модель дормантности *M. tuberculosis*, основанная на культивировании в условиях депривации четырех компонентов стандартной питательной среды Middlebrook 7H9. Детально описаны способ моделирования, характеристики полученного дормантного фенотипа *M. tuberculosis*, предложены области потенциального применения модели.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, дормантность микобактерий туберкулеза, модели дормантности *M. tuberculosis in vitro*, старвация, депривация компонентов питательных сред

Для цитирования: Батыршина Я. Р., Шварц Я. Ш. Новая модель дормантности *Mycobacterium tuberculosis in vitro* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 19-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-19-26>

A new *in vitro* dormancy model of *Mycobacterium tuberculosis*

YA. R. BATYRSHINA, YA. SH. SHVARTS

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The article describes a new *in vitro* dormancy model of *M. tuberculosis* based on cultivation with deprivation of four components of the standard medium of Middlebrook 7H9. The modeling method and characteristics of the obtained dormant phenotype of *M. tuberculosis* are described in detail, and fields for potential application of the model are proposed.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, dormancy of tuberculous mycobacteria, dormancy *in vitro* models of *M. tuberculosis*, starvation, deprivation of nutrient components

For citations: Batyrshina Ya.R., Shvarts Ya.Sh. A new *in vitro* dormancy model of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 19-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-19-26>

Для корреспонденции:
Батыршина Яна Рэмовна
E-mail: batirshina@inbox.ru

Correspondence:
Yana R. Batyrshina
E-mail: batirshina@inbox.ru

По современным представлениям дормантность бактерий трактуется как преходящее состояние утраты репликативной активности, сопровождающееся разнообразными транскрипционными, метаболическими, функциональными сдвигами [9, 15]. Считается, что возможность микроорганизмов существовать в дормантной форме – это один из механизмов, используемых патогенами для адаптации к неблагоприятным для них условиям существования, прежде всего факторам иммунной защиты хозяина [5]. Находясь в состоянии дормантности *in vivo* неопределенно долго, возбудитель сохраняет потенциал возврата к восстановлению функциональной и репликативной активности, т. е. ресусцитации [22]. В контексте патогенеза туберкулеза (ТБ) способность *M. tuberculosis* находиться в дормантной форме связывают с персистенцией возбудителя в организме при латентной форме туберкулезной инфекции (ЛТИ), а способность к ресусцитации – с риском развития активного (клинически манифестного и трансмиссивного) туберкулезного процесса [4, 5, 22].

В настоящее время не существует доступного и надежного способа обнаружения *M. tuberculosis* (МБТ) или его непосредственных маркеров у людей с ЛТИ. Соответственно, резко ограничены данные о фенотипе МБТ при ЛТИ, и единственным доступным способом получения информации о

гено- и фенотипических свойствах МБТ на сегодняшний день является *in vivo* и *in vitro* моделирование ЛТИ и/или дормантности *M. tuberculosis*. За последние ~ 100 лет микробиологических исследований МБТ моделей дормантности *in vitro* предложено уже более десятка. В основе их лежат получение и характеристика микобактериальной популяции с признаками дормантности под действием внешних факторов, доказанно или гипотетически действующих на возбудителя в условиях *in vivo*. В большинстве этих моделей генерация дормантного фенотипа МБТ осуществлялась в ходе культивирования их в жидкой питательной среде, а в качестве индукторов дормантности в разных исследованиях использовали действие гипоксии [25], оксида азота (NO) [23], оксида углерода (CO) [18], ацидификации культуральной среды [19], недостатка нутриентов (старвации) [2, 13], полной или частичной депривации ионов калия [17], магния [7], железа [11], фосфатов [14] либо сочетание воздействия нескольких из вышеперечисленных факторов [3, 21]. В ряде исследований для формирования дормантности *M. tuberculosis* использовали высокие концентрации липидов как единственного источника энергии в культуральной среде [16], а также воздействие веществ, оказывающих токсический эффект (избыток ионов меди) [24] либо обладающих антимикробным, в том числе

специфическим антимикобактериальным действием (антибиотики, химические соединения разных классов) [10].

Предпосылкой создания старвационных/депривационных моделей дормантности *M. tuberculosis* является предположение о том, что, находясь во внутриклеточной среде макрофагов, МБТ испытывают недостаток питательных веществ, который способствует переходу их в дормантное состояние. Хорошо известны модели R. Loebel et al. и J. C. Betts et al. [2, 13]. Обе неоднократно использовались в других исследованиях, в том числе для изучения антимикобактериальной активности известных и вновь разрабатываемых противотуберкулезных препаратов [12]. Первая из них, предложенная еще в 30-х годах прошлого века, основана на длительном (55 дней) периоде инкубации *M. tuberculosis* в физиологическом растворе, вторая – на длительной (6 нед.) инкубации в фосфатно-солевом буфере. Основным их недостатком, помимо длительности инкубации, является то, что, хотя респираторная активность МБТ снижалась, их репликативная способность значимо не изменялась, что не позволяет считать данное состояние микобактерий истинно дормантным. Мы попытались создать *in vitro* модель, которая, во-первых, позволяла бы получить микобактериальную популяцию с выраженными признаками дормантного состояния, во-вторых, была бы легко воспроизводима. Способом решения этой задачи выбрали культивирование МБТ в стандартной жидкой питательной среде (Middlebrook 7H9), редуцировав ее состав.

Цель исследования: разработка *in vitro* модели дормантности МБТ путем бульонного культивирования их в среде Middlebrook 7H9 в условиях депривации четырех эссенциальных компонентов (альбумина, декстрозы, каталазы, хлорида натрия) и характеристика индуцированного данными условиями фенотипа *M. tuberculosis*.

Материалы и методы

Микобактериальные штаммы. Штамм *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC® 27294™) был использован в эксперименте. Суспензии стоковых культур, хранившихся при -70°C , были разморожены и субкультивированы на среде Левенштейна – Йенсена в течение 24-28 сут. Бактериальную массу выросших колоний аккуратно снимали с поверхности среды и механически гомогенизировали растиранием в 0,9%-ном растворе NaCl, отстаивали в течение 10-15 мин для осаждения микобактериальных клампов; надосадочную часть доводили до концентрации $9 \times 10^8 - 10^9$ микробных клеток/мл (3,0-3,3 ед. OD_{600}). Полученную суспензию использовали для генерации дормантного фенотипа *M. tuberculosis* (экспериментальные культуры) и в контрольных культурах.

Генерация дормантного фенотипа *M. tuberculosis*

Питательные среды и реагенты. Бульон Middlebrook 7H9 (Difco™) готовили из сухой основы в соответствии с инструкцией производителя с добавлением 0,2 об. % глицерина и 0,05 об. % Tween 80 (Sigma-Aldrich). Из состава среды для генерации дормантного фенотипа (депривированная среда) была исключена добавка Middlebrook ADC Enrichment (BBL™). В качестве контрольной среды использовали полнокомпонентный бульон Middlebrook 7H9. Среда была разлита по 4,0 мл в 7-мл стеклянные пробирки с завинчивающимися крышками. Агар Middlebrook 7H10 (Difco™) готовили из сухой основы в соответствии с инструкцией производителя с внесением добавки Middlebrook OADC Enrichment (BBL™) и разливали в чашки Петри по 20-25 мл.

Условия инкубации культур. В депривированную и контрольную среду инокулировали по 1 мл суспензии *M. tuberculosis* H37Rv, при этом итоговая концентрация микобактериальных клеток в средах составляла $\approx 2,0 \times 10^8$ микробных клеток/мл (0,75-0,79 ед. OD_{600}). Инкубацию проводили в термостате при 37°C в течение 30 дней.

Способы детекции и критерии дормантного фенотипа *M. tuberculosis*. Для оценки состояния *M. tuberculosis* в депривированной (экспериментальной) и контрольной культурах начиная со 2-х сут инкубации с периодичностью в 1-3 сут: 1) измеряли оптическую плотность исследуемых культур в единицах McFarland (OD_{600}) с помощью нефелометра BD PhoenixSpec (Becton Dickinson), результатом измерения считали среднее арифметическое трех последовательных измерений, проводимых в течение 10 с после встряхивания пробирки с культурой; 2) выполняли высевы на стандартную жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 (BD BBL™ MGIT™) по 500 мкл и на плотную питательную среду – агар Middlebrook 7H10 по 20 мкл. Индикацию высевов на агаре осуществляли по наличию видимого роста с подсчетом количества колониеобразующих единиц (КОЕ) и учетом сроков их появления. Морфологию колоний оценивали макроскопически и микроскопически под 200-кратным увеличением. Индикацию высевов на жидкие питательные среды осуществляли в автоматизированной системе культивирования Bactec 960 MGIT (Becton Dickinson) с учетом сроков его появления и величины индекса роста (ИР). Поскольку ИР в системе Bactec 960 MGIT прямо пропорционален интенсивности потребления кислорода микроорганизмами [20], по его величине можно судить об интенсивности энергетического метаболизма МБТ. Оценивали также морфологию микобактериальных клеток экспериментальных и контрольных культур микроскопией препаратов, окрашенных по Цилю – Нильсену на 30-й день культивирования. Выполняли измерение размеров (длины) микобак-

териальных клеток, визуальную оценку их формы, тинкториальных свойств, наличия внутриклеточных включений.

Критериями дормантного состояния *M. tuberculosis* считали: 1) торможение прироста бактериальной массы в жидкой культуре, определяемое по динамике величины OD₆₀₀; 2) неспособность к репликации (колониеобразованию) на плотных средах; 3) способность к восстановлению роста на жидких и плотных средах (ресусцитации) после удаления фактора дормантности – при пересеве дормантной культуры в стандартную полнокомпонентную жидкую питательную среду и/или при добавлении к дормантной культуре компонентов, ранее удаленных из среды, с последующей инкубацией; 4) изменения морфологии микобактериальных клеток как дополнительный критерий.

Статистические критерии. Для оценки количественных признаков (величина OD₆₀₀, число КОЕ, время до появления роста, размеры клеток МБТ и т. п.) использовали показатели описательной статистики – среднее арифметическое с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), стандартное отклонение (SD), размах (range). Для сравнения данных параметров экспериментальных и контрольных культур при выполнении условия нормального распределения согласно одновыборочному критерию Колмогорова – Смирнова использовали t-тест для парных выборок, F-тест для SD, в остальных сравнениях применяли критерий Уилкоксона. Для оценки связи между сроками депривации и ресусцитации МБТ рассчитывали коэффициент корреляции R (Пирсона). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Рост *M. tuberculosis* в депривированной среде. Результаты измерений OD₆₀₀, представленные на рис. 1, демонстрируют существенные различия динамики значений данного параметра для экспериментальной и контрольной культур ($p < 0,0001$, критерий Уилкоксона). Динамика показателей оптической плотности контрольных культур соответствует классической кривой микобактериального роста в жидкой питательной среде [1] с выходом в стационарную фазу роста к ≈ 15-му дню культивирования. Оптическая плотность депривированных культур в течение 30 дней наблюдения почти не менялась (SD 0,03, range – 0,12 ед. OD). Таким об-

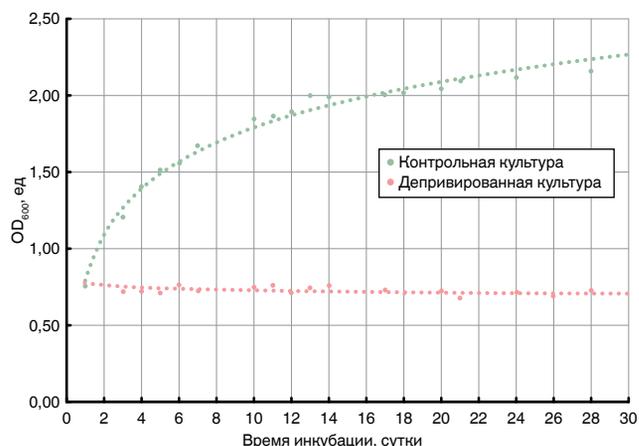


Рис. 1. Динамика значений оптической плотности депривированной и контрольной культур *M. tuberculosis*. Маркерами указаны результаты измерений OD (среднее арифметическое трех последовательных измерений), пунктирами – соответствующие аппроксимирующие (логарифмические) линии тренда

Fig. 1. Changes in optical density values of deprived and control cultures of *M. tuberculosis*. Markers indicate the results of OD measurements (arithmetic mean of three consecutive measurements), dashed lines indicate the corresponding approximating (logarithmic) trend lines

разом прироста бактериальной массы *M. tuberculosis* в условиях депривированной питательной среды не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии репликации микобактериальных клеток.

Способность депривированных МБТ к репликации на плотных средах. По результатам высевов на плотные среды (табл. 1) экспериментальные культуры демонстрировали выраженное снижение способности к размножению в течение 2 и 3 сут депривации – в сравнении с контрольными культурами количество КОЕ было меньше в 15 и 250 раз соответственно. Отмечалось также удлинение сроков появления видимого роста депривированных культур на агаре – в 3,2 и 4,2 раза после 2 и 3 сут депривации соответственно. Морфология колоний, образованных депривированными МБТ на агаре, была типичной для *M. tuberculosis* и не отличалась от морфологии контрольных культур ни макро-, ни микроскопически. С 4-х сут депривации экспериментальные культуры утратили способность формировать колонии на агаре в течение последовавшего 30-дневного срока наблюдения. Предположили,

Таблица 1. Характеристики роста депривированной и контрольной культур *M. tuberculosis* на агаре Middlebrook 7H10

Table 1. Growth characteristics of the deprived and control cultures of *M. tuberculosis* on Middlebrook 7H10 agar

Срок инкубации, сутки	Депривированная культура		Контрольная культура	
	количество КОЕ	срок появления видимого роста, сутки	количество КОЕ	срок появления видимого роста, сутки
2	32	16	> 500	5
3	2	21	> 500	5
4-30	роста нет		> 500	5-6

что потеря репликационной способности МБТ в данном эксперименте обусловлена dormantным состоянием микобактериальных клеток.

Способность к ресусцитации. Для оценки сохранения жизнеспособности депривированных МБТ, т. е. способности к ресусцитации, выполнены высевы экспериментальных культур в стандартную среду Middlebrook 7H9 (BD BBL™ MGIT™), содержащую 10 об. % ADC, которые инкубируются в системе Bactec 960 MGIT. Экспериментальные культуры сохраняли способность к восстановлению роста на жидких средах в течение первых 11 дней депривации (табл. 2). Время до появления роста составляло в экспериментальных культурах 16-29 сут против 1,5-2,5 сут в контрольных культурах ($p = 0,004$, критерий Уилкоксона). При этом сроки появления роста высевок экспериментальных культур удлинялись пропорционально срокам депривации: 16-17 сут в первые 4 дня депривации, 19,5-21 и 23-24 сут в течение 5-8 и 9-10 дней депривации и 29 сут после 11 дней депривации (коэффициент корреляции 0,89, $p = 0,0015$). Время до появления роста высевок контрольных культур оставалось стабильным в течение 30 дней наблюдения (SD 0,43, range – 1,0 сут) и не зависело от сроков предшествовавшей инкубации (коэффициент корреляции -0,36, $p = 0,341$).

Динамика потребления кислорода, регистрируемая по показателю индекса роста Bactec, также существенно различалась в контрольных и экспериментальных культурах. На рис. 2 представлены полученные нами ранее результаты мониторинга показателя ИР в пересевах культур МБТ, предварительно инкубированных в стандартной среде Middlebrook 7H9 в течение 2, 20, 75, 90 и 460 сут, в сравнении с величинами ИР высевок культур *M. tuberculosis* после 9, 10 и 11 сут инкубации в условиях депривации ADC. Значения ИР учитывались в течение 35 сут инкубации в системе Bactec 960 MGIT.

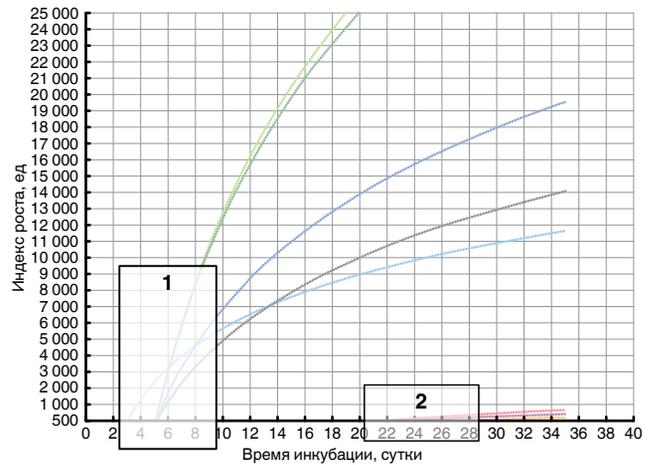


Рис. 2. Динамика потребления кислорода МБТ в жидкой питательной среде (по ИР Bactec): 1 – контрольные культуры, предварительно инкубированные в стандартной питательной среде в течение 2, 20, 75, 90, 460 дней, 2 – экспериментальные культуры после 9, 10, 11 дней депривации; логарифмическая аппроксимация

Fig. 2. Changes of oxygen consumption by *M. tuberculosis* in a liquid nutrient medium (according to Bactec IR): 1 – control cultures previously incubated in a standard nutrient medium for 2, 20, 75, 90, 460 days, 2 – experimental cultures after 9, 10, 11 days of deprivation; logarithmic approximation

Как видно из представленных данных, МБТ в логарифмической, ранней и поздней стационарной фазах культивирования в стандартной среде демонстрировали схожие кривые потребления кислорода при их субкультивировании в свежей питательной среде – начиная с 3-5 сут регистрировалось быстрое нарастание ИР до уровней десятков тысяч единиц. В отличие от них, МБТ после культивирования в депривированной среде восстанавливали способность к росту/потреблению O_2 только после 16 сут субкультивирования и характеризовались

Таблица 2. Показатели восстановления роста депривированной и контрольной культур при пересеве в стандартную среду Middlebrook 7H9

Table 2. Indicators of growth restoration of deprived and control cultures when repeatedly inoculated in the standard medium of Middlebrook 7H9

Срок инкубации, сут	Депривированная культура		Контрольная культура	
	наличие роста	время до детекции, сутки	наличие роста	время до детекции, сутки
2	есть	17	есть	2,5
3	есть	16	есть	2
4	есть	17	есть	1,5
5	есть	21	есть	2
6	есть	21	есть	2,5
8	есть	19,5	есть	2
9	есть	24	есть	2,5
10	есть	23	есть	1,5
11	есть	29	есть	1,5
12	нет	-	есть	2
13-30	нет	-	есть	1,5-2,5

существенно более низкими значениями и темпами нарастания ИР. Очевидно, низкий уровень потребления кислорода и выраженное замедление темпов восстановления депривированных культур при пересеве их в стандартную полносоставную среду свидетельствуют о низкой интенсивности протекания окислительно-восстановительных реакций. Сниженная интенсивность энергетического метаболизма (дыхания) *M. tuberculosis* – один из характерных признаков дормантного состояния микобактерий, являющихся облигатными аэробами [15].

Далее для подтверждения того, что устранение фактора, вероятно вызвавшего состояние дормантности МБТ, стимулирует возврат микобактериальных клеток к состоянию активного деления, АДС добавлена в экспериментальные культуры до стандартного 10%-ного содержания после 4, 8 и 20 сут предварительной депривации. После устранения депривации культуры инкубированы в течение 4, 8 и 20 сут соответственно. Затем аликвоты восстановленных (дедепривированных) культур высеяны на агаровые и жидкие среды Middlebrook 7Н10 и 7Н9 Bactec, результаты высева представлены в табл. 3. Таким образом, добавление в депривированную среду недостающих компонентов после 4 сут депривации и последующие 4 сут дедепривации и 8/8 сут депривации/дедепривации приводили к восстановлению способности *M. tuberculosis* к размножению на жидких средах через 11-8 и 9-5 сут соответственно, а на плотных средах – в сроки 17-12 и 12-5 сут соответственно. Чем дольше было время инкубации МБТ в восстановленной среде после устранения депривации, тем меньшим было время до появления роста восстановленных культур в посевах на плотные и жидкие среды (коэффициенты корреляции -0,99, $p < 0,0001$ и -0,92, $p = 0,001$ для плотных и жидких сред соответственно). Добавление АДС к экспериментальным культурам после 20 сут депривации не привело к восстановлению репликативной способности ни на плотных, ни на жидких средах.

Морфология МБТ в депривированных культурах. Рис. 3 демонстрирует изменения клеточной морфологии МБТ, культивированных в депривированной среде. МБТ экспериментальных культур характеризовались меньшими размерами длины клетки. По результатам 30 случайных измерений средняя длина микобактериальных клеток из депривированной среды составила 1,70 (95%-ный ДИ 1,47-1,94), SD 0,63 мкм против 5,53 (95%-ный ДИ 4,54-6,51), SD 2,63 мкм МБТ контрольных культур ($p < 0,0001$, t-тест для парных выборок). Минимальные и максимальные размеры измеренных МБТ находились в пределах 2,16-13,5, range

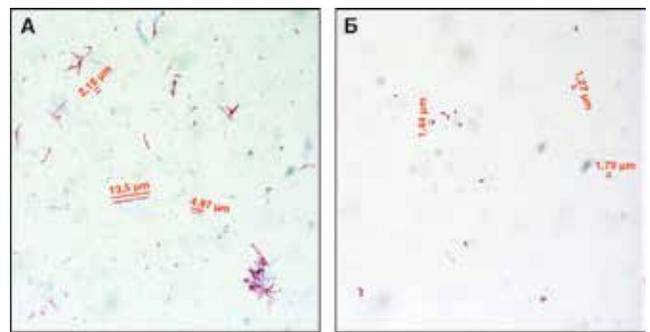


Рис. 3. Микрофотографии *M. tuberculosis* контрольной (А) и депривированной (Б) культур, окраска по Цилю – Нильсену (×1000)

Fig. 3. Microphotographs of *M. tuberculosis* in the control (А) and deprived (Б) cultures, Ziehl-Neelsen staining (×1000)

11,34 мкм и 1,06-3,58, range 2,52 мкм для экспериментальных и контрольных культур соответственно. Таким образом, популяция МБТ в условиях инкубации в депривированной среде характеризовалась, во-первых, меньшими размерами клеток, во-вторых, менее выраженным полиморфизмом их размеров ($p < 0,001$, F-тест для SD). Вероятно, описанные изменения вызваны прекращением не только деления, но и роста микобактериальных клеток в условиях депривации вышеуказанных компонентов

Таблица 3. Показатели восстановления экспериментальных культур на плотных и жидких средах после устранения депривации

Table 3. Indicators of the restoration of experimental cultures on solid and liquid media after elimination of deprivation

время после устранения депривации, сут	После 4 сут депривации				После 8 сут депривации				
	рост на ПС** (agar Middlebrook 7Н10)		рост в ЖС*** (Bactec)		рост на ПС** (agar Middlebrook 7Н10)		рост в ЖС*** (Bactec)		
	число КОЕ*	время появления, сут	наличие роста	время до детекции, сут	число КОЕ*	время появления, сут	наличие роста	время до детекции, сут	
4	≈ 250	17	есть	11	9	≈ 100	12	есть	9
6	≈ 500	14	есть	11	12	≈ 400	9	есть	7,5
7	≈ 250	13	есть	8	15	≈ 500	7	есть	6
8	> 500	12	есть	8	17	> 500	5	есть	5

Примечание: * – в пересчете на 1 мл посева; ** – ПС – плотные среды; *** – ЖС – жидкие среды

питательной среды. МБТ депривированных культур сохраняли палочковидную форму и кислотоустойчивость в окраске по Цилю – Нильсену, но не имели внутриклеточных включений, характерных для МБ клеток логарифмической и стационарной фаз роста.

В результате культивирования *M. tuberculosis* в среде Middlebrook 7H9 в условиях депривации входящих в ее стандартный состав альбумина бычьей сыворотки, декстрозы, хлорида натрия, каталазы получена популяция *M. tuberculosis*, характеризующаяся рядом фенотипических признаков дормантного состояния. Полученный фенотип МБТ характеризовался отсутствием деления микобактериальных клеток, снижением респираторной активности, утратой способности к размножению на плотных питательных средах. Устранение факторов, вызвавших дормантность, приводило к быстрому восстановлению способности *M. tuberculosis* к репликации на плотных и жидких средах. Дормантное состояние МБТ сохранялось в течение 4-12 сут культивирования в депривированной среде, после чего наблюдалась полная утрата способности МБТ к ресусцитации. Предполагаем, что индуктором дормантности МБТ в нашей модели является дефицит органических нутриентов как источников азота и углерода. Кроме того, недостаток углеводов в питательной среде, вероятно, привел к энергетическому дисбалансу, а депривация хлорида натрия – к снижению осмолярности среды, недостатку ионов натрия и хлора и дисбалансу осмотического давления в микобактериальных клетках. Отсутствие в питательной среде каталазы, фермента, который превращает перекись водорода в кислород и воду и предохраняет бактерии от окислительного стресса, очевидно, усиливает воздействие реактивных метаболитов кислорода и токсичных пероксидов внешней среды на возбудителя и стимулирует их трансформацию в дормантную форму. Не исключено, что отсутствие каталазы снижает концентрацию кислорода, способствуют созданию локальных гипоксических условий для микобактерий, что также способствует индукции дормантности.

Мы сравнили характеристики полученного в нашей модели дормантного фенотипа *M. tuberculosis* с другими старвационными моделями. В модели R. Loebel et al. [13] *M. tuberculosis* демонстрировали снижение потребления кислорода после 4 дней инкубации в забуференном физиологическом растворе с 0,72 до 0,3 мм³/мг в час в течение 5-16 и 0,1 мм³/мг в час в течение 17-47 дней соответственно. При этом репликативная функция МБТ почти не изменялась, авторы зафиксировали отсутствие роста высевок экспериментальных культур только на 2, 9-11-й дни старвации и только в одном из трех повторов опыта. В модели Betts J. C. et al. наблюдалось снижение респираторной активности *M. tuberculosis* после 9 дней инкубации в фосфатно-солевом буфере; способность экспериментальных культур к размножению на плотных средах оставалась на

одном уровне в течение всего срока старвации [2]. M. Gengenbacher et al., воспроизведя модель Betts, также не наблюдали снижения репликации МБТ, но обнаружили пятикратное снижение концентрации внутриклеточной АТФ на 5-й день старвации одновременно со снижением респираторной активности. Стабильно низкий уровень АТФ сохранялся на протяжении всех 42 дней эксперимента [6]. В модели T. Hampshire et al. [8] использовали сокращение количества нутриентов, наступающее в стационарной фазе культивирования МБТ. Авторы продемонстрировали снижение концентрации глицерина до нуля и глюкозы в 25,5 раза от исходной к 15-му и 100-му дню инкубации соответственно. Одновременно наблюдали постепенное в 10 000 раз снижение репликативной способности в интервале к 80-му дню стационарной фазы. После 100 дней инкубации количество жизнеспособных микобактериальных клеток в культуре увеличилось в 4 раза, по мнению авторов, вследствие адаптации МБТ к дефициту нутриентов [8].

Общими находками для вышеописанных и предлагаемой нами моделей является задержка роста МБТ в условиях старвации и снижение интенсивности окислительно-восстановительных процессов. Тем не менее только в нашей модели показаны утрата способности *M. tuberculosis* к репликации на плотных и жидких средах и их ресусцитация после устранения действия индуктора дормантности. Другим преимуществом предлагаемой модели является простота исполнения, в отличие от других депривационных моделей дормантности МБТ *in vitro*, требующих существенной модификации питательных сред и намного более длительной инкубации [11, 14, 17]. В нашем случае использование стандартизированной по составу среды Middlebrook 7H9, коммерчески широкодоступной, позволит получить воспроизводимые результаты моделирования.

Основной сферой практического приложения представленной модели предполагается исследование эффекта антимиобактериальных средств на дормантные формы *M. tuberculosis*. Фенотипическая лекарственная толерантность, одна из ключевых характеристик бактериальной дормантности, препятствует эрадикации возбудителя из организма под действием стандартной этиотропной терапии ТБ/ЛТИ, создавая предпосылки для дальнейшей персистенции патогена, риска рецидивов/реактивации. Поэтому поиск способов стерилизующего воздействия на дормантные формы МБТ является актуальной задачей эффективного ТБ контроля. Кроме того, предлагаемая модель дормантности *M. tuberculosis* может быть использована для дальнейшего изучения молекулярно-генетических, биохимических, физиологических и т. п. механизмов данного феномена, а также для исследований иммунологических и патогенетических реакций организма в экспериментальных моделях ЛТИ *in vivo* и *ex vivo*.

Заклучение

Разработана новая *in vitro* модель дормантности МБТ, основанная на бульонном культивировании их в среде Middlebrook 7H9 в условиях депривации альбумина, декстрозы, хлорида натрия, каталазы. Показано, что дормантный фенотип *M. tuberculosis* формируется между 4-м и 12-м днем культивирования и характеризуется потерей способности клеток к репликации *in vitro* на плотных питательных средах, снижением респираторной активности и выражен-

ными морфологическими изменениями. В течение данного срока дормантные МБТ сохраняли жизнеспособность (способность к ресусцитации); устранение фактора, вызвавшего дормантность МБТ, приводило к быстрому восстановлению их способности к росту на плотных и жидких средах. Предложенная модель проста в исполнении, легко воспроизводима и может быть использована для изучения антимикробактериальных эффектов различных соединений на дормантные формы МБТ и исследований механизмов бактериальной дормантности.

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. Шлегель Г. Общая микробиология. - М.: Мир, 1987. - 567 с.
2. Betts J. C., Lukey P. T., Robb L. C., McAdam R. A., Duncan K. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling // *Molecular Microbiology*. - 2002. - Vol. 43. - P. 717-731.
3. Deb C., Lee C. M., Dubey V. S., Daniel J., Abomoelak B., Sirakova T. D., Pawar S., Rogers L., Kolattukudy P. E. A novel in vitro multiple-stress dormancy model for *Mycobacterium tuberculosis* generates a lipid-loaded, drug-tolerant, dormant pathogen // *PLoS ONE*. - 2009. - Vol. 4, № 6. - P. e6077.
4. Ehlers S. Lazy, dynamic or minimally recrudescence? On the elusive nature and location of the mycobacterium responsible for latent tuberculosis // *Infection*. - 2009. - Vol. 37, № 2. - P. 87-95.
5. Gengenbacher M., Kaufmann S. H. E. *Mycobacterium tuberculosis*: Success through dormancy // *FEMS Microbiology Reviews*. - 2012. - Vol. 36, № 3. - P. 514-532.
6. Gengenbacher M., Rao S. P. S., Peth K., Dick T. Nutrient-starved, non-replicating *Mycobacterium tuberculosis* requires respiration, ATP synthase and isocitrate lyase for maintenance of ATP homeostasis and viability // *Microbiology*. - 2010. - Vol. 156. - P. 81-87.
7. Goodsmith N., Guo X. V., Vandal O. H., Vaubourgeix J., Wang R., Botella H., Song S., Bhatt K., Liba A., Salgame P., Schnappinger D., Ehrh S. Disruption of an *M. tuberculosis* membrane protein causes a magnesium-dependent cell division defect and failure to persist in mice // *PLOS Pathogens*. - 2015. - Vol. 11, № 2. - P. 1-23.
8. Hampshire T., Soneji S., Bacon J., James B. W., Hinds J., Laing K., Stabler R. A., Marsh P. D., Butcher P. D. Stationary phase gene expression of *Mycobacterium tuberculosis* following a progressive nutrient depletion: A model for persistent organisms? // *Tuberculosis*. - 2004. - Vol. 84. - P. 228-238.
9. Kaprelyants A. S., Gottschal J. C., Kell D. B. Dormancy in non-sporulating bacteria // *FEMS Microbiology Reviews*. - 1993. - Vol. 10, № 3-4. - P. 271-285.
10. Keren I., Minami S., Rubin E., Lewis K. Characterization and transcriptome analysis of *Mycobacterium tuberculosis* persists // *mBio*, 2011. - Vol. 2, № 3. - P. e00100- e00111.
11. Kurthkoti K., Amin H., Marakalala M. J., Ghanny S., Subbian S., Sakatos A., Livny J., Fortune S. M., Berney M., Rodriguez G. M. The capacity of *Mycobacterium tuberculosis* to survive iron starvation might enable it to persist in iron-deprived microenvironments of human granulomas // *mBio*. - Vol. 8, № 4. - P. 1-17.
12. Lakshminarayana S. B., Huat T. B., Ho P. C., Manjunatha U. H., Dartois V., Dick T., Srinivasa R. P. S. Comprehensive physicochemical, pharmacokinetic and activity profiling of anti-TB agents // *J. Antimicrob. Chemotherapy*. - 2015. - Vol. 70. - P. 857-867.
13. Loebel R. O., Shorr E., Richardson H. B. The Influence of adverse conditions upon the respiratory metabolism and growth of human tubercle bacilli // *J. Bacteriology*. - 1933. - Vol. 26, № 2. - P. 167-200.
14. Rifat D., Bishai W. R., Karakousis P. C. Phosphate Depletion: A Novel Trigger for *Mycobacterium tuberculosis* Persistence // *J. Infect. Dis.* - 2009. - Vol. 200. - P. 1126-1135.

REFERENCES

1. Slegel G. *Obschaya mikrobiologiya*. [General microbiology]. Moscow, Mir Publ., 1987, 567 p.
2. Betts J.C., Lukey P.T., Robb L.C., McAdam R.A., Duncan K. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling. *Molecular Microbiology*, 2002, vol. 43, pp. 717-731.
3. Deb C., Lee C.M., Dubey V.S., Daniel J., Abomoelak B., Sirakova T.D., Pawar S., Rogers L., Kolattukudy P.E. A novel in vitro multiple-stress dormancy model for *Mycobacterium tuberculosis* generates a lipid-loaded, drug-tolerant, dormant pathogen. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 6, pp. e6077.
4. Ehlers S. Lazy, dynamic or minimally recrudescence? On the elusive nature and location of the mycobacterium responsible for latent tuberculosis. *Infection*. 2009, vol. 37, no. 2, pp. 87-95.
5. Gengenbacher M., Kaufmann S.H.E. *Mycobacterium tuberculosis*: Success through dormancy. *FEMS Microbiology Reviews*, 2012, vol. 36, no. 3, pp. 514-532.
6. Gengenbacher M., Rao S.P.S., Peth K., Dick T. Nutrient-starved, non-replicating *Mycobacterium tuberculosis* requires respiration, ATP synthase and isocitrate lyase for maintenance of ATP homeostasis and viability. *Microbiology*, 2010, vol. 156, pp. 81-87.
7. Goodsmith N., Guo X.V., Vandal O.H., Vaubourgeix J., Wang R., Botella H., Song S., Bhatt K., Liba A., Salgame P., Schnappinger D., Ehrh S. Disruption of an *M. tuberculosis* membrane protein causes a magnesium-dependent cell division defect and failure to persist in mice. *PLOS Pathogens*, 2015, vol. 11, no. 2, pp. 1-23.
8. Hampshire T., Soneji S., Bacon J., James B.W., Hinds J., Laing K., Stabler R.A., Marsh P.D., Butcher P.D. Stationary phase gene expression of *Mycobacterium tuberculosis* following a progressive nutrient depletion: A model for persistent organisms? *Tuberculosis*, 2004, vol. 84, pp. 228-238.
9. Kaprelyants A.S., Gottschal J.C., Kell D.B. Dormancy in non-sporulating bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 1993, vol. 10, no. 3-4, pp. 271-285.
10. Keren I., Minami S., Rubin E., Lewis K. Characterization and transcriptome analysis of *Mycobacterium tuberculosis* persists. *mBio*, 2011, vol. 2, no. 3, pp. e00100- e00111.
11. Kurthkoti K., Amin H., Marakalala M.J., Ghanny S., Subbian S., Sakatos A., Livny J., Fortune S.M., Berney M., Rodriguez G.M. The capacity of *Mycobacterium tuberculosis* to survive iron starvation might enable it to persist in iron-deprived microenvironments of human granulomas. *mBio*, vol. 8, no. 4, pp. 1-17.
12. Lakshminarayana S.B., Huat T.B., Ho P.C., Manjunatha U.H., Dartois V., Dick T., Srinivasa R.P.S. Comprehensive physicochemical, pharmacokinetic and activity profiling of anti-TB agents. *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 2015, vol. 70, pp. 857-867.
13. Loebel R.O., Shorr E., Richardson H.B. The Influence of adverse conditions upon the respiratory metabolism and growth of human tubercle bacilli. *J. Bacteriology*, 1933, vol. 26, no. 2, pp. 167-200.
14. Rifat D., Bishai W.R., Karakousis P.C. Phosphate Depletion: A Novel Trigger for *Mycobacterium tuberculosis* Persistence. *J. Infect. Dis.*, 2009, vol. 200, pp. 1126-1135.

15. Rittershaus E. S. C., Baek S. H., Sassetti C. M. The normalcy of dormancy: common themes in microbial quiescence // *Cell Host and Microbe*. - 2013. - Vol. 13, Issue 6. - P. 643-651.
16. Rodríguez J. G., Hernández A. C., Helguera-Repetto C., Aguilar Ayala D., Guadarrama-Medina R., Anzola J. M., Bustos J. R., Zambrano M. M., González-y-Merchand J., García M. J., Portilloa P. D. Global adaptation to a lipid environment triggers the dormancy-related phenotype of *Mycobacterium tuberculosis* // *mBio*. - 2014. - Vol. 5, № 3. - P. e01125- e01114.
17. Salina E. G., Waddell S. J., Hoffmann N., Rosenkrands I., Butcher P. D., Kaprelyants A. S. Potassium availability triggers *Mycobacterium tuberculosis* transition to, and resuscitation from, non-culturable (dormant) states // *Open Biology*. - 2014. - Vol. 4, № 10. - P. 140106-140106.
18. Shiloh M. U., Manzanillo P., Cox J. S. *Mycobacterium tuberculosis* senses host-derived carbon monoxide during macrophage infection // *Cell Host and Microbe*. - 2008. - Vol. 3, № 5. - P. 323-330.
19. Shleeva M. O., Kudykina Y. K., Vostroknutova G. N., Suzina N. E., Mulyukin A. L., Kaprelyants A. S. Dormant ovoid cells of *Mycobacterium tuberculosis* are formed in response to gradual external acidification // *Tuberculosis*. - 2011. - Vol. 91. - P. 146-154.
20. Siddiqi S. H., Rusch-Gerdes S. Руководство по работе с Системой BACTEC MGIT 960. FIND, 2006.
21. Taneja N. K., Dhingra S., Mittal A., Naresh M., Tyagi J. S. *Mycobacterium tuberculosis* transcriptional adaptation, growth arrest and dormancy phenotype development is triggered by vitamin C // *PLoS One*. - 2010. - Vol. 5, № 5. - P. 18-24.
22. Veatch A. V., Kaushal D. Opening Pandora's Box: Mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* Resuscitation // *Trends in Microbiology*. - 2018. - Vol. 26, № 2. - P. 145-157.
23. Voskuil M. I., Schnappinger D., Visconti K. C., Harrell M. I., Dolganov G. M., Sherman D. R., Schoolnik G. K. Inhibition of respiration by nitric oxide induces a *Mycobacterium tuberculosis* dormancy program // *J. Experim. Med.* - 2003. - Vol. 198. - P. 705-713.
24. Ward S. K., Hoye E. A., Talaat A. M. The Global responses of *Mycobacterium tuberculosis* to physiological levels of copper // *J. Bacteriology*. - 2008. - 190. - P. 2939-2946.
25. Wayne L. G., Hayes L. G. An in vitro model for sequential study of shutdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of nonreplicating persistence // *Infection and Immunity*. - 1996. - Vol. 64. - P. 2062-2069.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Батыршина Яна Рэмовна

врач-бактериолог.

Тел./факс: +7 (383) 203-83-62, +7 (383) 203-78-25.

E-mail: batirshina@inbox.ru

Шварц Яков Шмульевич

заместитель директора по науке.

Тел./факс: +7 (383) 203-83-58, +7 (383) 203-78-25.

E-mail: yshschwartz@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Yana R. Batyrshina

Bacteriologist.

Phone/Fax: +7 (383) 203-83-62, +7 (383) 203-78-25.

Email: batirshina@inbox.ru

Yakov Sh. Shwarts

Deputy Director for Research.

Phone/Fax: +7 (383) 203-83-58, +7 (383) 203-78-25.

Email: yshschwartz@mail.ru

Поступила 14.05.2019

Submitted as of 14.05.2019



Латентная туберкулезная инфекция среди студентов, обучающихся в высших учебных заведениях

О. Д. БАРОНОВА¹, В. А. АКСЕНОВА², Н. И. КЛЕВНО², В. С. ОДИНЕЦ¹

¹ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди студентов вузов, оценить эффективность превентивного лечения у студентов с ЛТИ.

Материалы и методы. В трехэтапное исследование, проведенное в 2016-2019 гг., были включены все студенты, проходящие обучение в высших учебных заведениях г. Ставрополя.

На первом этапе в 2016-2017 гг. с использованием внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) обследовано 4 139 студентов.

На втором этапе исследования проведен ретроспективный анализ 141 амбулаторной карты студентов с положительными результатами пробы с АТР, взятых под диспансерное наблюдение, из них у 133 проведено превентивное противотуберкулезное лечение.

На третьем этапе исследования в 2018-2019 гг. оценены отдаленные результаты превентивного противотуберкулезного лечения.

Результаты. Использование пробы с АТР позволило выявить ЛТИ и определить показания для курса превентивного лечения противотуберкулезными препаратами. Среди 133 студентов с ЛТИ, получивших превентивное лечение, случаев заболевания туберкулезом не было; снизилась чувствительность к АТР, что проявилось уменьшением размеров папулы при контроле. Так, через 36 мес. наблюдения из 83 пациентов с гиперергической пробой она сохранилась только у 4.

Ключевые слова: туберкулез, студенты, латентная туберкулезная инфекция, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, превентивное лечение

Для цитирования: Баронова О. Д., Аксенова В. А., Клевно Н. И., Одинец В. С. Латентная туберкулезная инфекция среди студентов, обучающихся в высших учебных заведениях // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 27-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-27-31>

Latent tuberculosis infection among university students

O. D. BARONOVA¹, V. A. AKSENOVA², N. I. KLEVNO², V. S. ODINETS¹

¹Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

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

ABSTRACT

Objective: to study the prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) among university students, to evaluate the effectiveness of preventive treatment in students with LTBI.

Subjects and methods. In 2016-2019, the three-stage study was conducted that enrolled all university students in the city of Stavropol.

In 2016-2017 during the first stage of the study, 4,139 students had tests with tuberculous recombinant allergen (TRA).

At the second stage of the study, 141 medical files of students with positive results of TRA tests were retrospectively analyzed, all students were followed up and 133 of them underwent preventive treatment.

In 2018-2019 at the third stage of the study, the long-term results of preventive treatment were evaluated.

Results. Tests with TRA allowed detecting LTBI and defining indications for preventive treatment with anti-tuberculosis drugs. Among 133 students with LTBI who had preventive treatment, there were no cases of tuberculosis; sensitivity to TRA decreased, which manifested by a decreased induration size during the control test. Thus, in 36 months of follow-up over 83 patients with hyperergic reaction, it persisted only in 4 of them.

Key words: tuberculosis, students, latent tuberculosis infection, test with tuberculous recombinant allergen, preventive treatment

For citations: Baronova O.D., Aksenova V.A., Klevno N.I., Odinets V.S. Latent tuberculosis infection among university students. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 27-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-27-31>

Для корреспонденции:

Баронова Ольга Дмитриевна
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Correspondence:

Olga D. Baranova
Email: baronova_stav@mail.ru

В период с 2010 по 2019 г. в Российской Федерации (РФ) определяется устойчивая тенденция снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза. В Ставропольском крае за 10 лет заболеваемость туберкулезом всех групп населения снизилась – с 49,6 в 2010 г. до 27,5 случая на 100 тыс. населения в

2019 г. Смертность от туберкулеза в крае снизилась с 10,1 до 3,5 на 100 тыс. населения соответственно. При оценке заболеваемости туберкулезом органов дыхания отмечены высокие темпы снижения показателя заболеваемости среди лиц 18-24 лет – с 67,2 в 2009 г. до 23,6 на 100 тыс. населения в 2019 г. На бли-

жайшие годы в РФ прогнозируется дальнейшее снижение заболеваемости туберкулезом [4].

По данным ряда исследований, наиболее уязвимыми среди молодых людей старше 18 лет являются лица, приезжающие на обучение в наши вузы из стран с высоким уровнем распространения туберкулеза. Изменение условий среды обитания, повышение интенсивности учебной нагрузки, адаптация к другому климату, особенно в первые годы обучения, приводят к обострению хронически протекающих заболеваний, а также возможной активации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [3, 11].

В настоящее время расширяются возможности для получения иностранными гражданами и соотечественниками, проживающими за рубежом, высшего образования в РФ в соответствии с поручением правительству Президента РФ В. В. Путина [5].

При оформлении медицинских документов для обучения в РФ иностранным абитуриентам выполняется флюорографическое исследование органов грудной клетки (ОГК), чтобы исключить наличие активного туберкулеза. Однако иностранные абитуриенты, как правило, не вакцинированы против туберкулеза, а также среди них в большинстве случаев не проводился скрининг ЛТИ в годы, предшествующие обучению в России.

Под ЛТИ понимают диагностированное с помощью иммунологических тестов инфицирование микобактериями туберкулеза без клинико-рентгенологического и бактериологического подтверждения наличия заболевания туберкулезом [1, 8]. Своевременное выявление ЛТИ и проведение превентивного лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) снижают риск развития активного туберкулеза [10]. Многочисленные исследования доказали высокую эффективность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) для выявления ЛТИ у лиц разных возрастных групп, в том числе при наличии у них различных состояний, включая иммунодефициты [2, 7, 9, 12-15].

В РФ и Ставропольском крае при увеличивающемся числе иностранных студентов выявление ЛТИ среди всех студентов приобретает все возрастающее эпидемическое и экономическое значение.

Цель исследования: изучить распространение ЛТИ среди студентов вузов, оценить эффективность превентивного лечения у студентов с ЛТИ.

Материалы и методы

В трехэтапное исследование, проведенное в 2016-2019 гг., были включены все студенты, проходящие обучение в высших учебных заведениях г. Ставрополя.

На первом этапе в 2016-2017 гг. с использованием внутрикожной пробы с АТР обследовано 4 139 студентов. Из них сформированы две группы наблюдения: 1-я группа – 1 197 российских студентов, 2-я группа – 2 942 иностранных студента (ино-

странные граждане). Скрининг с использованием пробы с АТР у иностранных студентов выполняется с 2016 г. на основании распоряжения Управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю [6].

Во всех случаях получено добровольное информационное согласие на проведение пробы с АТР. Постановка внутрикожной пробы с АТР и оценка результатов проводились в соответствии с инструкцией к препарату. Все студенты были ВИЧ-негативными.

На втором этапе исследования проведен ретроспективный анализ 141 амбулаторной карты иностранных студентов с положительными результатами пробы с АТР, взятых под диспансерное наблюдение в ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь (ККПТД). Проводилась оценка данных анамнеза, сведений о возможном контакте с больными туберкулезом, фиксировалось наличие поствакцинального знака. Студенты с положительными результатами пробы с АТР обследованы рентгенологически (обзорная рентгенография или спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК) для исключения туберкулеза). Далее всем лицам с ЛТИ было предложено превентивное лечение ПТП на базе медицинского центра вуза под контролем медицинских работников. Перед проведением лечения выполнены лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический анализ крови, в котором оценивались билирубиновые фракции, ферменты печени – АСТ, АЛТ).

Мониторинг переносимости превентивного лечения выполнялся в ККПТД ежемесячно с проведением общего и биохимического анализа крови. При показаниях применялись другие виды исследований.

На третьем этапе исследования в 2018-2019 гг. оценены отдаленные результаты превентивного лечения 133 студентов с ЛТИ. Лицам, включенным в исследование, иммунологические пробы с целью оценки эффективности превентивного курса лечения выполнялись через 12, 24 и 36 мес. после завершения курса лечения.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы SPSS v 21.0. Использовали критерии описательной статистики: расчет средних величин (M) и средних ошибок (m): $M \pm m$ с использованием коэффициента Пирсона (χ^2). Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Иммунодиагностика с использованием пробы АТР проведена у 4 139 студентов.

В 1-й группе наблюдения (российские студенты $n = 1 197$) преобладали женщины – 71,5% (856/1 197). Лица в возрасте 18-22 лет составили 80,5% (963/1 197), в возрасте 23-24 лет – 15,4%

(185/1 197), старше 24 лет – 4,1% (49/1 197). Поствакцинальный знак определен у 1 162 (97,1%) человек. У 157 (13,1%) человек имелись два поствакцинальных рубца. Поствакцинальные знаки были размером от 3 до 7 мм. У одной студентки в месте введения вакцины БЦЖ определялся келоидный рубец размером 2 см.

Среди 1 197 человек положительный результат по пробе с АТР установлен у 9 (0,8%) студентов. Гиперергический результат пробы с АТР отмечен у 6 из 9 студентов с положительным результатом кожной пробы, у 2 из них был контакт с больным туберкулезом. Все студенты, включенные в исследование, при поступлении в вузы, а затем ежегодно обследованы флюорографическим методом, патологических изменений, характерных для туберкулеза органов дыхания, у них не определялось. Всем 9 студентам с положительной пробой с АТР проведена СКТ ОГК, активного туберкулезного процесса не выявлено. Однако у 1 студентки определялись кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах размером до 5 мм. При подробном сборе анамнеза студентка указала, что в школьном возрасте на учете в противотуберкулезном учреждении не состояла, сведений о контакте с больным туберкулезом не имеет.

Во 2-й группе (иностранцы студенты, $n = 2 942$) преобладали мужчины – 2 192 (74,5%) человека, женщин было 750 (25,5%). Доля студентов в возрасте 18-22 лет составила 19,9% (436/2 192), в возрасте 23-24 лет – 62,4% (1 367/2 192), старше 24 лет – 17,7% (389/2 192).

Поствакцинальный знак определен у 592 (27,0%) человек. Поствакцинальные знаки были размером от 3 до 5 мм.

Данные анамнеза иностранных студентов изучены с ограничениями, так как не удалось получить достоверных сведений о контакте с больными туберкулезом, о вакцинации БЦЖ, данных о проведенных профилактических исследованиях в прошлом. Информация о перенесенном ранее туберкулезе получена у 3 студентов только после проведенной СКТ ОГК (по наличию остаточных изменений после излеченного туберкулеза). Среди студентов 2-й группы положительные результаты пробы с АТР определены у 141/2 942 (4,8%) человека, то есть установлена ЛТИ. Всем им было рекомендовано проведение СКТ ОГК, выполнили рекомендации 22/141 (29,3%) человека. В остальных случаях проведена обзорная рентгенография ОГК. Среди

22 лиц, обследованных СКТ ОГК, патологические изменения, характерные для активного туберкулеза, не зарегистрированы. Однако кальцинаты в легких, внутригрудных лимфатических узлах выявлены в 18/22 (81,8%) случаях. Размеры кальцинатов не превышали 5 мм в диаметре. Из 18 студентов 3 в подростковом возрасте получали лечение по поводу активного туберкулеза.

Результаты обследования студентов, включенных в исследование, отражены в табл. 1.

При анализе 141 амбулаторной карты иностранных студентов с ЛТИ (105 мужчин и 36 женщин) установлено, что большинство прибыли на обучение из стран Африки – 65,3% (92/141) и среднеазиатских республик – 22,7% (32/141).

Среди лиц с положительным результатом пробы с АТР размер папулы 5-14 мм определялся у 62/141 (44,0%) человек, гиперергический результат (папулы 15 мм и выше и/или везикуло-некротическая реакция, отек предплечья) – у 79/141 (56,0%) человек.

Всем 150 студентам (9 – из 1-й группы и 141 – из 2-й группы) с ЛТИ был показан курс превентивного лечения ПТП. Отказ от лечения оформлен в 7 случаях. На стадии проведения дополнительного обследования 2 иностранных студента с ЛТИ по разным причинам прекратили обучение в РФ. Начал курс превентивного лечения 141 человек.

Длительность превентивного курса лечения не превышала 3 мес. из-за особенностей обучения студентов (выезд на каникулы и др.). Препаратом выбора стал комбинированный, включавший изониазид (0,15 г) и пиразинамид (0,5 г), а также витамин В₆ (0,015 г). ПТП ежедневно принимался однократно под контролем медицинского работника.

Досрочно прекратили прием ПТП 8 человек: на первом месяце лечения у 5 человек были нежелательные явления в виде диспептических проявлений (тошнота, рвота без значимых изменений биохимических показателей), они отказались от продолжения лечения. Прекратили лечение без объяснения причин после 2 мес. приема ПТП еще 3 человека. Таким образом, завершили превентивный 3-месячный курс лечения 133/141 (94,3%) человека. Динамическое наблюдение переносимости противотуберкулезного превентивного лечения у них по результатам ежемесячного осмотра и лабораторного обследования не выявило нежелательных реакций.

Основным критерием эффективности проведенного превентивного лечения является отсутствие

Таблица 1. Результаты обследования студентов в обеих группах (2016-2017 гг.)

Table 1. Test results in students from both groups (2016-2017)

Группа наблюдения	Наличие поствакцинального знака		Положительный результат пробы с АТР		Посттуберкулезные изменения в виде кальцинатов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 1 197)	1 162	97,1	9	0,8	1	0,08
2-я (n = 2 942)	592	27,0	141	4,8	18	6,1
χ^2	< 0,01		< 0,01		< 0,05	

развития активного туберкулеза в течение двух последующих лет. Среди всех студентов, включенных в исследование (кроме 2 покинувших страну, о которых нет данных), не установлено случаев развития активного туберкулеза в период 2018-2019 гг.

Дополнительным параметром эффективно проведенного курса превентивного лечения является снижение чувствительности к АТР. Оценка результатов пробы с АТР среди 133 студентов проведена через 12, 24 и 36 мес. после завершения курса превентивного лечения (табл. 2).

Таблица 2. Динамика чувствительности к АТР у студентов вузов с ЛТИ, завершивших курс превентивной терапии

Table 2. Changes in sensitivity to TRA in university students with LTBI who completed preventive treatment

Результаты иммунодиагностики	Результат пробы (в мм)			
	перед превентивным курсом лечения	через 12 мес.	через 24 мес.	через 36 мес.
Положительный результат (n = 50)	8,2 ± 3,2	5,7 ± 3,3	7,0 ± 4,0	4,0 ± 1,5
Гиперергический результат (n = 83)	16,5 ± 2,7	11,5 ± 3,2	12,1 ± 3,5	12,0 ± 2,3

число лиц с гиперергическими пробами уменьшилось с 83 до 21 человека, через 24 мес. наблюдения – до 10 человек. У 4 иностранных студентов проба с АТР оставалась гиперергической и после трехлетнего наблюдения, у них у всех имелись посттуберкулезные изменения в виде кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах по данным СКТ ОГК.

Выводы

1. Скрининг с использованием пробы с АТР среди студентов позволяет выявлять ЛТИ, обоснованно проводить СКТ ОГК, диагностировать

Среди студентов с положительными результатами кожной пробы через 3 года снижение среднего размера папулы отмечено с $8,2 \pm 3,2$ до $4,0 \pm 1,5$ мм. Но только у 1 студента произошла конверсия – результат пробы стал отрицательным уже через 1 год наблюдения.

У студентов с гиперергическими результатами пробы с АТР за 3 года случаев трансформации кожной пробы из гиперергической до отрицательной не было. Снижение средних размеров папулы зафиксировано с $16,5 \pm 2,7$ до $12,0 \pm 2,3$ мм. Через 12 мес. наблюдения

остаточные посттуберкулезные изменения в тех случаях, когда по результатам флюорографического или рентгенографического обследования не визуализируются патологические изменения ОГК.

2. Иммунодиагностика с АТР позволяет проводить отбор лиц для превентивного лечения.

3. После проведения превентивного лечения у студентов с ЛТИ: ни одного случая заболевания туберкулезом не было; снизилась чувствительность к АТР, что проявилось в уменьшении размеров папулы. Так, через 36 мес. наблюдения из 83 пациентов с гиперергической пробой она сохранилась только у 4.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – № 9. – С. 59-67.
- Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145-151.
- Кошечкин В. А., Иванова З. А., Ширманов В. И., Буракова М. В. Структура клинических форм туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом студентов РУДН // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 48-49.
- Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17.
- Постановление Правительства Российской Федерации от 09.08.2017 г. № 952 «О признании утратившими силу отдельных положений актов Правительства Российской Федерации». [Интернет]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201708140005>. – 14.08.2017.
- Распоряжение Управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю № 7667-06 от 30.05.2016 г. «Об обследовании иностранных студентов на туберкулез».
- Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при

REFERENCES

- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 145-151. (In Russ.)
- Koshechkin V.A., Ivanova Z.A., Shirmanov V.I., Burakova M.V. Structure of clinical forms of tuberculosis in new cases of tuberculosis in the students of the RUDN University. *Trudny Patsient*, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 48-49. (In Russ.)
- Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)
- Edict no. 952 by the RF Government dated 09.08.2017 On Recognizing Certain Provisions of Acts of the RF Government Invalid. (In Russ.) Epub. Available: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201708140005>. Accessed 14.08.2017.
- Edict no. 7667-06 by Rospotrebnadzor Directorate in the Stavropol Region dated 30.05.2016 On the Examination of Foreign Students for Tuberculosis. (In Russ.)
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced

- различных иммунологических методов обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
8. Слогоцкая Л. В., Синицын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-58.
 9. Старшинова А. А., Кудлай Д. А., Довгалюк И. Ф., Басанцова Н. Ю., Зинченко Ю. С., Яблонский П. К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
 10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
 11. Dara M., Gushulak B. D., Posey D. L. et al. The history and evolution of immigration medical screening for tuberculosis // Expert Rev. Anti-infect. Ther. – 2013. – № 11. – P. 137-146.
 12. 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 (JIA) // Eur. Respir. J. – 2018. – № 52 (Supplement 62). – PA2733.
 13. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentshichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // Eur. Respir. J. – 2015. – № 46 (S59). – PA4524.
 14. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Kudlay D. A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // Eur. Respir. J. – 2012. – № 40 (S56). – P. 416.
 15. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // Paediatric Respiratory Reviews. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. S65.
 - risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
 8. Slogotskaya L.V., Sinityn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 46-58. (In Russ.)
 9. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnosics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatrya*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
 10. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
 11. Dara M., Gushulak B.D., Posey D.L. et al. The history and evolution of immigration medical screening for tuberculosis. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.*, 2013, no. 11, pp. 137-146.
 12. 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 (JIA). *Eur. Respir. J.*, 2018, no. 52, (supplement 62), PA2733.
 13. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentshichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46 (S59), PA4524.
 14. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.*, 2012, no. 40 (S56), pp. 416.
 15. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.

Баронова Ольга Дмитриевна
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях.
Тел./факс: 8 (8652) 28-76-68, 8 (8652) 28-69-52.
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Одинец Василий Спиридонович
кандидат медицинских наук, главный врач.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский Центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.

Аксенова Валентина Александровна
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Клевно Надежда Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Regional Clinical TB Dispensary,
56, Dostoevskiy St.,
Stavropol, 355019.

Olga D. Baronova
Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Doctor for Out-Patient Medical Care.
Phone/Fax: +7 (8652) 28-76-68; +7 (8652) 28-69-52.
Email: baronova_stav@mail.ru

Vasilij S. Odinets
Candidate of Medical Sciences, Head Physician.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473

Valentina A. Aksenova
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Tuberculosis Department.
Email: v.a.aksenova@mail.ru

Nadezhda I. Klevno
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Children and Adolescents Department.



Социальная характеристика больных ВИЧ-инфекцией с нагноительными заболеваниями легких и плевры и ее влияние на исход заболевания

П. М. ИОНОВ^{1,2}, А. В. ЕЛЬКИН¹, И. В. ДЕЙНЕГА², Г. А. ЯКОВЛЕВ², М. А. ШЕВЦОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ», Санкт-Петербург, РФ

²СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния некоторых социальных факторов на результаты лечения нагноительных заболеваний легких и плевры у больных с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы: 232 ВИЧ-позитивных пациента с нагноительными заболеваниями легких и плевры (средний возраст – 36,9 ± 7,2 года), поступивших в клинику на лечение. Различные хирургические вмешательства выполнены 171 (74%) больному, послеоперационные осложнения были у 10 (5,8%). По исходу нагноительного заболевания в процессе лечения 232 больных распределились следующим образом: 42 (18,1%) – клиническое выздоровление без рентгенологических изменений в легком, 100 (43,1%) – клиническое выздоровление с остаточными изменениями в легком, 55 (23,7%) – улучшение, 9 (3,9%) – без изменений. Умерли 26 (11,2%) пациентов, из них 24 (10,3%) – вследствие системных осложнений, 2 (0,9%) – в результате легочного/внутриплеврального кровотечения.

У пациентов изучена взаимосвязь проявлений и исходов нагноительного заболевания (легочное нагноение, эмпиема плевры, развитие осложнений, летальный исход) с каждым из 9 факторов: возраст, образование, трудоустройство, семейное положение, табакокурение, употребление наркотических препаратов, алкоголизм, путь инфицирования ВИЧ-инфекцией, прием антиретровирусной терапии, используя ранговую корреляцию по Спирмену. Выявлена только обратная слабая связь между уровнем образования и летальным исходом (пациенты с более высоким образованием умирали реже), а также наличием трудоустройства и развитием эмпиемы плевры (у пациентов, имевших работу, эмпиема плевры наблюдалась реже).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нагноительные заболевания легких и плевры, социальные факторы

Для цитирования: Ионов П. М., Елькин А. В., Дейнега И. В., Яковлев Г. А., Шевцова М. А. Социальная характеристика больных ВИЧ-инфекцией с нагноительными заболеваниями легких и плевры и ее влияние на исход заболевания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 32-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-32-36>

Social characteristics of HIV patients with suppurative diseases of the lungs and pleura and their effect on the disease outcome

P. M. IONOV^{1,2}, A. V. ELKIN¹, I. V. DEYNEGA², G. A. YAKOVLEV², M. A. SHEVTSOVA¹

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Pokrovskaya Municipal Hospital, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the influence of certain social factors on treatment results of suppurative diseases of the lungs and pleura in HIV positive patients.

Subjects and methods: 232 HIV positive patients with suppurative diseases of the lungs and pleura (the mean age made 36.9 ± 7.2 years) who were admitted to the clinic to have treatment. Various surgical interventions were performed in 171 (74%) patients, 10 (5.8%) had postoperative complications. Based on the outcome of suppurative disease, 232 patients were divided as follows: 42 (18.1%) – clinical cure with no X-ray signs in the lungs, 100 (43.1%) – clinical cure with residual changes in the lungs, 55 (23.7%) – improvement, 9 (3.9%) – no changes. 26 (11.2%) patients died, of them 24 (10.3%) died due to systemic complications, 2 (0.9%) – due to pulmonary/intrapleural hemorrhage.

In the patients, relationships between the manifestations and outcomes of the suppurative disease (pulmonary suppuration, pleural empyema, development of complications, fatal outcome) were studied considering each of 9 factors and using Spearman's rank correlation: age, education, employment status, marital status, tobacco smoking, drug abuse, alcohol addiction, the way of infecting with HIV, and in-take of ART. Only the inverse weak correlation was revealed between the level of education and fatal outcome (patients with higher education died less often), as well as employment and development of pleural empyema (in those employed, pleural empyema was less common).

Key words: HIV infection, suppurative diseases of the lungs and pleura, social factors

For citations: Ionov P.M., Elkin A.V., Deynega I.V., Yakovlev G.A., Shevtsova M.A. Social characteristics of HIV patients with suppurative diseases of the lungs and pleura and their effect on the disease outcome. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 32-36. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-32-36>

Для корреспонденции:
Ионов Павел Михайлович
E-mail: ionovpavelm@mail.ru

Correspondence:
Pavel M. Ionov
Email: ionovpavelm@mail.ru

Известно, что нагноительные заболевания легких и плевры чаще развиваются у людей, злоупотребляющих алкоголем и имеющих низкий социальный

статус [7]. У больных ВИЧ-инфекцией также отмечены схожие факторы риска [8]. Часто заражение ВИЧ происходит при инъекциях наркотических

препаратов [2]. Исход заболевания у таких пациентов в значительной мере определяется плохой приверженностью к лечению.

В литературе отсутствуют публикации о влиянии социальных факторов на исход лечения нагноительных заболеваний легких и плевры у больных ВИЧ-инфекцией. Данная проблема лучше освещена в разделе хирургии туберкулеза легких. Известно, что на исход лечения туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией значительное влияние оказывают их вредные привычки и социальный статус [1, 3, 6].

Цель исследования: изучение влияния некоторых социальных факторов на результаты лечения нагноительных заболеваний легких и плевры у больных с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 232 ВИЧ-положительных пациентов с нагноительными заболеваниями легких и плевры. Все они впервые госпитализированы в отделение торакальной хирургии Городской Покровской больницы Санкт-Петербурга с 2012 по 2018 г. Оценивали анамнез жизни, анамнез заболевания, образование, семейное положение, вредные привычки.

Статистическая обработка выполнена с помощью программы Statistica 10.

В исследование включено 232 пациента: 160 мужчин и 72 женщины. Средний возраст составил $36,9 \pm 7,2$ года. По уровню образования выделены две группы: высшее (высшее и специальное среднее) – 17 (7,3%), иное – 215 (92,6%) пациентов. Трудоустроенным на момент госпитализации был 51 (22%) пациент. Не состояли в браке 84%. Вредные привычки: курение – 88,4%, злоупотребление алкоголем – 78,4%, употребление наркотических препаратов – 76,7%. Инфицирование ВИЧ в 75% произошло в результате инъекции наркотиков, в 25% – половым путем. Давность ВИЧ-инфекции колебалась от 1 до 18 лет, у 45,3% больных была стадия 4Б, у 26,7% – 4В. У 77 больных выявлен выраженный дефицит массы тела. Антиретровирусную терапию (АРВТ) на момент исследования получали 26/232 (11,2%) пациентов.

Результаты исследования

Структура гнойно-воспалительных заболеваний легких представлена на рис. 1.

По протяженности патологического процесса в легких больные распределились следующим образом: сегмент – 35%, доля – 35%, две доли (легкое) – 15%, две доли (двустороннее) – 6%, более двух долей (двустороннее) – 6%.

У 144/232 (62%) пациентов выявлена эмпиема плевры. Течение нагноительного процесса в легком и плевре осложнилось у 93/232 (40%) больных формированием бронхоплевральной фистулы. Наи-

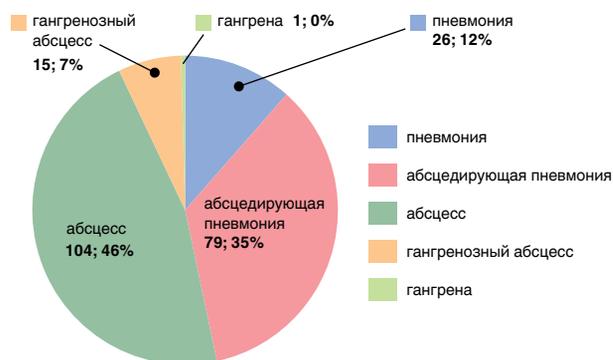


Рис. 1. Структура гнойно-воспалительных заболеваний легких

Fig. 1. The structure of suppurative pulmonary diseases

более тяжелое течение с развитием двустороннего пиопневмоторакса отмечено у 4 (1,7%) пациентов.

Лечение пациентов было комплексным и проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению нагноительных заболеваний легких и эмпиемы плевры [4, 5].

Инициальная антибактериальная терапия была эмпирической и заключалась в назначении антибиотика широкого спектра действия. В дальнейшем подбор антибиотиков осуществлялся индивидуально в соответствии с видом выделенного возбудителя и его лекарственной чувствительностью. Длительность антибактериальной терапии определялась индивидуально.

Консервативное лечение включало: назначение вспомогательного питания, витаминов, инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов. По показаниям выполнялись гемотрансфузии и вводилось парентеральное питание.

Проводились мероприятия, направленные на обеспечение оптимального дренирования очагов деструкции в легком через бронхиальное дерево: постуральный дренаж, бронхорасширяющие средства, муколитическая терапия, ингаляционная аэрозольтерапия, лечебная физическая культура и дыхательная гимнастика, перкуссионный массаж, санационная фибробронхоскопия,

Различные хирургические вмешательства выполнены 171/232 (74%) больному.

Первым этапом проводилась пункция/дренирование полости абсцесса (18/18) или пункция/дренирование плевральной полости (14/132). У 22/171 (13%) пациентов выполнены и другие хирургические вмешательства (рис. 2). Послеоперационные осложнения были у 10/171 (5,8%) пациентов: пневмоторакс – 1, нарастающая эмфизема средостения – 2, нагноение послеоперационной раны – 3, парадренажная флегмона – 4.

Нарушение режима или отказ от лечения зафиксирован у 19 (8,2%). По исходу нагноительного заболевания 232 больных распределились следующим образом: 42 (18,1%) – клиническое выздоровле-

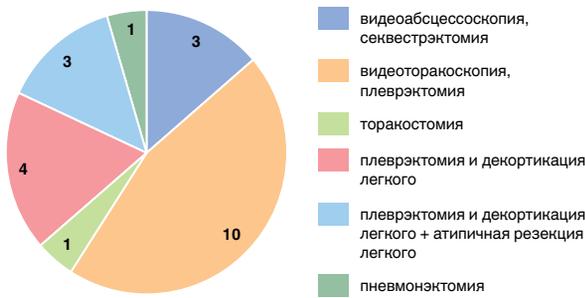


Рис. 2. Виды операций

Fig. 2. Surgery types

ние без рентгенологических изменений в легком, 100 (43,1%) – клиническое выздоровление с остаточными изменениями в легком, 55 (23,7%) – улучшение, 9 (3,9%) – без изменений. Умерли 26 (11,2%)

Таблица. Коэффициенты ранговой корреляции

Table. Rank correlation coefficients

№	Факторы	Легочное нагноение	Эмпиема плевры	Осложнения	Летальный исход
1	Возраст	0,123367	-0,090419	0,096626	0,027730
2	Образование	0,032455	-0,160201	0,028704	-0,182680*
3	Трудоустройство	0,010588	-0,177907*	-0,072142	-0,022175
4	Семейное положение	0,071181	-0,050981	0,020463	-0,119933
5	Курение	0,067290	0,024094	-0,026971	-0,085911
6	Употребление наркотиков	-0,132763	0,220952*	0,001673	0,032596
7	Алкогольная зависимость	0,062807	0,095464	-0,090041	0,022334
8	Путь инфицирования ВИЧ	-0,091295	0,160669	0,055980	-0,017673
9	Прием АРВТ	0,005691	-0,054891	0,037438	-0,038815

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

разованием; у нетрудоустроенных пациентов чаще выявлялась эмпиема плевры, чем у трудоустроенных). Обнаружена прямая слабая связь между употреблением наркотических средств и развитием эмпиемы плевры.

При анализе продолжительности стационарного лечения выявлена прямая слабая связь длительности госпитализации с наличием эмпиемы плевры (коэффициент ранговой корреляции составил 0,319700; $p < 0,05$) и послеоперационными осложнениями (коэффициент ранговой корреляции составил 0,245182; $p < 0,05$).

Социальные факторы играют важную роль в приверженности пациентов к лечению. Больные с ВИЧ-инфекцией поздно обращались за медицинской помощью по поводу нагноительного заболевания легких и плевры, а затем отказывались (8,2%) от предложенного стационарного лечения или нарушали внутрибольничный режим. Это могло быть обусловлено низким уровнем образования и приемом наркотиков, что показало проведенное исследование.

пациентов, из них 24 (10,3%) – вследствие системных осложнений, 2 (0,9%) – в результате легочно-гемоторакального кровотечения.

У больных изучена взаимосвязь проявлений и исхода нагноительного заболевания (легочное нагноение, эмпиема плевры, развитие осложнений, летальный исход) с каждым из 9 факторов: возраст, образование, трудоустройство, семейное положение, табакокурение, употребление наркотических препаратов, алкоголизм, путь инфицирования ВИЧ-инфекцией, прием АРВТ. Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену представлены в таблице.

Как видно из таблицы, выявлена обратная слабая связь между уровнем образования и летальным исходом, а также трудоустройством и развитием эмпиемы плевры (больные с низким уровнем образования умирали чаще, чем больные с высшим об-

Также низкий уровень образования был связан с неблагоприятным исходом нагноительных заболеваний легких и плевры, так как это влияло на приверженность пациента к лечению.

Заключение

Из 232 ВИЧ-положительных пациентов с нагноительными заболеваниями легких и плевры (средний возраст – $36,9 \pm 7,2$ года) к моменту госпитализации у 93 (40%) процесс осложнился формированием бронхоплевральной фистулы. Выполнены различные хирургические вмешательства 171 (74%) больному, послеоперационные осложнения были у 10 (5,8%). По исходу нагноительного заболевания в процессе лечения 232 больных распределились следующим образом: 42 (18,1%) – клиническое выздоровление без рентгенологических изменений в легком, 100 (43,1%) – клиническое выздоровление с остаточными изменениями в легком, 55 (23,7%) – улучшение, 9 (3,9%) – без изменений. Умерли 26 (11,2%) пациентов, из них 24 (10,3%) вследствие

системных осложнений, 2 (0,9%) – в результате легочного/внутриплеврального кровотечения.

У пациентов изучена взаимосвязь проявлений и исходов нагноительного заболевания (легочное нагноение, эмпиема плевры, развитие осложнений, летальный исход) с каждым из 9 факторов: возраст, образование, трудоустройство, семейное положение, табакокурение, употребление наркотических

препаратов, алкоголизм, путь инфицирования ВИЧ-инфекцией, прием АРВТ, используя ранговую корреляцию по Спирмену. Выявлена только обратная слабая связь между уровнем образования и летальным исходом (пациенты с более высоким образованием умирали реже), а также наличием трудоустройства и развитием эмпиемы плевры (у пациентов, имевших работу, эмпиема плевры наблюдалась реже).

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. Алказ Д. В., Басек Т. С., Джамшедов Д. Ш., Елькин А. В. Влияние медико-социальных факторов на исход хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных пациентов // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 2 – С. 11-15.
2. Барина А. Н., Плавинский С. Л., Виноградова Н. Х. Использование одномоментных данных для оценки интенсивности заражения потребителей инъекционных наркотиков ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С – отсутствие постоянства риска // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 78-87.
3. Быхалов Л. С. Медико-социальная характеристика умерших от туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Сибирский мед. журнал. – 2013. – № 8 – С. 94-97.
4. Корымасов Е. А., Яблонский П. К., Жестков К. Г., Соколович Е. Г., Мотус И. Я., Лищенко В. В., Скрябин С. А. Ассоциация торакальных хирургов России [Электронный ресурс] Национальные клинические рекомендации по лечению нагноительных заболеваний легких. – Проект. Ассоциация торакальных хирургов России. – 37 с. http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких-ПРОЕКТ_.pdf (дата обращения: 8.12.2018 г.).
5. Корымасов Е. А., Яблонский П. К., Соколович Е. Г., Лищенко В. В., Мотус И. Я., Скрябин С. А. Ассоциация торакальных хирургов России [Электронный ресурс] Национальные клинические рекомендации по лечению эмпиемы плевры. – Проект. Ассоциация торакальных хирургов России. – 33 с. http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-эмпиемы-плевры-ПРОЕКТ_.pdf (дата обращения: 8.12.2018 г.).
6. Охтяркина В. В., Новоселов П. Н. Медико-социальная характеристика пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Пробл. социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – № 5. – С. 9-12.
7. Петухов В. И., Ермашкевич С. Н., Русецкая М. О. Результаты лечения пациентов с острой инфекционной деструкцией легких // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 391-397.
8. Kaye-Eddie G. H., Black A. D. Comparison of empyema thoracis in HIV-infected and non-infected patients with regard to aetiology and outcome // South Afr. J. Epidemiol. Infect. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 189-194.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

Ионов Павел Михайлович

аспирант кафедры фтизиопульмонологии.

Тел.: 8 (812) 322-02-11.

E-mail: ionovpavelm@mail.ru

REFERENCES

1. Alkaz D.V., Basek T.S., Dzhamshegov D.Sh., Elkin A.V. The impact of medical and social factors on outcomes of surgical treatment of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 2, pp. 11-15. (In Russ.)
2. Barinova A.N., Plavinskiy S.L., Vinogradova N.Kh. The use of simultaneous data to assess the intensity of infection of intravenous drug users with HIV infection and viral hepatitis C - there is no constant risk. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta Im. I. I. Mechnikova*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 78-87. (In Russ.)
3. Bykhalov L.S. Medical and social characteristics of those died of TB/HIV infection. *Sibirskiy Med. Journal*, 2013, no. 8, pp. 94-97. (In Russ.)
4. Korymasov E.A., Yablonskiy P.K., Zhestkov K.G., Sokolovich E.G., Motus I.YA., Lishenko V.V., Skryabin S.A. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu nagnoitelnykh zabolevaniy legkikh. Proekt.* [National clinical guidelines for the treatment of suppurative lung disease. The draft]. Epub., Assotsiatsiya Torakalnykh Khirurgov Rossii Publ., 37 p. Available: http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких-ПРОЕКТ_.pdf (Accessed: 8.12.2018).
5. Korymasov E.A., Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Lishenko V.V., Motus I.YA., Skryabin S.A. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu empiemy plevry. Proekt.* [National clinical guidelines for the treatment of pleural empyema. The draft]. Epub., Assotsiatsiya Torakalnykh Khirurgov Rossii Publ., 33 p. Available: http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-эмпиемы-плевры-ПРОЕКТ_.pdf (Accessed: 8.12.2018).
6. Okhtyarkina V.V., Novoselov P.N. Medical and social characteristics of patients with TB/HIV co-infection. *Probl. Sotsialnoy Gигиены, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*, 2012, no. 5, pp. 9-12. (In Russ.)
7. Petukhov V.I., Ermashkevich S.N., Rusetskaya M.O. Results of treatment of patients with acute infectious destruction of the lungs. *Novosti Khirurgii*. 2015, vol. 23, no. 4, pp. 391-397. (In Russ.)
8. Kaye-Eddie G.H., Black A.D. Comparison of empyema thoracis in HIV-infected and non-infected patients with regard to aetiology and outcome. *South Afr. J. Epidemiol. Infect.*, 2012, vol. 27, no. 4, pp. 189-194.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I. I. Mechnikov North-Western State

Medical University,

47, Piskarevsky pr., Saint-Petersburg, 195067

Pavel M. Ionov

Post Graduate Student of Phthisiopulmonology Department.

Phone: +7 (812) 322-02-11.

Email: ionovpavelm@mail.ru

Елькин Алексей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.
E-mail: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Шевцова Марина Антоновна

студентка 6-го курса.
E-mail: marina_981995@mail.ru

СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница»,
199106, Санкт-Петербург, Большой пр. ВО, д. 85.

Дейнега Игорь Владимирович

заведующий отделением торакальной хирургии.
E-mail: igordeiynega@gmail.com

Яковлев Глеб Анатольевич

торакальный хирург.
E-mail: goodyakovlev@yahoo.com

Aleksey V. Elkin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head
of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.
Email: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Marina A. Shevtsova

Student of the 6th year.
Email: marina_981995@mail.ru

Pokrovskaya Municipal Hospital,
85, VO, Bolshoy Ave., St. Petersburg, 199106.

Igor V. Deynega

Head of Thoracic Surgery Department.
Email: igordeiynega@gmail.com

Gleb A. Yakovlev

Thoracic Surgeon.
Email: goodyakovlev@yahoo.com

Поступила 02.02.2019

Submitted as of 02.02.2019



Оценка функциональных ограничений у пациентов фтизиатрического профиля при тяжелом течении заболевания

Т. В. ПЬЯНЗОВА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА², Ю. Т. ДЖАНГИЛЬДИН³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка функциональных нарушений при различных моделях клинических ситуаций у больных туберкулезом с тяжелым течением.

Материалы и методы. Проведена оценка функциональных нарушений у 154 больных туберкулезом (ВИЧ-положительных или ВИЧ-негативных) с тяжелым течением заболевания, распределив их по моделям клинической ситуации. Предложено 4 модели клинических ситуаций для таких пациентов: M_1 – пациенты с хроническими формами туберкулеза (после 2 и более неэффективных курсов лечения), с наличием осложнений, но без выраженного иммунодефицита; пациенты с остро прогрессирующим туберкулезом без поражения центральной нервной системы (ЦНС); M_2 – ВИЧ-положительные и ВИЧ-негативные пациенты с остро прогрессирующим туберкулезом без поражения ЦНС; M_3 – пациенты с туберкулезом и менингитом (менингоэнцефалитом) различной этиологии; M_4 – пациенты с туберкулезом и хроническими прогрессирующими заболеваниями терапевтического профиля.

Результаты. «Шкала оценки функционального дефицита у больных туберкулезом» позволяет определить вид и степень выраженности нарушений функций организма, а также мобильность, способность к самообслуживанию и общению у пациентов с тяжелым течением заболевания. Степень выраженности функциональных нарушений отличается у больных из разных моделей, является наименьшей при модели M_1 – хроническое течение туберкулеза, а наибольшей при модели M_3 – туберкулез с поражением ЦНС.

Использование предложенных моделей может быть основой для разработки дифференцированных схем ведения таких больных и осуществления ухода в противотуберкулезном учреждении, расчета потребности во вспомогательных средствах ухода, обезболивающей и симптоматической терапии, а также алгоритмизации действий медицинского персонала.

Ключевые слова: туберкулез, коморбидность, функциональные нарушения, мобильность, самообслуживание

Для цитирования: Пьянзова Т. В., Васильева И. А., Джангильдин Ю. Т. Оценка функциональных ограничений у пациентов фтизиатрического профиля при тяжелом течении заболевания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 37-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-37-44>

Evaluation of functional disorders in tuberculosis patients with the severe course of the disease

T. V. PYANZOVA¹, I. A. VASILYEVA², YU. T. DZHANGILDIN³

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

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

³A. I. Yevdokimov State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess functional disorders in various models of clinical situations in patients with the severe course of tuberculosis.

Subjects and methods. Functional disorders were assessed in 154 tuberculosis patients (HIV positive or HIV negative) with a severe course of the disease, distributing them according to clinical situation models. 4 models of clinical situations for such patients were proposed: M_1 – patients with chronic forms of tuberculosis (after 2 or more treatment failures), with complications, but no severe immunodeficiency; patients with acute progressive tuberculosis without lesions of the central nervous system (CNS); M_2 – HIV positive and HIV negative patients with acute progressive tuberculosis without lesions of the central nervous system; M_3 – patients with tuberculosis and meningitis (meningoencephalitis) of various etiologies; M_4 – patients with tuberculosis and chronic progressing diseases of a therapeutic profile.

Results. The scale for assessing functional deficits in tuberculosis patients allows determining the type and severity of functional disorders as well as mobility, the ability to self-service and communication in patients with a severe course of the disease. The severity of functional disorders differs in patients from different models, it is the smallest with M_1 model – a chronic course of tuberculosis, and it is the biggest in M_3 model – tuberculosis with central nervous system lesions.

The proposed models can be the basis for development of differentiated management regimens for such patients and provision of care in TB units, estimation of the demand for auxiliary care products, analgesic and symptomatic therapy, as well as compilation of algorithms for medical personnel actions.

Key words: tuberculosis, comorbidity, functional disorders, mobility, self-care

For citations: Pyanzova T.V., Vasilyeva I.A., Dzhangildin Yu.T. Evaluation of functional disorders in tuberculosis patients with the severe course of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 37-44. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-37-44>

Для корреспонденции:

Пьянзова Татьяна Владимировна
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Одним из существенных факторов, увеличивающих частоту коморбидности больных туберкулезом [1], является распространение ВИЧ-инфекции [2, 4, 7]. Возникла необходимость междисциплинарного взаимодействия и специальной подготовки медицинских работников, оказывающих противотуберкулезную помощь [8]. Больные туберкулезом также достаточно часто имеют сопутствующие неинфекционные заболевания [5, 15], поэтому противотуберкулезные учреждения ввиду необходимости их лечения несут дополнительную нагрузку [13]. Учитывая растущую коморбидность, возникает вопрос о ее комплексной оценке, так как простой учет нозологических единиц не является оптимальным, поскольку разное течение одного и того же заболевания вызывает ограничение функций различной степени выраженности. Для измерения коморбидности пациента в литературе представлен ряд методик балльной оценки [11, 12, 14], наиболее распространенной из которых является индекс Charlson [11]. При этом он имеет ряд ограничений [3], таких как отсутствие учета тяжести заболеваний, равнозначная оценка различных по влиянию на исход болезни. В связи с этим в настоящее время вопрос унифицированных подходов к оценке тяжести клинических симптомов у больных туберкулезом остается нерешенным. Не изучен вопрос распространенности функциональных нарушений, ограничений мобильности и самообслуживания у пациентов фтизиатрического стационара.

Цель исследования: оценка функциональных нарушений при различных моделях клинических ситуаций у больных туберкулезом с тяжелым течением.

Материал и методы

Для изучения распространенности и выраженности функциональных нарушений у пациентов фтизиатрического стационара при тяжелом течении заболевания предложены 4 модели (М) клинических ситуаций. М₁ – пациенты с хроническими формами туберкулеза (после 2 и более неэффективных курсов лечения) с фиброзно-кавернозным или хроническим диссеминированным туберкулезом, с наличием осложнений, без выраженного иммунодефицита (ВИЧ-негативные или ВИЧ-позитивные; CD4⁺ > 350 кл/мл); М₂ – ВИЧ-позитивные (CD4⁺ < 350 кл/мл) и ВИЧ-негативные пациенты с остро прогрессирующим туберкулезом без поражения ЦНС. При наличии ВИЧ-инфекции это, как правило, пациенты с IVB стадией или острой ВИЧ-инфекцией (IV стадия) с генерализацией вторичных и оппортунистических заболеваний (без менингита и менингоэнцефалита). М₃ – пациенты с менингитом и менингоэнцефалитом различной этиологии, преимущественно лица с остро прогрессирующим туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции, но в эту группу включены больные и с туберкулезным

поражением ЦНС без ВИЧ-инфекции, а также с поражением другими вторичными и оппортунистическими инфекциями. М₄ – пациенты с туберкулезом и хроническими прогрессирующими заболеваниями терапевтического профиля, в том числе с декомпенсацией функций внутренних органов. В модели М₄ туберкулез являлся сопутствующим заболеванием, а тяжесть состояния, как правило, обусловлена хроническим неинфекционным заболеванием.

В исследование включено 154 больных туберкулезом, состояние которых оценивалось как тяжелое, они были распределены в группы согласно предложенным четырем моделям (М) клинической ситуации: группа М₁ – 30 (19,5%) чел., группа М₂ – 63 (40,9%) чел., группа М₃ – 27 (17,5%) чел., группа М₄ – 34 (22,1%) чел. Критериями исключения явились: отсутствие туберкулеза у пациентов; пребывание в противотуберкулезном стационаре менее суток.

Проводили осмотр больных, анализ лабораторных исследований из медицинской истории болезни. Оценку хронического болевого синдрома (ХБС) осуществляли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Оценивали клинические и лабораторные признаки недостаточности внутренних органов, признаки нарушения общения, мобильности и способности к самообслуживанию с помощью «Шкалы оценки функционального дефицита у больных туберкулезом» [10]. Шкала разработана на основе Международной классификации функционирования (МКФ) [6], которая является международным стандартом в области измерения ограниченных функций, являясь классификацией с набором доменов, представленных в перечнях «функции и структуры организма» и «социальной активности». Нарушения рассматривали как измеряемые отклонения от общепопуляционных стандартов, разделенные на легкие, умеренные, тяжелые и абсолютные ограничения [10].

Всем пациентам проводили комплексное лечение, включающее противотуберкулезную химиотерапию, по показаниям – антиретровирусную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью программы IBM SPSS Advanced Statistics компании IBM Corp. (США). Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них 95%-ными доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%-ный ДИ]). При сравнении групп исследования: для категориальных переменных использовали хи-квадрат (χ^2) Пирсона (с поправкой Йейтса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10). При наличии ожидаемых частот менее 5 использовали точный тест Фишера для таблиц сопряженности 2×2 и 2×k. Рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным ДИ. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с

использованием теста Шапиро – Уилка (W). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения в двух группах наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при уровне значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования

В исследуемых группах частота поражения разных функций представлена в таблице.

При оценке количества различных функциональных нарушений выявлены наиболее выраженные различия между M₂ и M₁ в следующих доменах: функция сознания b110 ($\chi^2 = 4,99; p = 0,025; OШ = 4,2; 95\%-ный ДИ 1,1-15,1$); психомоторные функции b147 ($\chi^2 = 11,6; p = 0,0001; OШ = 6,1; 95\%-ный ДИ 2,2-17,0$); функции пищеварения b515 ($\chi^2 = 25,3; p = 0,0001; OШ = 13,0; 95\%-ный ДИ 4,6-36,7$); функции кожи b849 ($\chi^2 = 24,0; p = 0,0001; OШ = 10,6; 95\%-ный ДИ 3,8-29,3$).

При сравнении M₁ с M₂ выявлены значимые различия в следующих доменах: функция слуха b230

($\chi^2 = 4,6; p = 0,033; OШ = 4,0; 95\%-ный ДИ 1,3-11,9$); функция мочеобразования b610 ($\chi^2 = 15,6; p = 0,0001; OШ = 5,8; 95\%-ный ДИ 2,1-15,4$); функция сохранения массы тела b550 ($\chi^2 = 16,4; p = 0,0001; OШ = 8,7; 95\%-ный ДИ 2,8-28,5$).

В группе M₃ функциональных нарушений было больше, чем в группах M₁ и M₂. Распространенность отклонений была выше в следующих доменах: функция сознания b110 (при сравнении групп M₃ и M₁: $\chi^2 = 32,4; p = 0,0001; OШ = 51,7; 95\%-ный ДИ 10,5-225,5$; при сравнении групп M₃ и M₂: $\chi^2 = 22,2; p = 0,0001; OШ = 12,7; 95\%-ный ДИ 3,9-41,5$); психомоторные функции b147 (при сравнении групп M₃ и M₁: $\chi^2 = 14,6; p = 0,0001; OШ = 11,4; 95\%-ный ДИ 3,3-39,5$); функции приема нутриентов b510 (при сравнении групп M₃ и M₁: $\chi^2 = 36,1; p = 0,0001; OШ = 127; 95\%-ный ДИ 13,9-1 171,8$; при сравнении групп M₃ и M₂: $\chi^2 = 32,6; p = 0,0001; OШ = 23,3; 95\%-ный ДИ 6,1-73,1$); функции пищеварения b515 (при сравнении групп M₃ и M₁: $\chi^2 = 22,3; p = 0,0001; OШ = 22,0; 95\%-ный ДИ 5,2-93,6$); функция мочеобразования b610 (при сравнении групп M₃ и M₂: $\chi^2 = 5,8; p = 0,017; OШ = 3,4; 95\%-ный ДИ 1,2-9,5$); функция мочеиспускания b620 (при сравнении

Таблица. Частота нарушений функций организма у пациентов при разных моделях клинических ситуаций

Table. The frequency of functional disorders in patients considering different models of clinical situations

Домен МКФ	Всего n = 154		Модели							
			M ₁ n = 30		M ₂ n = 64		M ₃ n = 27		M ₄ n = 34	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
b110	63	40,9	3	10,0	20	31,7	23	85,2	17	50,0
b147	71	46,1	4	13,3	38	60,3	20	74,1	9	26,5
b134	47	24,0	8	26,7	17	27,0	7	25,9	9	26,5
b210	38	24,7	5	16,7	9	14,3	7	25,9	19	55,9
b230	39	25,3	10	33,3	7	11,1	6	22,2	16	47,1
b280	62	40,2	14	46,7	28	43,7	6	22,2	14	42,2
b410	31	20,1	5	16,7	4	6,3	1	3,7	21	61,7
b415	30	19,5	4	13,3	5	7,9	1	3,7	21	61,7
b430	97	63,0	22	73,7	44	69,8	15	55,5	16	47,1
b440	122	79,2	1	96,7	51	80,9	14	51,8	28	82,3
b510	38	24,6	1	3,3	10	15,8	22	81,5	5	14,7
b515	101	65,6	8	26,7	52	82,5	24	88,9	17	50,0
b550	78	50,6	26	86,7	27	42,8	14	51,8	15	44,1
b555	18	11,7	3	10,0	7	11,1	2	7,4	7	20,6
b610	41	26,6	15	50	9	14,3	10	37,0	6	17,6
b620	58	37,7	7	23,3	21	33,3	14	51,8	16	47,1
b765	35	22,7	6	20,0	12	19,0	16	59,2	1	2,9
b729	14	9,1	3	10,0	5	7,9	1	3,7	5	14,7
B849	100	64,9	10	33,3	56	84,1	27	100	16	29,4

Примечание: b110 – функция сознания; b147 – психомоторная функция; b134 – функция сна; b210 – зрения; b230 – слуха; b280 – ощущение боли; b410 – функция сердца; b415 – кровеносных сосудов; b430 – системы крови; b440 – функция дыхания; b510 – функция прием нутриентов; b515 – функция пищеварения; b550 – функция сохранения массы тела; b555 – эндокринная функция; b610 – функция мочеобразования; b620 – мочеиспускания; b765 – произвольные двигательные функции; b729 – функция костей и суставов; B849 – кожи

групп M_3 и M_1 ; $\chi^2 = 4,9$; $p = 0,027$; ОШ = 4,1; 95%-ный ДИ 1,3-12,8); произвольные двигательные функции b765 (при сравнении групп M_3 и M_1 ; $\chi^2 = 9,2$; $p = 0,003$; ОШ = 5,8; 95%-ный ДИ 1,8-18,9; при сравнении групп M_3 и M_2 ; $\chi^2 = 14,2$; $p = 0,0001$; ОШ = 6,2; 95%-ный ДИ 2,3-16,8).

Группа M_4 характеризовалась наибольшей распространенностью функциональных нарушений у пациентов, отличия выявлены по следующим доменам: функции сознания b110 (при сравнении с группой M_1 ; $\chi^2 = 11,9$; $p = 0,001$; ОШ = 9,0; 95%-ный ДИ 2,3-35,4); функции зрения b210 (при сравнении с группой M_1 ; $\chi^2 = 16,6$; $p = 0,0001$; ОШ = 7,6; 95%-ный ДИ 2,9-20,2; при сравнении с группой M_2 ; $\chi^2 = 8,85$; $p = 0,0001$; ОШ = 6,3; 95%-ный ДИ 1,9-20,5); функции слуха b230 (при сравнении с группой M_2 ; $\chi^2 = 8,85$; $p = 0,0001$; ОШ = 7,1; 95%-ный ДИ 2,5-20,0); функции кровеносных сосудов b415 (при сравнении с группой M_1 ; $\chi^2 = 15,0$; $p = 0,0001$; ОШ = 19,0; 95%-ный ДИ 6,0-59,9; при сравнении с группой M_2 ; $\chi^2 = 33,1$; $p = 0,0001$; ОШ = 18,7; 95%-ный ДИ 5,9-58,9); функции сердца b410 (при сравнении с группой M_1 ; $\chi^2 = 13,4$; $p = 0,0001$; ОШ = 8,1; 95%-ный ДИ 2,5-26,4; при сравнении с группой M_2 ; $\chi^2 = 36,0$; $p = 0,0001$; ОШ = 24,2; 95%-ный ДИ 7,1-82,6).

Отклонения в домене «сознание» b110 выявлены у 40,9% из 154 пациентов, включенных в исследование. Преимущественно это были нарушения 2-й степени в виде частичной дезориентированности (74,9% [62,6-83,7]), нарушения 3-й степени выявлены в 15,9% [8,8-26,8] случаев, а абсолютные нарушения сознания (4-й степени), проявляющиеся в виде сопора или комы, имели место в 9,5% [4,4-19,3] случаев (6 чел.) и были следствием остро прогрессирующего течения генерализованного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Психомоторные функции (b147) нарушены у 71 чел. (46,1% [38,4-54,0]), что преимущественно было следствием потребления пациентами инъекционных наркотиков. Выявленные отклонения классифицированы как 1-я степень в 10 случаях (14,0% [7,8-24,0]), 2-я степень – 5 чел. (6,8% [3,1-15,5]), 3-я степень – 65 чел. (91,5% [82,8-96,1]). Функция сна (b134) была нарушена у 47 пациентов (30,5% [23,8-38,2]), в подавляющем большинстве (37 чел.) это были отклонения 1-й и 2-й степени, нарушения 3-й степени выявлены у 4/47 чел. (8,5% [3,4-19,9]), все они из групп M_2 и M_3 . Нарушение функции сердца (b410) имело место у 20,1% [14,6-27,2] пациентов, сосудов – у 19,5% [14,0-36,5].

В домене «функции зрения» обнаружены отклонения у 38 чел. (24,7% [18,5-32,1]). Более чем в половине случаев это были нарушения 3-й степени (20/38 чел. – 52,6% [37,3-67,5]), и 73,7% [51,2-88,2] этих пациентов были в группе M_4 . Функции слуха (b230) нарушены у 39 чел. (25,3% [19,1-32,7]), преимущественно это были легкие отклонения в пределах 26-40 дБ, абсолютные нарушения слуха 4-й степени имели место в 4/39 случаях (10,3% [4,1-23,6]). Следует отметить, что диагностика функции слуха и

зрения в некоторых случаях была затруднена ввиду тяжелого общего состояния пациента.

В домене «ощущение боли» (b280) выявлены нарушения у 62 чел. (40,7% [32,8-48,2]). Однако распространенность ХБС среди обследуемой категории пациентов, вероятно, выше, поскольку неясен факт его наличия у лиц, которые находились в 3-й и 4-й степени нарушения функции сознания, ввиду этого самая низкая распространенность болевого синдрома зарегистрирована в группе M_3 (22,2% [10,6-40,8] пациентов). Существенных различий по распространенности ХБС в изучаемых группах не выявлено. Как видно из представленных на рис. 1 данных, ХБС у больных группы M_1 проявлялся преимущественно 1-й степенью 78,5% [52,4-92,4], выраженность боли 2-й степени встречалась у 3 (21,4% [7,6-47,6]) человек. В группе M_2 1-я степень встречалась менее чем в половине случаев болевого синдрома – 35,7% [20,7-54,2], а 2-, 3- и 4-ю степень имели 18 чел. (64,3% [45,8-79,3]) ($p = 0,029$; ОШ = 4,7; 95%-ный ДИ 4,5-18,1). Локализация ХБС в изучаемых группах была различной: в группе M_1 болевой синдром проявлялся со стороны грудной клетки у 12 чел. (85,7% [60,1-96,0]), в группе M_2 – у 11 чел. (39,2% [23,5-57,9]) ($\chi^2 = 8,1$; $p = 0,004$; ОШ = 9,2; 95%-ный ДИ 1,7-49,7). В остальных случаях имели место другие локализации: нижние конечности, голова, живот, позвоночник и крупные суставы, кожные покровы и слизистые.

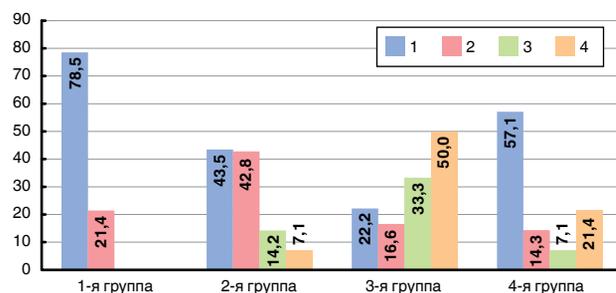


Рис. 1. Степени домена «ощущение боли» по ВАШ, %
Fig. 1. The degree of "pain sense" domain as per VAS, %

Выявлены значимые различия по распространенности нарушений в структуре печени между группами M_1 (11/36,7%) и M_2 (57/89,1%) ($\chi^2 = 27,3$; $p = 0,0001$; ОШ = 16,4; 95%-ный ДИ 5,3-50,4) и между группами M_1 (11/36,7%) и M_3 (25/92,6%) ($\chi^2 = 19,1$; $p = 0,0001$; ОШ = 21,6; 95%-ный ДИ 4,3-109,1). Это обусловлено большей пораженностью вирусным гепатитом С в группах M_2 и M_3 в связи с высокой долей потребителей инъекционных наркотиков. На рис. 2 представлена характеристика степени нарушения структуры печени в моделях клинических ситуаций. Абсолютные нарушения функции печени в 20,6% имелись в группе M_4 ввиду наличия цирроза печени класса С по Чайлд – Пью. Нарушения 3-й и 4-й категории встречались в группах пациентов M_2 и M_3 .

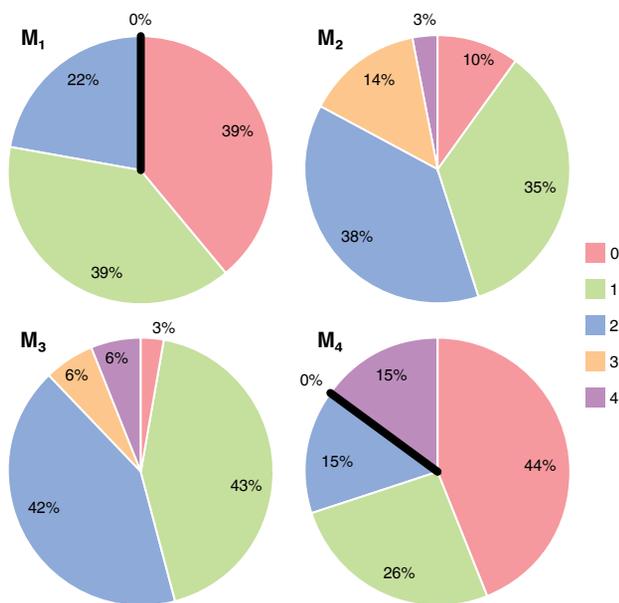


Рис. 2. Степени нарушения структуры печени при разных моделях клинических ситуаций. 0 – отсутствие нарушений; 1 – хронический гепатит минимальной активности; 2 – активный хронический гепатит; 3 – цирроз класса А-В по Чайлд – Пью; 4 – цирроз класса С по Чайлд – Пью / карцинома / билиарная обструкция

Fig. 2. The degree of liver structure impairment in different models of clinical situations.

0 – no disorder, 1 – chronic hepatitis of minimal activity; 2 – active chronic hepatitis; 3 – cirrhosis of the class A-B according to Child – Pugh score; 4 – class C cirrhosis/carcinoma/biliary obstruction according to Child – Pugh score

На рис. 3 приведены данные об ограничении жизнедеятельности в изучаемых группах. Поскольку при нарушениях 1-й степени шкалы ограничений

жизнедеятельности посторонняя помощь пациентам не требуется, хотя выполнение действия требует больше времени, чем обычно, на рис. 3 учитывались нарушения (начиная со 2-й степени), когда пациенту требовалось наблюдение или помощь медицинского персонала.

В целом зависимость от посторонней помощи была высокой и в некоторых доменах, таких как «мытьё», достигала 71,4% [63,8-77,8], а более чем в половине случаев имелись затруднения при восприятии устных сообщений в речи, ходьбе, осуществлении физиологических отправлений, одевании. Ограничения жизнедеятельности пациентов были наименьшими в группе М₁ (рис. 3). При сравнении с группой М₂ более выраженные отличия были в разделе мобильности – домене «ходьба» $\chi^2 = 7,2$; $p = 0,007$; ОШ = 3,5; 95%-ный ДИ 1,3-9,1), а в разделе самообслуживание – домен «мытьё» ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,012$; ОШ = 3,7; 95%-ный ДИ 1,4-9,5).

Сложными в вопросе ухода являются пациенты с нарушениями 4-й степени в домене b765 – произвольные двигательные функции. Среди 154 пациентов имели такие проявления 14 чел. (9,1% [5,5-14,7]), преимущественно в группе М₃ (11 чел. – 40,7% [24,5-59,3]). По 2 таких пациента было в группах М₂ и М₄, чаще как результат деменции ВИЧ-ассоциированной или старческой.

Самой сложной в отношении необходимости ухода явилась группа М₃, где по всем доменам более половины пациентов нуждались в посторонней помощи. Различия выявлены по всем доменам общения, мобильности и самообслуживания при сравнении с группами М₁ и М₂. При изучении ограничений жизнедеятельности пациентов группы М₄ выявлены различия с группой М₁ в разделе «общение» в доменах «восприятие устных сообщений»

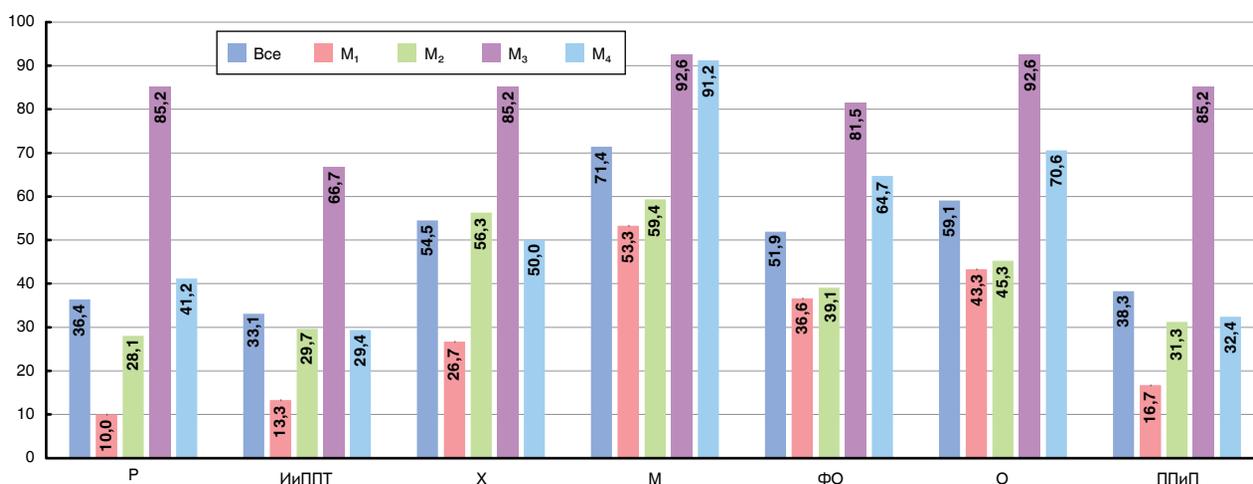


Рис. 3. Ограничения жизнедеятельности пациентов при разных моделях клинических ситуаций.

Примечание: Р – речь, ИиППТ – изменение и поддержание положения тела, Х – ходьба, М – мытьё, ФО – физиологические отправления, О – одевание, ППиП – прием пищи и питье

Fig. 3. Physical dysfunction of the patients considering different models of clinical situations

Note: P – speech, ИиППТ – changing and maintaining body position, Kh – walking, M – washing, FO – physiological functions, O – dressing, PPiP – eating and drinking

d310 ($\chi^2 = 6,1; p = 0,013; \text{ОШ} = 54,5; 95\%$ -ный ДИ 1,3-16,0), «речь» d330 ($\chi^2 = 7,9; p = 0,005; \text{ОШ} = 6,3; 95\%$ -ный ДИ 1,3-24,9); в разделе «мобильность» в домене «ходьба» d450 ($\chi^2 = 6,4; p = 0,012; \text{ОШ} = 3,7; 95\%$ -ный ДИ 1,4-9,5) и в разделе «самообслуживание» в доменах «мытье» db510 ($\chi^2 = 11,7; p = 0,001; \text{ОШ} = 8,0; 95\%$ -ный ДИ 2,6-36,1) и «одевание» d540 ($\chi^2 = 6,4; p = 0,012; \text{ОШ} = 3,7; 95\%$ -ный ДИ 1,4-9,5).

Таким образом, установлены различия в степени выраженности функциональных нарушений при различных моделях клинических ситуаций у пациентов фтизиатрического стационара: пациенты с осложненным туберкулезом без выраженного иммунодефицита; пациенты с остро прогрессирующим течением туберкулеза; пациенты со специфическим поражением центральной нервной системы и пациенты с туберкулезом и тяжелыми общесоматическими заболеваниями. Следовательно, при различных моделях клинических ситуаций различались особенности нужд пациентов в поддержании качества жизни.

Пациенты модели M_1 начинают диспансерное наблюдение у фтизиатра задолго до формирования функциональных нарушений, и важнейшими профилактическими мероприятиями являются комплексные действия по повышению приверженности к противотуберкулезной химиотерапии и достижению ее эффективности. На момент признания этиотропного лечения неэффективным пациент, как правило, сохраняет все признаки физического и социального функционирования. Весь этот период необходимы психосоциальное сопровождение, обучение пациента и членов его семьи гигиеническим навыкам, а также мониторинг функциональных нарушений. При появлении признаков нарушения функций органов, мобильности и самообслуживания больной должен быть представлен на врачебную комиссию для определения показаний к началу паллиативного сопровождения (согласно приказу Минздрава и Минтруда России от 31.05.2019 г. № 345н/372н) [9], а также решения вопроса об этиотропной терапии. Далее, в зависимости от показаний, пациенту требуются респираторная поддержка, купирование ХБС, нутритивная поддержка. При модели M_2 перечень мероприятий должен включать интенсивную противотуберкулезную, часто гепатотропную терапию, нутритивную поддержку, купирование ХБС, консультации специалистов и антиретровирусную терапию. При модели M_3 , которая являлась наиболее сложной в отношении распространенности и степени выраженности функционального дефицита, пациенты нуждаются в интенсивной терапии в условиях специализированной палаты как минимум до снятия явлений отека головного мозга, ведение пациента должно осуществляться с участием врача-невролога и инфекциониста. Необходимы активное

сестринское сопровождение с учетом выраженности функциональных нарушений самообслуживания, нутритивная поддержка, гепатотропная терапия, профилактика пролежней, а также планирование патронажа в амбулаторных условиях при сохранении ограничений мобильности пациента при выписке из стационара и работа с близким окружением по обеспечению ухода за пациентом при нарушениях самообслуживания.

При оказании медицинской помощи пациентам модели M_4 необходим междисциплинарный подход с участием, по показаниям, кардиолога, невролога, онколога или других специалистов. Пациенты нуждаются в нутритивной поддержке, профилактике пролежней, активном сестринском сопровождении с учетом выраженности нарушений самообслуживания, работе с близким окружением по обеспечению ухода за пациентом при нарушениях самообслуживания, обучению приемам поддержания двигательной активности. Важнейшей задачей является обучение маломобильного пациента и членов его семьи особенностям рационального ухода за больным и его реабилитации. Кроме того, необходимы планирование патронажа в амбулаторных условиях, продолжение консультативной поддержки семьи по организации ухода за маломобильным пациентом.

Результаты диагностики функционального дефицита пациентов, наряду с объективными и субъективными показателями физического здоровья, могут быть основой для расчета потребности во вспомогательных средствах ухода, обезболивающей и другой симптоматической терапии, а также алгоритмизации действий медицинского персонала в отношении ухода за пациентами с тяжелым течением заболевания во фтизиатрическом стационаре.

Заключение

Использование «Шкалы оценки функционального дефицита у больных туберкулезом» позволяет определить вид и степень выраженности нарушений функций организма, а также мобильность, способность к самообслуживанию и общению у пациентов с тяжелым течением заболевания. Предложено 4 модели клинических ситуаций для больных туберкулезом с тяжелым течением заболевания, степень выраженности функциональных нарушений у них является наименьшей при модели M_1 – хроническое течение туберкулеза, а наибольшей при M_3 – туберкулез с поражением ЦНС.

Использование предложенных моделей может стать основой для разработки дифференцированных схем ведения таких больных и осуществления ухода за ними в противотуберкулезном учреждении, расчета потребности во вспомогательных средствах ухода, обезболивающей и симптоматической терапии, а также алгоритмизации действий медицинского персонала.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Трофимова Т. Н. и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 9-25.
2. Богородская Е. М., Синицын С. В., Белиловский Е. М. и др. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-28.
3. Вёрткин А. Л., Скотников А. С. Коморбидность // Лечащий врач. – 2013. – № 8. – С. 78-83.
4. Викторова И. Б., Ханин А. Л., Зиминова В. Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 25-31.
5. Казимирова Н. Е., Артемьев А. М., Амирова З. Р. и др. Проблемы диагностики туберкулеза у пациентов с разной коморбидностью // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 61-62.
6. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности. Руководство по классификации состояний, относящихся к последствиям болезней и травм / РАМН, НИИ социал. гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н. А. Семашко; подгот. В. К. Овчарова и др. – М.: НИИСГЭИУЗ, 1994. – 100 с.
7. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Ситникова С. В. и др. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 гг. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106-110.
8. Паролина Л. Е., Морозова Т. И., Данилов А. Н. Отдельные аспекты выявления сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в Приволжском федеральном округе // Туб. и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С. 53-54.
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
10. Пьянзова Т. В., Лузина Н. В., Белоусова Н. С. и др. Оценка функциональных нарушений у пациентов фтизиатрического стационара: метод рекомендации для врачей. – Кемерово: Ин-фолио, 2018. – 31 с.
11. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
12. Kaplan M. H., Feinstein A. R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // J. Chron. Dis. – 1974. – Vol. 27. – P. 387-404.
13. Mahomed O. H., Asmall S. Development and implementation of an integrated chronic disease model in South Africa: Lessons in the management of change through improving the quality of clinical practice // Int. J. Integr. Care. – 2015. – Vol. 15. – P. e038.
14. Miller M. D., Towers A. Manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G) – Pittsburg, Pa: University of Pittsburgh, 1991. – 31 p.
15. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa // Afr. J. Prm. Health Care Fam. Med. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. e1-e6.

REFERENCES

1. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. Co-morbid and severe forms of HIV infection in Russia. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 9-25. (In Russ.)
2. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn S.V., Belilovsky E.M. et al. Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases notified in the city of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 17-28. (In Russ.)
3. Vyortkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Lechaschy Vrach*, 2013, no. 8, pp. 78-83. (In Russ.)
4. Viktorova I.B., Khanin A.L., Zimina V.N. Deaths in patients with HIV infection in a large TB institution in Kemerovo Region. *Journal Infektologii*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 25-31. (In Russ.)
5. Kazimirova N.E., Artemiev A.M., Amirova Z.R. et al. Problems of diagnostics of tuberculosis in patients with various co-morbidities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 61-62. (In Russ.)
6. *Mezhdunarodnaya nomenklatura narusheniy, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i sotsialnoy nedostatochnosti. Rukovodstvo po klassifikatsii sostoyaniy, odnosyashchikhsya k posledstviyam bolezney i travm*. [The international nomenclature of violations, disabilities and social insufficiency. Guidelines for classifying conditions related to the consequences of illness and injury]. RAMS, Semashko Research Institute of Social Hygiene, Economics and Health Management; dev. by V.K. Ovcharov et al. Moscow, NIISGEHIUZ Publ., 1994, 100 p.
7. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Sitnikova S.V. et al. Tuberculosis with concurrent HIV-infection in Omsk Region from 2008 to 2012. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 106-110. (In Russ.)
8. Parolina L.E., Morozova T.I., Danilov A.N. Certain aspects of TB/HIV co-infection detection in Privolzhsky Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 9, pp. 53-54. (In Russ.)
9. Edict no. 345n/372n of the Russian Ministry of Health and the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated 31.05.2019 On Approval of the Regulation on Organization of the Provision of Palliative Medical Care Including the Procedure for Interaction of Medical Organizations, Social Services Organizations and Public Associations, Other Non-Profit Organizations Implementing Health Care Activities. (In Russ.)
10. Pyanzova T.V., Luzina N.V., Belousova N.S. et al. *Otsenka funktsionalnykh narusheniy u patsientov ftiziatricheskogo stacionara: metod. rekomendatsii dlya vrachey*. [Assessment of functional impairment in patients at a TB hospital: doctors' guidelines]. Kemerovo, In-Folio Publ., 2018, 31 p.
11. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chron. Dis.*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373-383.
12. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J. Chron. Dis.*, 1974, vol. 27, pp. 387-404.
13. Mahomed O.H., Asmall S. Development and implementation of an integrated chronic disease model in South Africa: Lessons in the management of change through improving the quality of clinical practice. *Int. J. Integr. Care*, 2015, vol. 15, pp. e038.
14. Miller M.D., Towers A. Manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). Pittsburg, Pa, University of Pittsburgh, 1991, 31 p.
15. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa. *Afr. J. Prm. Health Care Fam. Med.*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. e1-e6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пьянзова Татьяна Владимировна

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А.
Тел.: 384-2-54-56-51
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Джангильдин Юрий Тангирович

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии.
127206, Москва, ул. Донская, д. 43.
Тел.: 8 (499) 236-22-04.

INFROMATION ABOUT AUTHORS:

Tatiana V. Pryanova

Kemerovo State Medical University,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor,
Head of Phthisiology Department.
22A, Voroshilova St., Kemerovo, 650029.
Phone: +7 384-2-54-56-51
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

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

Yury T. Dzhangildin

A.I. Yevdokimov State Medical Stomatological University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor of Psychiatry,
Narcology and Psychotherapy Department.
43, Donskaya St.,
Moscow, 127206.
Phone: +7 (499) 236-22-04.

Поступила 21.12.2019

Submitted as of 21.12.2019



Оценка взаимосвязей индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии*

Е. П. КАЛИНИНА¹, Б. И. ГЕЛЬЦЕР¹, А. А. ДЕЙ¹, Ю. К. ДЕНИСЕНКО², Т. П. НОВГОРОДЦЕВА²

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, РФ

²Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка взаимосвязей показателей оксидантно-антиоксидантной системы (ОАС) и силовых индикаторов дыхательных мышц (ДМ) у больных внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы. В стационаре обследовано 78 мужчин в возрасте 18-26 лет с нетяжелой (НВП) и тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП). Регистрировали показатели силы экспираторных (MEP, MRPD_{выд}) и инспираторных (MIP, MRPD_{вдл}, SNIP) ДМ на аппарате MicroRPM («CareFusion», Великобритания). Состояние ОАС оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА), общей антиоксидантной активности, супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО), восстановленного глутатиона. Обработка данных выполнялась методами кластерного и корреляционного анализа.

Результаты. Выделено 3 кластера больных ВП с характерными комбинациями индикаторов силы ДМ и ОАС. Первый из них был представлен НВП, второй НВП и ТВП, третий – ТВП. У лиц 1-го кластера преобладала дисфункция экспираторных ДМ, а во 2-м и 3-м – инспираторных. Установлены достоверные отрицательные корреляции МДА с показателями MEP, MRPD_{выд}, SNIP и MIP, а положительные связи – с ГПО, ГР, каталазой и СОД. У реконвалесцентов 1-го кластера сокращалась дисфункция экспираторных ДМ, а во 2-м и 3-м – экспираторных и инспираторных ДМ. Развитие дисфункции ДМ при ВП ассоциируется с дисбалансом ОАС и влиянием этих факторов на их сократительную активность.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дыхательные мышцы, оксидантно-антиоксидантная система

Для цитирования: Калинина Е. П., Гельцер Б. И., Дей А. А., Денисенко Ю. К., Новгородцева Т. П. Оценка взаимосвязей индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 45-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-45-51>

Evaluation of relationships between indicators of the oxidative-antioxidative system and force of respiratory muscles in the case of community-acquired pneumonia

E. P. KALININA¹, B. I. GELTSER¹, A. A. DEY¹, YU. K. DENISENKO², T. P. NOVGORODTSEVA²

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

²Vladivostok Branch of Far Eastern Research Center of Respiration Physiology and Pathology – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate relationships between the oxidative-antioxidative system (OAS) and the force indicators of respiratory muscles (RM) in patients with community-acquired pneumonia (CAP).

Subjects and methods. 78 men from 18 to 26 years old admitted to an in-patient unit with non-severe (NSCAP) and severe community-acquired pneumonia (SCAP) were examined. Force of expiratory (MEP, MRPD) and inspiratory (MIP, MRPD, SNIP) respiration muscles was registered by MicroRPM (CareFusion, UK). The state of OAS was assessed by the level of malondialdehyde (MDA), total antioxidative activity, superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GP), and reduced glutathione. Cluster and correlation analysis methods were used for data processing.

Results. CAP patients were divided into 3 clusters based on typical combinations of respiratory muscle force indicators and OAS. The first cluster included NSCAP, the second one included NSCAP and SCAP, and the third cluster included SCAP. In patients of the 1st cluster, the dysfunction of expiratory respiration muscles prevailed, while in patients of the 2nd and 3rd cluster, it was inspiratory respiration muscle dysfunction. Significant negative correlations of MDA with MEP, MRPD during expiration, SNIP, and MIP were found, as well as positive correlations with GP, GR, catalase, and SOD. In convalescents of the 1st cluster, dysfunction of expiratory respiration muscles was improving, and in the 2nd and 3rd clusters, the dysfunction of expiratory and inspiratory respiration muscles was going down. In CAP patients, respiratory muscle dysfunction is associated with imbalanced OAS and the effect of these factors on respiratory muscle contractive activity.

Key words: community-acquired pneumonia, respiratory muscles, oxidative-antioxidative system

For citations: Kalinina E.P., Geltser B.I., Dey A.A., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P. Evaluation of relationships between indicators of the oxidative-antioxidative system and force of respiratory muscles in the case of community-acquired pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 45-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-45-51>

Для корреспонденции:
Дей Александра Анатольевна
E-mail: phdmd@yandex.ru

Correspondence:
Aleksandra A. Dey
Email: phdmd@yandex.ru

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из самых актуальных проблем современной меди-

цины. Так, в 2017 г. в Российской Федерации заболеваемость ВП составила 412,3 на 100 тыс. население.

Материалы и методы

ния, а ее доля в структуре смертности от болезней органов дыхания – 41,6% [1, 14]. Именно поэтому продолжают исследования, направленные на уточнение отдельных звеньев патогенеза ВП, совершенствование программ ее диагностики и терапии. Одним из ведущих факторов патогенеза ВП является избыточная продукция активных форм кислорода (АФК), которая ассоциируется с бактериальной или вирусно-бактериальной агрессией и недостаточностью компенсаторного потенциала антиоксидантной защиты (АОЗ). Дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе относится к ключевым факторам развития оксидативного стресса (ОС), которому принадлежит важная роль в реализации молекулярно-клеточных механизмов патогенеза заболеваний органов дыхания [11]. Свободнорадикальные процессы относят к типовым общебиологическим защитным реакциям организма, которые в норме обеспечивают энергетический обмен, пролиферацию, дифференцировку клеток, экспрессию генов, иммунный и адаптивный ответы и т. д. Вместе с тем избыток АФК инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) с последующим повреждением клеточных мембран, разобщением окислительного фосфорилирования, формированием энергодефицита, нарушением ферментативной активности систем детоксикации [3, 18]. В ряде работ показано, что ОС является важнейшим компонентом эндогенной интоксикации – облигатного проявления ВП, оказывающего существенное влияние на ее клиническое течение [7]. Особая роль в патогенезе ВП принадлежит редокс-системе глутатиона, ферменты которой образуют тиоредоксин- и глутаредоксин-зависимые комплексы, поддерживающие внутриклеточный гомеостаз, противостоящий деструктивному воздействию факторов ОС [11]. Показано, что низкая внутриклеточная концентрация восстановленного глутатиона способствует дисбалансу между прооксидантами и антиоксидантами в легких, усугублению воспалительных реакций и развитию осложнений.

В патогенезе ВП важное значение принадлежит дисфункции дыхательных мышц (ДМ), формирование которой при данном заболевании определяется воздействием на мышечное сокращение как местных (альвеолярное воспаление), так и системных (эндогенная интоксикация) факторов [2, 10, 12]. Предполагается, что эти изменения обусловлены дестабилизацией клеточных мембран, снижением скорости проведения миопотенциалов, нарушением внутриклеточного транспорта ионов K^+ и Ca^{2+} , обеспечивающих мышечное сокращение [5, 8]. Вместе с тем в научной литературе недостаточно данных о влиянии свободнорадикальных процессов на функциональный статус ДМ при ВП, что представляет интерес для более детального исследования этой проблемы.

Цель исследования: оценить взаимосвязи показателей оксидантно-антиоксидантной системы и силовых индикаторов ДМ у больных ВП.

В исследование включено 78 мужчин в возрасте 18-26 лет, находившихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях 439-го Военного госпиталя МО РФ и 1477-го Военно-морского клинического госпиталя МО РФ по поводу ВП. Диагноз ВП во всех случаях устанавливали по результатам клинико-рентгенологических, микробиологических и лабораторных исследований с учетом рекомендаций Российского респираторного общества [14]. Нетяжелая ВП (НВП) диагностирована у 56 (72%) больных, тяжелая (ТВП) – у 22 (28%). Односторонняя субсегментарная воспалительная инфильтрация легочной ткани фиксировалась у больных с НВП, а для ТВП было характерным наличие полисегментарных, долевого или бидолевого инфильтратов в одном или обоих легких. Этиологическая структура ВП представлена *Streptococcus pneumoniae* – 57,4%, *Haemophilus influenzae* – 23,4%, *Mycoplasma pneumoniae* – 13,4%, *Chlamydothila pneumoniae* – 5,8%. Лечение больных проводилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, средние сроки госпитализации составили $14,80 \pm 0,67$ дня. Участники исследования подписали информированное согласие. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом школы биомедицины Дальневосточного федерального университета.

Интенсификацию процессов ПОЛ определяли по уровню конечного продукта – малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах. Общую антиоксидантную активность (АОА) оценивали по интегральному показателю в плазме крови [18]. Интенсивность первой линии АОЗ исследовали по активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Активность каталазы определяли по скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси [6], а СОД в эритроцитах – по способности подавлять реакцию восстановления нитросинего тетразолия. Состояние редокс-системы изучали по уровню восстановленного глутатиона (ГЛ), активности глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) в цельной крови [18].

Оценку силовых индикаторов ДМ осуществляли путем регистрации максимальных статических давлений на уровне полости рта и носа при «закрытых» дыхательных путях на аппарате MicroRPM («CareFusion», Великобритания) на 1-3-й день заболевания и перед выпиской из стационара. Определяли максимальное инспираторное (MIP – Maximum Inspiratory Pressure), максимальное экспираторное (MEP – Maximum Expiratory Pressure) и интраназальное (SNIP – Sniff Nasal Inspiratory Pressure) давление. MIP и SNIP характеризуют силу инспираторных, а MEP – экспираторных мышц. Тесная корреляция SNIP с уровнем трансдиафрагмального давления позволяет относить его к индикаторам функциональной активности диафрагмы. Макси-

Результаты

мальную скорость подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости (maximal rate of pressure development – MRPD_{выд} и MRPD_{вд}) оценивали с помощью дополнительного программного обеспечения PUMA («Micro Medical», Великобритания). Силу ДМ регистрировали в положении обследуемых сидя после 3-кратного выполнения дыхательных маневров с фиксацией максимального результата. Должные величины (ДВ) для МЕР, МІР, SNІР рассчитывали по ранее разработанной модели [16, 17]. Контрольную группу составили 45 здоровых мужчин того же возраста.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью описательных статистик (медиан – МЕ, их 95%-ных доверительных интервалов – ДИ), непараметрического теста Манна – Уитни и корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовали χ^2 -тест. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Кластеризацию индикаторов ПОЛ-АОЗ и ДМ проводили с использованием нейронных сетей Кохонена и К-средних [4, 5, 13]. Оценку валидности кластеризации осуществляли с помощью индекса Дэвиса – Болдина [15]. Обработку данных выполняли на языке R в среде R-studio v.10.153.

Кластеризацию индикаторов ПОЛ-АОЗ и силы ДМ проводили с учетом критериальных факторов, что позволило выделить 3 группы обследованных с характерными комбинациями изучаемых параметров. При этом индекс Дэвиса – Болдина был равен 0,88, что свидетельствует о приемлемой точности. В 1-й кластер вошли 36 (64,3%) пациентов с НВП. Их метаболический профиль отличался минимальными нарушениями оксидантно-антиоксидантного равновесия. Так, у пациентов этого кластера зафиксированы незначительное снижение ГЛ и умеренное повышение уровня ферментов редокс-системы ГЛ-ГПО и ГР при нормальных значениях СОД и каталазы (табл. 1). Соотношение анализируемых показателей указывало на адекватный ответ первой и второй линий АОЗ, обеспечивающей нейтрализацию АФК и продуктов ПОЛ, что подтверждалось нормальными значениями МДА в эритроцитах. Среди этих лиц абсолютные значения силовых индикаторов экспираторных ДМ были существенно ниже, чем у здоровых (МЕР – на 54,6%), а ограничение их инспираторной функции было менее заметным (МІР – на 17%, SNІР – на 7%) (табл. 2). В этих

Таблица 1. Оксидантно-антиоксидантный статус пациентов с ВП в различных кластерах (МЕ [95% ДИ])

Таблица 1. Оксидантно-антиоксидантный статус пациентов с ВП в различных кластерах (МЕ [95% ДИ])

Показатель	Контроль (n = 45)	Кластеры ВП			P
		1-й кластер (n = 36)	2-й кластер (n = 26)	3-й кластер (n = 16)	
		0	1	2	
МДА, мкмоль/1гНб	7 [6,9; 71,0]	7,3 [7,1; 7,6]	8,4 [8,1; 8,5]	9 [8,9; 9,2]	P ₀₋₁ = 0,37 P ₀₋₂ = 0,03 P ₀₋₃ = 0,017 P ₁₋₂ = 0,048 P ₁₋₃ = 0,009 P ₂₋₃ = 0,018
АОА, %	70,3 [68; 72,0]	68,6 [66,2; 70,1]	61,5 [60,0; 63,0]	59,4 [57,5; 61,8]	P ₀₋₁ = 0,67 P ₀₋₂ = 0,034 P ₀₋₃ = 0,007 P ₁₋₂ = 0,016 P ₁₋₃ = 0,016 P ₂₋₃ = 0,084
МДА/АОА, у.е.	0,14 [0,13; 0,16]	0,13 [0,11; 0,15]	0,11 [0,09; 0,12]	0,16 [0,15; 0,17]	P ₀₋₁ = 0,18 P ₀₋₂ = 0,036 P ₀₋₃ = 0,045 P ₁₋₂ = 0,034 P ₁₋₃ = 0,002 P ₂₋₃ = 0,002
ГЛ, моль/1гНб	6,7 [6,4; 7,1]	5,8 [5,6; 6,0]	5,6 [5,2; 6,2]	4,5 [4,2; 4,8]	P ₀₋₁ = 0,062 P ₀₋₂ = 0,01 P ₀₋₃ = 0,01 P ₁₋₂ = 0,058 P ₁₋₃ = 0,012 P ₂₋₃ = 0,023
ГПО, мкмоль ГЛ/1мгНб/час	128 [127; 133]	149 [142; 155]	134 [126; 140]	74 [71,5; 76]	P ₀₋₁ = 0,038 P ₀₋₂ = 0,056 P ₀₋₃ < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,017 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ < 0,0001
ГР, мкмоль НАДФ · Н/1гНб/мин	154,3 [15; 156]	164 [158; 169]	179 [172; 186]	171,3 [160; 181]	P ₀₋₁ = 0,03 P ₀₋₂ = 0,0014 P ₀₋₃ = 0,011 P ₁₋₂ = 0,008 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ = 0,037

Таблица 1. Окончание

Table 1. Ending

Показатель	Контроль (n = 45)	Кластеры ВП			P
		1-й кластер (n = 36)	2-й кластер (n = 26)	3-й кластер (n = 16)	
	0	1	2	3	
Каталаза, %	80 [75; 84]	77 [73; 81]	61 [59; 63]	51,2 [48,6; 54]	P ₀₋₁ = 0,076 P ₀₋₂ = 0,0014 P ₀₋₃ < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,004 P ₁₋₃ = 0,0002 P ₂₋₃ = 0,018
СОД, %	54 [51; 58]	57,3 [56; 59]	65,3 [63; 67]	78,3 [77; 80]	P ₀₋₁ = 0,083 P ₀₋₂ = 0,08 P ₀₋₃ = 0,0016 P ₁₋₃ = 0,0007 P ₂₋₃ = 0,004

Примечание: P – показатель различий между колонками (0, 1, 2, 3)

Таблица 2. Показатели силы ДМ у больных ВП в различных кластерах (ME, [95% ДИ])

Table 2. Respiratory muscles force of CAP patients belonging to different clusters (ME (95% CI))

Показатели силы ДМ	Контроль (n = 45)	Кластеры			P
		1-й кластер (n = 36)	2-й кластер (n = 26)	3-й кластер (n = 16)	
	0	1	2	3	
MEP, см вод. ст.	133 [128; 140]	86 [82; 88] 102 [98; 106]*	78 [70; 82] 98 [96; 100]*	64 [61; 67] 76 [73; 78]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,058 P ₁₋₃ < 0,0001 P ₂₋₃ = 0,0014
MEP, % от должного	102 [96; 108]	78 [74; 80] 94 [92; 98]*	74 [72; 76] 88 [83; 90]*	68 [65; 72] 74 [70; 78]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,26 P ₁₋₃ = 0,024 P ₂₋₃ = 0,042
MIP, см вод. ст.	96 [92; 98]	82 [74; 82] 92 [88; 94]	76 [72; 78] 78 [76; 80]*	55 [61; 69] 68 [64; 70]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,046 P ₁₋₃ = 0,001 P ₂₋₃ = 0,023
MIP, % от должного	94 [96; 104]	88 [83; 90] 90 [87; 96]	74 [72; 75] 85 [81; 87]*	58 [56; 62] 75 [72; 80]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ = 0,03 P ₁₋₃ < 0,002 P ₂₋₃ = 0,025
SNIP, см вод. ст.	94 [90; 96]	88 [84; 90] 92 [89; 94]	70 [67; 72] 90 [82; 94]*	62 [57; 65] 73 [71; 75]*	P ₀₋₁ = 0,068 P ₀₋₃ < 0,0001; P ₁₋₃ < 0,0001; P ₂₋₃ = 0,025
SNIP, % от должного	96 [94; 98]	94 [90; 96] 94 [92; 96]	75 [72; 77] 93 [79; 85]*	65 [62; 68] 75 [73; 80]*	P ₀₋₁ = 0,056 P ₀₋₃ = 0,0001 P ₁₋₂ < 0,0012 P ₂₋₃ = 0,0034
MRPD _{вд} , см вод. ст./с	462 [440; 476]	358 [346; 360] 459 [450; 470]	238 [231; 242] 346 [339; 350]*	212 [208; 219] 320 [311; 325]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,038
MRPD _{выд} , см вод. ст./с	664 [650; 670]	496 [420; 500] 510 [500; 515]*	254 [248; 257] 363 [358; 370]*	228 [217; 232] 315 [308; 319]*	P _{0-1,2,3} < 0,0001 P ₁₋₂ < 0,0001 P ₂₋₃ = 0,034

Примечание: обычный шрифт – показатели у больных в разгар ВП, жирный шрифт – у реконвалесцентов; * – обозначены данные, имеющие статистически значимые различия с контролем (колонка 0), P – показатель различий между колонками (0, 1, 2, 3)

случаях соотношение фактически измеренных и ДВ составляли для MEP 78%, а для MIP и SNIP – 88%, что свидетельствовало о преимущественно экспираторном варианте дисфункции ДМ.

Составили 2-й кластер 26 пациентов, у 6 (23%) из которых диагностирована ТВП и у 20 (77%) – НВП. Метаболический статус этих больных характеризовался дискоординацией окислительно-вос-

становительных реакций, что иллюстрировалось увеличением концентрации МДА на 20% и снижением уровня АОА на 14%. Нарушение окислительно-антиоксидантного равновесия подтверждалось и достоверным сокращением отношения МДА/АОА. Анализ состояния ферментативного звена АОЗ указывал на ограничение его активности за счет снижения концентрации в цельной крови восстановлен-

ного ГЛ и каталазы (на 20 и 31% соответственно). При этом увеличение по отношению к контролю уровня ГР на 16% и СОД на 21% не обеспечивало адекватного противодействия ферментативных систем интенсификации прооксидантных процессов. Анализ функциональной активности ДМ у больных 2-го кластера показал, что индикатор МЕР не отличался от его уровня в 1-м кластере, а значения МІР и SNIP были значимо ниже, что указывало на нарастающее ограничение инспираторной функции ДМ. Эти данные свидетельствуют также, что усиление процессов ПОЛ, инициированных альвеолярным воспалением, способствует расширению спектра патофизиологических эффектов за счет вовлечения в патологический контур дополнительных групп ДМ. Необходимо также отметить, что у больных ТВП и НВП, вошедших во 2-й кластер, несмотря на различный объем воспаления легочной ткани, силовые характеристики ДМ существенно между собой не различались, что косвенно указывает на важную роль в развитии их дисфункции внелегочных причин, связанных с нарушением прооксидантного и антиоксидантного гомеостаза. Фактически измеренные величины МЕР, МІР и SNIP у больных 2-го кластера составляли 74-75% от должных, а относительно равномерное снижение силы ДМ различной функциональной принадлежности свидетельствовало о развитии смешанного инспираторно-экспираторного варианта дисфункции.

В 3-й кластер вошли 16 (72,7%) пациентов с ТВП, оксидантно-антиоксидантный статус которых характеризовался наиболее значительным дисбалансом, о чем свидетельствовало существенное возрастание уровня МДА (на 29%) на фоне снижения АОА (на 18%) и каталазы (на 59%). Угнетение редокс-системы ГЛ иллюстрировалось сокращением в крови концентрации восстановленного ГЛ (на 48%) и резким снижением ГПО (в 1,7 раза по сравнению с контролем). Вместе с тем компенсаторное увеличение содержания ГР (на 11%) и СОД (на 45%) не обеспечивало восстановления оксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Как известно, дефицит ферментов глутатионового звена способствует повреждению клеточных мембран и макромолекул – белков, липидов, ДНК и может детерминировать развитие внелегочных проявлений альвеолярного воспаления, в том числе за счет повреждения миофибрилл скелетной мускулатуры [11].

Исследование функционального состояния ДМ у больных 3-го кластера показало, что при нарастании тяжести ВП и дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе степень отклонения их силовых индикаторов от уровня здоровых лиц существенно увеличивается и достигает максимального уровня. В этих случаях показатели МЕР и MRPD_{вд} по отношению к контролю снижались в 2 раза, SNIP – в 1,5, а МІР – в 1,75 раза, что указывало на формирование выраженной дисфункции ДМ экспираторно-инспираторного типа. Это подтверждалось результатами

сопоставления абсолютных значений силовых индикаторов с их ДВ, которые находились в диапазоне 58-68%. Полученные результаты демонстрировали, что при ТВП более заметно ограничивается сила инспираторных ДМ со значительным ухудшением функциональной активности диафрагмы.

Анализ парных корреляций показал, что в разгар заболевания между индикаторами силы ДМ и некоторыми показателями оксидантно-антиоксидантного статуса имеются разнонаправленные взаимосвязи различной интенсивности. Так, зарегистрированы отрицательные корреляции средней силы МДА с МЕР ($r = -0,56; p = 0,017$), МДА с MRPD_{вд} ($r = -0,53; p = 0,027$), МДА с SNIP ($r = -0,61; p = 0,0011$) и МДА с МІР ($r = -0,58; p = 0,0056$). Прямые корреляционные связи имели место между показателями МІР с ГПО ($r = 0,76; p = 0,022$), SNIP с каталазой ($r = 0,65; p = 0,037$), СОД и SNIP ($r = 0,51; p = 0,011$), ГР и МЕР ($r = 0,48; p = 0,013$). Полученные данные указывают на неоднородность влияния отдельных про- и антиоксидантных факторов на функциональный статус ДМ и подтверждают их роль в развитии дисфункции ДМ.

У реконвалесцентов 1-го кластера наблюдалась тенденция к восстановлению силовых индикаторов до уровня здоровых лиц. При этом контрольных значений достигали только показатели МІР, SNIP и MRPD_{вд}, а МЕР и MRPD_{вд} значимо отличались от них, что указывало на сохраняющиеся признаки изолированной дисфункции экспираторных ДМ. У реконвалесцентов 2-го кластера уровню здоровых лиц соответствовал только показатель SNIP, а остальные силовые индикаторы значимо уступали им, что свидетельствовало о восстановлении функциональной активности только главного инспиратора-диафрагмы и сохраняющейся дисфункции вспомогательных инспираторных и экспираторных ДМ. У реконвалесцентов 3-го кластера медианы всех показателей силы ДМ были минимальными по сравнению с другими кластерами.

Заключение

Результаты исследования позволяют выделить патофизиологические детерминанты, объединяющие изменения в оксидантно-антиоксидантной системе и функциональном статусе ДМ при ВП. Это дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, характеризующийся гиперпродукцией липопероксидов и гипофункцией первой и второй линий АОЗ. Дефицит ключевого внутриклеточного антиоксиданта – ГЛ, способствует усилению ОС, который становится решающим фактором в реализации молекулярно-клеточных механизмов альвеолярного воспаления и дисфункции ДМ. Критерии тяжести ВП в большинстве случаев соответствовали выраженности изменений в про- и антиоксидантной системе. Вместе с тем неоднородность прооксидантных процессов среди больных с НВП, вошедших в 1-й и 2-й кла-

стеры, может быть обусловлен индивидуально-типологическими особенностями организма, в том числе генетическими [9]. Важную роль отдельных компонентов ПОЛ-АОЗ (МДА, ГПО, ГР, каталаза, СОД) в развитии дисфункции экспираторных и инспираторных ДМ подтверждали результаты корреляционного анализа. Наличие тесных взаимосвязей между про- и антиоксидантами, с одной

стороны, индикаторами силы ДМ – с другой, дополняет представления о системной реакции организма на легочное воспаление, одним из маркеров которой является дисфункция ДМ.

Сохраняющиеся признаки дисфункции ДМ у большинства реконвалесцентов свидетельствуют о патофизиологических последствиях воздействия на мышечную ткань факторов ОС в разгар заболевания.

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.
The work was carried out with partial financial support of the RFBR in the framework of scientific project No. 18-29-03131.

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. Биличенко Т. Н., Чучалин А. Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 22-26.
2. Гельдер Б. И., Курпатов И. Г., Дей А. А., Кожанов А. Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 93-100.
3. Демидчик Л. А., Муравлева Л. Е., Молотова-Лучанский В. Б., Бакирова Р. Е., Ключев Д. А., Колесникова Е. А. Характеристика окислительно-метаболизма эритроцитов больных внебольничной пневмоний // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2016. – Т. 1, № 3-2 (109). – С. 26-28.
4. Круг П. Г. Нейронные сети и нейрокомпьютеры: Уч. пособие по курсу «Микропроцессоры». – М.: Издательство МЭИ, 2002. – 176 с.
5. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Крутовых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
6. Новгородцева Т. П., Эндакова Э. А., Янькова В. И. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. – 80 с.
7. Новоженев В. Г. Антиоксидантная терапия в практике пульмонолога // *Врач*. – 2005. – № 10. – С. 31-34.
8. Сегизбаева М. О., Александрова Н. П. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей // *Физиол. человека*. – 2014. – Т. 40, № 6. – С. 683-689.
9. Смелая Т. В., Кузовлев А., Мороз В. В., Голубев А. М., Белопольская О. Б., Сальникова Л. Е. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома // *Общая реаниматология*. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 24-38.
10. Сомов Д. А., Макарова М. Р., Макарова И. Н. Значение мышечного дисбаланса для разработки лечебной гимнастики у больных пневмонией // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2015. – Т. 92, № 3. – С. 7-10.
11. Соодаева С. К., Климанов И. А., Никитина Л. Ю. Нитрозативный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания // *Пульмонология*. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 262-273.
12. Тетевнев Ф. Ф., Агеева Т. С., Даниленко В. Ю., Дубаков А. В. Пиковая скорость выдоха и бронхиальное сопротивление у пациентов с внебольничной пневмонией // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2005. – Т. 58, № 8. – С. 43-45.
13. Флах П. Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных. – М.: ДМК Пресс, 2015. – 400 с.
14. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А., Рачина С. А., Фесенко О. В. Клинические рекомендации по

REFERENCES

1. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2018, vol. 90, no. 1, pp. 22-26. (In Russ.)
2. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Dey A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscle dysfunction and respiratory diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2019, vol. 91, no. 3, pp. 93-100. (In Russ.)
3. Demidchik L.A., Muravleva L.E., Molotova-Luchanskiy V.B., Bakirova R.E., Klyuev D.A., Kolesnikova E.A. Characteristics of oxidative metabolism of red blood cells of patients with community acquired pneumonia. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2016, vol. 1, no. 3-2 (109), pp. 26-28. (In Russ.)
4. Krug P.G. *Neyronnye seti i neyrokompyutery: Uch. posobie po kursu Mikroprotsessory*. [Neural networks and neural computers: a handbook for microprocessors training course]. Moscow, Izdatelstvo MEI Publ., 2002, 176 p.
5. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. *Okislitelny stress. Prooksidanty i antioksidanty*. [Oxidative stress. prooxidants and antioxidants]. Moscow, Firma Slovo Publ., 2006, 556 p.
6. Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yankova V.I. *Rukovodstvo po metodam issledovaniya parametrov sistemy perekisnoe okislenie lipidov – antioksidantnaya zashhita v biologicheskikh zhidkostyakh*. [A guide for tests of the system of lipid peroxide oxidation - antioxidant protection in biological fluids]. Vladivostok, Izd-vo Dalnevost. Un-ta Publ., 2003, 80 p.
7. Novozhenov V.G. Antioxidant therapy in the practice of a pulmonologist. *Vrach*, 2005, no. 10, pp. 31-34. (In Russ.)
8. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. Assessment the resistance of different groups of inspiratory muscles to fatigue during physical exertion against the background of simulated obstruction of the airways. *Physiol. Cheloveka*, 2014, vol. 40, no. 6, pp. 683-689. (In Russ.)
9. Smelaya T.V., Kuzovlev A., Moroz V.V., Golubev A.M., Belopolskaya O.B., Salnikova L.E. Molecular genetic factors of nosocomial pneumonia and acute respiratory distress-syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 24-38. (In Russ.)
10. Somov D.A., Makarova M.R., Makarova I.N. The importance of muscle imbalance during development of therapeutic physical exercises for patients with pneumonia. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoy Fizicheskoy Kultury*, 2015, vol. 92, no. 3, pp. 7-10. (In Russ.)
11. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. Nitrosative and oxidative stress in case of respiratory diseases. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 2, pp. 262-273. (In Russ.)
12. Tetenev F.F., Ageeva T.S., Danilenko V.Yu., Dubakov A.V. Peak exhalation rate and bronchial resistance in patients with community acquired pneumonia. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk)*, 2005, vol. 58, no. 8, pp. 43-45. (In Russ.)
13. Flakh P. *Mashinnoe obucheniye. Nauka i iskusstvo postroyeniya algoritmov, kotorye izvlekayut znaniya iz dannyykh*. [Computer-aided training. The art of building algorithms, extracting knowledge from data]. Moscow, DMK PRESS Publ., 2015, 400 p.
14. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazhelyu vnebolnichnoy pnevmonii u vzroslykh*. [Clinical recommendations for diagnostics, treatment and prevention

- диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология. - 2014. - № 4. - С. 13-48.
15. Davies D. L., Bouldin D. W. A cluster separation measure // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. - 1979. - Vol. 1, № 2 - P. 224-227.
16. Gadhavi B. P., Solanki J. D., Mehta H. B. et al. Effect of physical activity and parameters of body stature and body composition on respiratory muscle strength in healthy young males: An observational study // Int. J. Clin. Exp. Physiol. - 2017. Vol. 4, № 2. - P. 87-91.
17. Kabitz H. J., Walterspacher S., Mellies U. et al. Recommendations for respiratory muscle testing // Pneumologie. - 2014. - Vol. 68, № 5. - P. 307-314.
18. Novgorodtseva T. P., Denisenko Yu. K., Zhukova N. V., Antonyuk M. V., Knyshova V. V., Gvozdenko T. A. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases // Lipids in Health and Disease. - 2013. - № 12. - P. 117.
- of severe community-acquired pneumonia in adults]. *Pulmonologiya*, 2014, no. 4, pp. 13-48. (In Russ.)
15. Davies D.L., Bouldin D.W. A cluster separation measure. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1979, vol. 1, no. 2, pp. 224-227.
16. Gadhavi B.P., Solanki J.D., Mehta H.B. et al. Effect of physical activity and parameters of body stature and body composition on respiratory muscle strength in healthy young males: An observational study. *Int. J. Clin. Exp. Physiol.*, 2017, vol. 4, no. 2, pp. 87-91.
17. Kabitz H.J., Walterspacher S., Mellies U. et al. Recommendations for respiratory muscle testing. *Pneumologie*, 2014, vol. 68, no. 5, pp. 307-314.
18. Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Gvozdenko T.A. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases. *Lipids in Health and Disease*, 2013, no. 12, pp. 117.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,
690091, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8.
Тел.: +7 (423) 245-17-83.

Калинина Елена Петровна

доктор медицинских наук, профессор департамента
фундаментальной медицины Школы биомедицины.
E-mail: kalinina72@yandex.ru

Гельцер Борис Израилевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, директор департамента клинической медицины
Школы биомедицины.
E-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Дей Александра Анатольевна

аспирант департамента клинической медицины Школы
биомедицины.
E-mail: phdmd@yandex.ru

Владивостокский филиал Дальневосточного
научного центра физиологии и патологии дыхания –
Научно-исследовательский институт медицинской
климатологии и восстановительного лечения,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 73Г.
Тел.: +7 (423) 278-82-02.

Денисенко Юлия Константиновна

доктор биологических наук,
заведующая лабораторией биомедицинских исследований.
E-mail: karaman@inbox.ru

Новгородцева Татьяна Павловна

доктор биологических наук, профессор,
заместитель директора по НИР, главный научный
сотрудник лаборатории биомедицинских исследований.
Тел.: +7 (423) 278-82-02.
E-mail: nauka@niivl.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Far Eastern Federal University,
Russian Ministry of Education and Science,
8, Sukhanova St., Vladivostok, 690091
Phone: +7 (423) 245-17-83.

Elena P. Kalinina

Doctor of Medical Sciences, Professor
of Clinical Medicine Department of School of Biomedicine.
Email: kalinina72@yandex.ru

Boris I. Geltser

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of RAS, Director of Clinical Medicine Department of School
of Biomedicine.
Email: Boris.Geltser@vvsu.ru

Aleksandra A. Dey

Post-Graduate Student of Clinical Medicine Department
of School of Biomedicine.
Email: phdmd@yandex.ru

Vladivostok Branch of Far Eastern Research Center
of Respiration Physiology and Pathology –
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation,
73G, Russkaya St.,
Vladivostok, 690105.
Phone: +7 (423) 278-82-02.

Yulia K. Denisenko

Doctor of Biological Sciences,
Head of Biomedical Research Laboratory.
Email: karaman@inbox.ru

Tatiana P. Novgorodtseva

Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director
for Research, Chief Researcher of Biomedical Research
Laboratory.
Phone: +7 (423) 278-82-02.
Email: nauka@niivl.ru



Случай туберкулеза в период транзиторного иммунодефицита, связанного с ВИЧ-инфекцией

О. П. ФРОЛОВА^{1,2}, С. Г. ЖИЛЕНКОВ³, О. В. БУТЫЛЬЧЕНКО¹, И. И. МАРТЕЛЬ¹, О. Н. ОТС¹, Л. П. СЕВЕРОВА¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

²Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

³Мытищинская противотуберкулезная больница Московской области, РФ

РЕЗЮМЕ

Приведено клиническое наблюдение пациента с туберкулезом, развившимся в период транзиторного иммунодефицита ВИЧ-инфекции (2В стадия ВИЧ-инфекции). Основным проявлением туберкулеза был шейный лимфаденит, по поводу которого пришлось провести несколько операций, лучевые методы установили наличие увеличенных лимфатических узлов корня легкого, забрюшинных и паховых групп. На основании наличия туберкулеза пациенту установили позднюю, 4В стадию ВИЧ-инфекции и через 9 дней присоединили АРВТ. Обсуждается вопрос, следует ли рассматривать туберкулез как однозначный критерий последней стадии ВИЧ-инфекции независимо от состояния показателей иммунитета и длительности течения ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, лимфаденит, диагностика, лечение

Для цитирования: Фролова О. П., Жиленков С. Г., Бутыльченко О. В., Мартель И. И., Отс О. Н., Северова Л. П. Случай туберкулеза в период транзиторного иммунодефицита, связанного с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 52-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-52-56>

A case of tuberculosis during a period of transient immunodeficiency associated with HIV infection

O. P. FROLOVA^{1,2}, S. G. ZHILENKOV³, O. V. BUTYLCHENKO¹, I. I. MARTEL¹, O. N. OTS¹, L. P. SEVEROVA¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Mytishi TB Hospital of Moscow Region, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a patient with tuberculosis that developed during the period of transient immunodeficiency of HIV infection (stage 2B of HIV infection). The main manifestation of tuberculosis was cervical lymphadenitis, for which several operations had to be performed; enlarged lymph nodes of the lung root, retroperitoneal and inguinal groups were visualized by X-ray. Based on the presence of tuberculosis, the patient was diagnosed with an advanced, 4B stage of HIV infection and, after 9 days, ART was started.

The article speculates on whether tuberculosis should be considered as an unambiguous criterion for the last stage of HIV infection regardless of immunity indicators and duration of the course of HIV infection.

Key words: HIV infection, tuberculosis, lymphadenitis, diagnosis, treatment

For citations: Frolova O.P., Zhilenkov S.G., Butylchenko O.V., Martel I.I., Ots O.N., Severova L.P. A case of tuberculosis during a period of transient immunodeficiency associated with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 52-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-52-56>

Для корреспонденции:
Фролова Ольга Петровна
E-mail: opfrolova@yandex.ru

Correspondence:
Olga P. Frolova
Email: opfrolova@yandex.ru

В Международной статистической классификации болезней (МКБ-10, шифр В23.0), а также в клинических классификациях ВИЧ-инфекции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю за заболеваниями США (CDC) (1993) выделяется стадия острой инфекции. В российской классификации ВИЧ-инфекции также выделяется стадия острой инфекции, при этом отмечается возможность острой инфекции с вторичными заболеваниями (2В).

Острое течение регистрируется у 50-90% заразившихся ВИЧ, при этом в 99,5% случаев оно развивается через 1-3 мес. после заражения [1]. К острому течению приводит транзиторный иммунодефицит

различной степени выраженности, который в свою очередь в 15% случаев становится причиной развития вторичных заболеваний. Очевидно, у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза, транзиторный иммунодефицит может приводить к заболеванию туберкулезом. Таким образом, туберкулез нельзя рассматривать как однозначный критерий поздних стадий ВИЧ-инфекции.

В то же время в клинических классификациях ВИЧ-инфекции ВОЗ и CDC туберкулез рекомендуется рассматривать как однозначный критерий последней стадии ВИЧ-инфекции независимо от состояния показателей иммунитета и длительности течения ВИЧ-инфекции [3, 4].

С целью обсуждения оправданности рекомендаций во всех случаях рассматривать туберкулез как однозначный показатель поздних стадий ВИЧ-инфекции приводим клиническое наблюдение пациента с генерализованным туберкулезом, развившимся в период транзиторного иммунодефицита ВИЧ-инфекции.

Пациент Р. (34 года), слесарь по профессии. В августе 2017 г. обнаружил на шее несколько слабо болезненных уплотнений размером 1-2 см. Обратился за медицинской помощью по месту жительства. При лабораторном обследовании выявлена ВИЧ-инфекция. От дальнейшего обследования и лечения пациент отказался.

Самостоятельное лечение лимфаденита было безуспешным. В конце января 2018 г., когда температура тела поднялась до 40°С, усилилась боль в увеличенных лимфатических узлах шейной и подмышечной областей, пациент был вынужден обратиться за медицинской помощью.

В связи с острым лимфаденитом 7.02.2018 г. пациент госпитализирован в ЦРБ по месту жительства. При поступлении общее состояние было относительно удовлетворительным. В общем анализе крови от 5.02.2018 г.: гемоглобин – 130 г/л, эритроциты – $4,33 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 450×10^9 /л, лейкоциты – $15,0 \times 10^9$ /л, СОЭ – 15 мм/ч. Уровень CD4-лимфоцитов от 27.02.2018 г. составил 496 кл/мкл, вирусная нагрузка (ВН) – 737 227 коп/мл.

12.02.2018 г. проведена операция: удаление лимфатического узла на правой стороне шеи. При гистологическом исследовании материала, полученного при операции, выявлены признаки туберкулеза. В связи с этим 06.03.2018 г. пациент переведен в специализированный противотуберкулезный стационар, а материал, полученный при операции, пересмотрен патологоанатомом противотуберкулезного учреждения. Описание препарата «фрагменты увеличенного лимфатического узла, капсула местами утолщена за счет фиброза. Фолликулярная структура лимфатического узла стерта. Субтотально замещающие ткань лимфатического узла множественные очаги некроза, разной формы и размеров, местами со слабо выраженной мелкоочаговой лейкоцитарной инфильтрацией, с мелкими скоплениями разрушенных лейкоцитов. По краю некроза очень скудная эпителиодно-клеточная реакция, единичные очень мелкие нечеткие макрофагально-эпителиоидные формирующиеся гранулемы. Признаков инкапсуляции очагов некроза нет, что подтверждено окраской по ван Гизону. При окраске по Цилю – Нильсену в некрозе выявлены кислотоустойчивые микобактерии». Заключение. Субтотальный туберкулезный казеозный лимфаденит, фаза прогрессирования.

Из анамнеза жизни известно, что в 2011 г., после тупой травмы живота, была проведена спленэктомия. В 2014 г. выявлен гепатит С. После этого

пациент был неоднократно обследован на ВИЧ при поступлении в стационары, результаты были отрицательными, включая сентябрь 2016 г., когда пациент находился в инфекционном стационаре в связи с отравлением. Учитывая, что первый положительный анализ на ВИЧ получен в августе 2017 г., а также принимая во внимание длительность стадии инкубации, по-видимому, заражение произошло в период с лета 2016 г. до начала лета 2017 г. Увеличенные лимфатические узлы на шее были замечены пациентом в августе 2017 г.

При поступлении 6.03.2018 г. в противотуберкулезный стационар общее состояние относительно удовлетворительное, температура тела 37,5°С. Кожные покровы обычной окраски, язык и миндалины покрыты белым налетом, легко снимаемым шпателем. Шея деформирована с обеих сторон за счет конгломератов лимфатических узлов размером 4 × 6 см, болезненных при движении пациента. Частота дыхательных движений – 16 в 1 мин, пульс – 92 в 1 мин, ритмичный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление – 100/85 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см.

При рентгенологическом исследовании (07.03.2018 г.) корни легких расширены, неструктурны, прозрачность легочных полей сохранена, легочный рисунок усилен. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

При фибробронхоскопии (12.03.2018 г.) патологии не выявлено, в полученном бронхиальном смыве методом полимеразной цепной реакции обнаружены ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ). Позднее пришли результаты посева мокроты на жидкие и плотные питательные среды – получен рост МБТ, чувствительных к противотуберкулезным препаратам. Кроме того, 13.03.2018 г. получен рост грибов *Candida* в соскобе со слизистой ротовой полости.

При ультразвуковом исследовании 13.03.2018 г. обнаружены увеличенные до 23-25 мм забрюшинные и паховые лимфатические узлы без признаков абсцедирования.

Противотуберкулезную терапию при поступлении в стационар пациенту назначили сразу (07.03.2018 г.: рифабутин – 0,45 г, изониазид – 5,0 г, пиразинамид – 1,5 г, этамбутол – 1,2 г). На основании наличия туберкулеза пациенту установили позднюю, 4В стадию ВИЧ-инфекции и через 9 дней присоединили антиретровирусную терапию (АРВТ) (тенофовир, лимивудин, МНН). Хотя анамнез и полученные 05.04.2018 г. показатели состояния иммунитета и ВН не свидетельствовали в пользу поздней стадии ВИЧ-инфекции у пациента.

На фоне прогрессирования клинических проявлений заболевания менее чем через месяц после начала лечения туберкулеза и через 3 нед. после подключения АРВТ уровень CD4-лимфоцитов составил 1 253 кл/мкл (30,80%), CD8 – 2 124 кл/мкл (45,13%), CD4/CD8 – 0,59. ВН снизилась до 150 коп/мл.

На фоне проводимой терапии в течение первого месяца состояние пациента было крайне нестабильным. Температура тела на протяжении дня могла колебаться между 39,5 и 35°C. В крови от 07.03.2018 г.: гемоглобин – 105 г/л, эритроциты – $3,69 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 501×10^9 /л, лейкоциты – $25,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 55 мм/ч, а от 18.04.2018 г.: гемоглобин – 92 г/л, эритроциты – $2,98 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 488×10^9 /л, лейкоциты – $9,5 \times 10^9$ /л, СОЭ – 42 мм/ч. Прогрессировал лимфаденит. Во всех отделах шеи определялись увеличенные до 30 мм лимфатические узлы. Окружность шеи пациента 13.04.2018 г. составила 38 см (при росте 180 см и массе тела 62 кг).

07.04.2018 г. выполнена операция: вскрытие гнойного лимфаденита шеи справа. При патолого-анатомическом исследовании полученного при операции материала выявлен тотальный некроз ткани лимфатического узла, охранной лимфоидной ткани не найдено. По периферии некроза – смешанные грануляции. Достоверных признаков специфического воспаления не найдено, кислотоустойчивые микобактерии 1+. Других возбудителей инфекцией в послеоперационном материале не обнаружено.

Анализ результатов лечения за 11 мес. (по январь 2019 г.) показал положительную рентгенологическую динамику процесса в корнях легких, но лимфаденит шейного отдела имел рецидивирующее течение. На рис. 1 и 2 приведены фото (январь 2019 г.) шеи пациента слева и рентгенограмма шейного отдела пациента справа (визуализируется увеличенный лимфатический узел неоднородной структуры).



Рис. 1. Пациент Р. Шейный лимфаденит со свищевыми ходами

Fig. 1. Patient R. Cervical lymphadenitis with fistulae

На фоне контролируемой терапии уровень CD4-лимфоцитов начал снижаться несмотря на неопределяемую ВН. В ноябре 2018 г. он составил 750 кл/мкл (26,58%), а в январе 2019 г. – уже



Рис. 2. Пациент Р. Рентгенограмма шейного отдела справа. Стрелкой показан увеличенный подчелюстной лимфатический узел неоднородной структуры

Fig. 2. Patient R. Right cervical X-ray. The arrow points at an enlarged submandibular lymph node with the heterogeneous structure

494 кл/мкл (19%). При морфологическом исследовании получаемого при повторных операциях материала (еще 6 раз производили операции по поводу гнойного лимфаденита) специфический продуктивный процесс отсутствовал.

Комментарий. Данный пример показывает возможность развития вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции в стадии 2В – острой инфекции с вторичными заболеваниями. Такой трактовке описанного случая, кроме анамнеза, способствует ряд факторов. Как известно, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции уровень CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ так быстро не восстанавливается из-за значительной утраты иммунной системой компенсаторных возможностей. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции при эффективной АРВТ [1]: число CD4-лимфоцитов увеличивается в среднем за год только на 50 кл/мкл (в данном случае – рост на 757 кл/мкл за 3 нед. АРВТ); ВН через месяц снижается в 10 раз (в данном случае – в 4 914 раз за 3 нед.). Очевидно, что у пациента после транзиторного иммунодефицита включились естественные компенсаторные механизмы и иммунитет начал восстанавливаться.

Можно предположить, что незамедлительное присоединение АРВТ через 9 дней при наличии гепатита С и при отсутствии селезенки мешало естественному полноценному формированию лимфоцитов после транзиторного иммунодефицита в стадии острой инфекции с вторичными заболеваниями ВИЧ-инфекции.

Например, ретроспективные исследования McIlleron H. et al. показали, что среди пациентов, начавших одновременно противотуберкулезную и АРВТ, риск развития нежелательных явлений на препараты увеличивался в 1,88 раза, при этом учащалась частота случаев обострения гепатита [6].

В клинических классификациях ВИЧ-инфекции ВОЗ и CDC туберкулез рекомендуется рассматривать как однозначный критерий последней стадии ВИЧ-инфекции независимо от состояния показателей иммунитета и длительности течения ВИЧ-инфекции [3, 4]. Хотя и в клинической классификации ВИЧ-инфекции ВОЗ и в МКБ-10 указывается на возможность развития острой инфекции после заражения ВИЧ. Острая инфекция еще в 90-годах прошлого века была включена в МКБ-10 в раздел ВИЧ-инфекции (В20-В24) под шифром В23.0, то же в клинической классификации CDC 1993 г. [3].

Анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в РФ показал [3], что 28% регионов РФ всем больным ВИЧ-инфекцией только на основании развившегося туберкулеза устанавливали поздние стадии ВИЧ-инфекции (4Б или 4В) независимо от лабораторных, клинических и анамнестических данных. Хотя очевидно, что туберкулез, вызываемый патогенным возбудителем, может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции и без нее тоже. Нередко этим пациентам, как и в описанном случае, только на основании наличия туберкулеза сразу после противотуберкулезных

препаратов назначают антиретровирусные. Хотя в методических рекомендациях МЗ РФ [1] указано, что после начала противотуберкулезной терапии АРВТ назначают при уровне CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл через 2-3 нед., а при более высоком уровне – через 2-3 мес. Такие же рекомендации дает и ВОЗ [5].

Таким образом, данное клиническое наблюдение является примером развития туберкулеза у пациента в стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции. Возможно, этому способствовали транзиторный иммунодефицит, инфицированность МБТ, отсутствие селезенки.

Обращает на себя внимание факт, что при морфологическом исследовании операционного материала отсутствовал продуктивный процесс, несмотря на то что на момент первой операции уровень CD4-лимфоцитов был уже практически в норме (496 кл/мкл), а при повторной – уже 1 253 кл/мкл (30%). Очевидно, что показатели состояния иммунитета и характер иммунного ответа в данном случае не коррелировали между собой, как это бывает в большинстве случаев [2].

Наличие туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией не может быть безоговорочным показанием к постановке поздних стадий ВИЧ-инфекции (4Б и 4В). В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [1] туберкулез не является безоговорочным показанием к назначению антиретровирусной терапии сразу после начала противотуберкулезной терапии.

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. ВИЧ-инфекция у взрослых: Клинические рекомендации ID: КР79. 64 стр. / Утв. МЗ РФ в 2017.
2. Зюзя Ю. Р., Пархоменко Ю. Г., Зимина В. Н., Альварес Фигероа М. В., Долгова Е. А. Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 48-53.
3. Фролова О. П., Якубовяк В., Кравченко А. В. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции: Пособие ВОЗ и МЗ СР РФ. – М.: Триада, 2004. – 104 с.
4. CDC. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection – United States, 2014. MMWR 2014; 63(RR03).
5. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 Update http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
6. McIlleron H., Meintjes G., Burman W. J., Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196 (Suppl. 1). – P. S63-S75.

REFERENCES

1. *VICH-infektsiya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii.* [HIV infection in adults: clinical guidelines]. ID: КР79. 64 p. Approved by RMoH in 2017.
2. Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Avars Figeroa M.V., Dolgova E.A. Correlation of morphological signs of tuberculosis and the state of immune status in HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 11, pp. 48-53. (In Russ.)
3. Frolova O.P., Yakubowiak V., Kravchenko A.V. *Rekomendatsii po snizheniyu zaboлеваemosti tuberkulezom sredi naseleniya s vysokoy rasprostranennostyu VICH-infektsii.* [Recommendations on tuberculosis incidence reduction in the community with high prevalence of HIV infection]. Moscow, Triada Publ., 2004. 104 p.
4. CDC. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection – United States, 2014. MMWR 2014; 63(RR03).
5. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 Update http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
6. McIlleron H., Meintjes G., Burman W.J., Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, suppl. 1). pp. S63-S75.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
(Сеченовский университет),
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Фролова Ольга Петровна

профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: opfrolova@yandex.ru

Бутыльченко Ольга Викторовна

доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: olga16.53@list.ru

Мартель Иван Иванович

доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: Martel_ivan@mail.ru

Отс Олег Николаевич

профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: ole-otson@rambler.ru

Северова Людмила Петровна

ординатор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: lyudmila.severova.1992@mail.ru

Жиленков Сергей Германович

ГБУЗ «Мытищинская противотуберкулезная больница»,
заведующий отделением.
141034, Московская область, городской округ Мытищи,
поселок Здравница, ул. Дубки, д. 7, корп. 8.
E-mail: s_zhilenkov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473

Olga P. Frolova

Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: opfrolova@yandex.ru

Olga V. Butylchenko

Associate Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: olga16.53@list.ru

Ivan I. Martel

Associate Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: Martel_ivan@mail.ru

Oleg N. Ots

Professor of Perelman Phthiopulmonology and Thoracic
Surgery Department.
Email: ole-otson@rambler.ru

Lyudmila P. Severova

Resident of Perelman Phthiopulmonology and Thoracic
Surgery Department.
Email: lyudmila.severova.1992@mail.ru

Sergey G. Zhilenkov

Mytischki TB Hospital,
Head of Department.
Build. 8, 7, Dubki St., the village of Zdravnitsa, the municipal
district of Mytischki, Moscow Region, 141034
Email: s_zhilenkov@mail.ru

Поступила 23.08.2019

Submitted as of 23.08.2019



Туберкулез в пенитенциарных учреждениях России: этапы и эффективность решения проблем

В. М. КОЛОМИЕЦ¹, Л. В. БЕЛОКОНОВА¹, С. И. КОРНЕЕВА¹, С. А. СТЕРЛИКОВ²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, РФ

²ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Для решения проблем туберкулеза (ТБ) в пенитенциарных учреждениях (ПенУ) проведен ретроспективный анализ, поиска наиболее удачных путей предупреждения распространения инфекции в этих учреждениях.

Цель исследования: изучить исторические аспекты решения проблемы ТБ в ПенУ Российской Федерации.

Методы исследования. Применен информационно-аналитический метод. Всего изучены сведения из 61 источника.

Результаты. Наиболее существенное внимание ТБ в ПенУ уделялось в начале XXI в., что позволило значительно улучшить эпидемическую ситуацию. В последние годы отмечается снижение интереса к данной проблеме, что потенциально способно стагнировать позитивную динамику. Предлагается, наряду с продолжением реализации апробированных мероприятий, активизировать научную деятельность, взаимодействие между гражданским и пенитенциарным здравоохранением и социальную коммуникацию.

Ключевые слова: пенитенциарные учреждения, туберкулез, история фтизиатрии, эпидемиология туберкулеза

Для цитирования: Коломиец В. М., Белоконова Л. В., Корнеева С. И., Стерликов С. А. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях России: этапы и эффективность решения проблем // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 57-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-57-64>

Tuberculosis in the Russian penitentiary system: stages and efficacy of resolution of problems

V. M. KOLOMIETS¹, L. V. BELOKONOVA¹, S. I. KORNEEVA¹, S. A. STERLIKOV²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

ABSTRACT

To solve the problems of tuberculosis (TB) in penitentiary institutions, it is advisable to conduct a retrospective analysis, to find the most successful ways to prevent the spread of the infection in this system.

Objective: to study the historical aspects of tuberculosis control in the penitentiary system of the Russian Federation.

Methods. Information analysis methods were used. Data from 61 sources were studied.

Results. The most significant attention was given to tuberculosis control in the penitentiary units at the beginning of the XXI century, which resulted in the significant improvement of the situation. In recent years, less attention has been paid to this problem, which is capable of stagnating positive changes. It is proposed, along with the continued implementation of proven measures, to intensify research activities, the interaction between civil and penitentiary health care and social communication.

Key words: penitentiary institutions, tuberculosis, history of tuberculosis, epidemiology of tuberculosis

For citations: Kolomiets V.M., Belokonova L.V., Korneeva S.I., Sterlikov S.A. Tuberculosis in the Russian penitentiary system: stages and efficacy of resolution of problems. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 57-64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-57-64>

Для корреспонденции:

Стерликов Сергей Александрович
E-mail: sterlikov@list.ru

Correspondence:

Sergey A. Sterlikov
Email: sterlikov@list.ru

Проблема туберкулеза (ТБ) в пенитенциарных учреждениях (ПенУ) имеет существенное значение для здравоохранения. Это связано в том числе с тем, что она касается преимущественно социально-дезадаптированных лиц (СДЛ), выявление и лечение ТБ у которых сопряжено с существенными трудностями. Проводимые среди осужденных профилактические и лечебные мероприятия позволяют улучшить состояние здоровья маргинальных слоев населения, снизить риск распространения инфекционных заболеваний, что приводит к позитивному экономическому эффекту [28]. Таким образом, решение проблемы ТБ в ПенУ должно занимать важное место в

отечественной фтизиатрии. Целесообразно провести ретроспективный анализ имевших место решений, что позволит обосновывать наиболее рациональные пути предупреждения распространения ТБ в ПенУ.

Цель исследования: изучить исторические аспекты решения проблем ТБ в ПенУ России.

Методы исследования

Применен информационно-аналитический метод исследования. Всего изучены сведения 10 программ съездов и конференций, 51 нормативный акт и другие печатные источники.

Результаты исследования

В отечественной литературе данных об эпидемиологии ТБ в ПенУ до XX в. было мало, хотя указывалось, что тесный контакт в тюрьмах и казармах способствует передаче ТБ [1]. А. П. Чехов при изучении причин смерти от ТБ на Сахалине отмечал, что 66% умерших от ТБ были каторжниками [32].

Советский период развития отечественной фтизиатрии подробно освещен в печати, хотя известно о жесткой цензуре сообщений по эпидемиологии ТБ в стране. Динамика заболеваемости и смертности представлялась без интенсивных показателей. Тем более не было данных об эпидемиологии ТБ среди заключенных. А. П. Капков при анализе литературы того периода и материалов Государственного архива не нашел никаких данных об эпидемиологии ТБ в местах лишения свободы [12]. Однако на заседаниях советов и коллегий Наркомздрава РСФСР при рассмотрении вопросов первоочередной важности решались и вопросы борьбы с ТБ в тюрьмах, армии и на флоте [14].

На состоявшихся в 1922-1928 гг. четырех Всероссийских съездах фтизиатров вопросы борьбы с ТБ в ПенУ не обсуждались. В руководстве «Туберкулез и борьба с ним» в 1926 г. для туберкулезных учреждений, здравотделов, врачей и работников по оздоровлению труда и быта трудящихся и руководстве «Курс инфекционных болезней» (проф. Файншмидт, 1935) также не освещаются вопросы ТБ в ПенУ. В период индустриализации и коллективизации в сельском хозяйстве страны тяжелые социально-экономические условия работы на промышленных предприятиях, стройках и в сельском хозяйстве способствовали росту заболеваемости ТБ населения. Поскольку основной причиной роста заболеваемости ТБ среди рабочих и крестьян считали недостаточный уровень их медицинского обслуживания, была начата реорганизация всей системы здравоохранения, в том числе и фтизиатрической службы. Приказом Наркомздрава РСФСР от 17.09.1930 № 667 руководство противотуберкулезными мероприятиями в стране было возложено на Государственный туберкулезный институт. В изданном в 1931 г. «Положении о борьбе с туберкулезом на производстве» рекомендовалась система профилактических мероприятий приоритетно для занятых именно на производстве. Когда в этот период на фоне колоссальных успехов в экономике СССР стала формироваться и массовая пенитенциарная система, известная как ГУЛАГ, сообщений о ТБ среди ее контингентов не было. В журнале «Борьба с туберкулезом» прекратилась публикация данных о заболеваемости ТБ и смертности от него. По существу, гласность об эпидемической ситуации по ТБ в стране была ликвидирована на долгие годы. Подготовленный в 1938 г. проект закона по борьбе с ТБ не был утвержден, а народный комиссар здравоохранения СССР М. Ф. Болдырев в 1937 г. заяв-

лял, что в стране «...уничтожены корни развития туберкулеза» [4].

Политическое влияние на характеристику эпидемической ситуации в СССР не вызывает сомнений. Еще одним доказательством, по мнению Л. П. Капкова, является тот факт, что ход обсуждения и сам доклад проф. А. Е. Рабухина на 2-м объединенном пленуме Совета по борьбе с ТБ Наркомздрава СССР и РСФСР (15-17.08.1945) в открытой печати не опубликован [14]. В этих условиях обсуждать или разрабатывать планы борьбы с ТБ в ПенУ было просто невозможно.

Если сейчас анализ литературы и материалов государственного архива позволяет восстановить эпидемическую ситуацию по ТБ в гражданском здравоохранении СССР, то этого нельзя сказать о ситуации с ТБ в ПенУ. Наиболее вероятно, что ситуация мало отличалась от ситуации среди всего населения, в связи с чем данному разделу борьбы с ТБ не придавали особого значения. Косвенным подтверждением этого является то, что в многочисленных произведениях литературы, где описаны различные события в учреждениях пенитенциарной системы ГУЛАГ (того же А. И. Солженицына, В. Т. Шаламова), практически нигде не акцентируется внимание на случаях заболевания ТБ, хотя последним упоминается об эвакуации больных ТБ «на материк».

Уже в послевоенное время, когда принимались самые экстренные меры по восстановлению противотуберкулезной службы и системы комплексных противоэпидемических мероприятий в стране, ситуация не изменилась. На состоявшемся в 1948 г. V Всесоюзном съезде фтизиатров были обсуждены практически все проблемы, кроме ТБ в ПенУ. Не предусматривались мероприятия по борьбе с ТБ в ПенУ и в программе по ликвидации ТБ как существенной проблемы здравоохранения РСФСР [5]. Даже на X съезде фтизиатров СССР, когда уже было разрешено опубликовать данные об эпидемической ситуации, тоже не было никакой информации о заболеваемости в ПенУ.

В одной из первых работ по проблемам ТБ в ПенУ (1990 г.) В. В. Колесников приводит лишь данные о выявляемости ТБ в местах лишения свободы в 1983-1987 гг., которая составила $20,7 \pm 0,4\%$ [15]. Хорошо запомнилось то удивление в редакции журнала «Проблемы туберкулеза», когда в 1990 г. она получила материал об эпидемической ситуации по ТБ в пенитенциарной системе. Потребовалось немало согласований и гражданская смелость редакции, чтобы впервые опубликовать статью «Особенности противотуберкулезной помощи больным, находившимся в местах лишения свободы» [16]. В первом отечественном многотомном руководстве (1958-1960 гг.) сведениями о ТБ в ПенУ возможно, пожалуй, считать упоминание лишь в одном из разделов туберкулеза в «ведомствах». И только в последнем национальном руководстве «Фтизиа-

трия» (2007 г.) вопросам предупреждения распространения ТБ в пенитенциарных условиях отведено значительное место. Среди групп повышенного риска выделены «заключенные», трактуемые как «социально дезадаптированные лица», «плохо образованы и находятся в невыгодных социально-экономических условиях». Отдельно подчеркивается, что «резервуар» ТБ в тюрьме представляет риск для общества и «...эффективный контроль за распространением туберкулеза в тюрьмах необходим для защиты здоровья заключенных и общества в целом».

Начиная с 1995 г. удалось добиться включения в форму государственного статистического наблюдения № 8 ранее не учитываемых больных уголовно-исполнительной системы (УИС). Тем не менее даже к 2000 г. сведения о них были неполны: три субъекта по-прежнему их не включили в отчет, а полное совпадение статистических данных в системе отчетности Минздрава и в УИС было получено только в 19 субъектах Федерации [33]. Расхождения сведений о числе впервые выявленных больных ТБ между федеральным и ведомственным статистическим наблюдением регистрировались и в более поздний период [31], что в той или иной мере указывает на нарушение межведомственной координации.

В условиях надвигающейся эпидемии ТБ в стране в начале XXI в. были усилены противоэпидемические мероприятия, что нашло отражение в разработке и реализации федеральных целевых программ (ФЦП) по борьбе с ТБ. ФЦП «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004 годы» предусматривала в том числе «снижение заболеваемости туберкулезом среди лиц, находящихся в учреждениях УИС». В ФЦП приведены сведения об эпидемиологии ТБ в ПенУ: «заболеваемость осужденных в 50 раз превышает среднероссийский показатель. В 1996 г. этот показатель составил 3 395,17 на 100 тыс. населения, смертность от ТБ – 307,5 на 100 тыс. населения». Эта ФЦП из-за недостатка выделяемых на нее средств была свернута до планируемого срока ее завершения.

Тринадцатого ноября 2001 г. принята ФЦП «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006 гг.)», в которой запланированы средства на лечение больных ТБ в УИС – 2 030 млн руб., строительство и реконструкцию учреждений УИС – 214,2 млн руб., оснащение лечебно-профилактических УИС медицинским оборудованием – 319,8 млн руб.

В этот период администрацией Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН), выведенной из состава МВД России в 1998 г., были приняты меры по улучшению содержания заключенных и оказанию им медицинской помощи [21]. После принятия новых правовых нормативных документов изменились численность и структура контингентов УИС. Следствием этого стало резкое улучшение эпидемической ситуации по ТБ в ПенУ, что об-

суждалось на VII Российском съезде фтизиатров в 2003 г. Было представлено 21 узконаправленное сообщение, кроме этого, в 38 других освещались различные аспекты ТБ в ПенУ. Важную роль сыграло принятие основных нормативно-правовых документов: Федерального закона от 18.06.2001 г. № 77-ФЗ, Постановления Правительства России от 25.12.2001 г. № 892 и Постановления главного санитарного врача РФ от 22.04.2003 г. «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1295-03».

Десятого мая 2007 г. принята ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)», целевыми индикаторами которой были: снижение заболеваемости ТБ в УИС до 1 495 на 100 тыс., снижение смертности от ТБ в УИС до 140 на 100 тыс. Эти индикаторы были достигнуты.

В Государственной программе «Развитие здравоохранения» [23] в качестве индикатора выбран показатель «Доля лиц с впервые установленным диагнозом активного ТБ, находящихся в учреждениях ФСИН, от общего числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза». Индикатор должен был составить 8,8% к 2020 г. и выполнен уже в 2015 г.

Еще с 90-х годов XX в. к проведению противотуберкулезных мероприятий в УИС стали подключаться международные организации, в том числе «Врачи без границ» [30]. Конечно, в основе такого сотрудничества лежали гуманитарные соображения, однако присутствовали и политические мотивы, а также чисто эпидемические соображения – локализовать эпидемию в непредсказуемой на тот период громадной стране.

В целом же международное значение проблемы ТБ в ПенУ в конце прошлого столетия было вполне обоснованно. В разворачиваемой на новом этапе борьбе с инфекцией невозможно было не учитывать наличие «резервуара» ТБ в ПенУ. Поэтому эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международный Комитет Красного Креста (1998) констатировали: «Тюрьмы превращаются в рассадник инфекции, который угрожает не только заключенным... Национальная программа борьбы с ТБ должна включать и эффективную борьбу с тюремными эпидемиями». В отчете для Комиссии Гор – Черномырдин при правительствах США и России эксперты указывали: «Если не удастся устранить рассадник инфекции – тюремные эпидемии, к концу следующего десятилетия он породит сотни тысяч случаев активного ТБ и миллионы инфицированных. Одновременная эпидемия ВИЧ-инфекции приведет к взрывоопасной вспышке активного ТБ среди инфицированных обоими возбудителями. Болезнь выплеснется из России и распространится по всему миру» [11]. Таким образом, проблему ТБ в ПенУ вынуждены были рассматривать правительства ведущих стран мира.

Совершенно очевидно, что на фоне ухудшающейся в это время эпидемической ситуации по ТБ в стране волна эпидемии не могла не затронуть УИС. Тем более что, по данным ВОЗ [8], по количеству лиц, находившихся в местах лишения свободы, Россия была на первом месте среди развитых стран. Принимавшие участие в анализе эпидемической ситуации международные эксперты отмечали, что возможными причинами роста ТБ в ПенУ могли быть: 1) несвоевременная диагностика и запоздалое начало лечения; 2) высокая частота лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТБ; 3) плохие условия содержания, способствующие инфицированию микобактериями туберкулеза (МБТ); 4) отсутствие координации действий в системах тюремного и общего здравоохранения.

В это же время стали ощущаться дефицит противотуберкулезных препаратов (ПТП), отсутствие материалов для диагностики и недостатки в питании. Смертность стала, как в беднейших странах мира. Без сомнений, финансирование противоэпидемических мероприятий было явно недостаточным. Ведь в 1999 г. на обслуживание 1,03 млн заключенных было выделено 499,42 млн рублей, т. е. на одного заключенного – на 30% меньше прожиточного минимума. Для сравнения: в Нью-Йорке в 1989-1994 гг. на ликвидацию эпидемии ЛУ ТБ (примерно 800 больных) израсходовано свыше 1 млрд долларов США [29].

Существенную роль в улучшении подходов к диагностике и лечению больных ТБ, в том числе в УИС, сыграл проект, проводившийся по займу МБРР с 03.04.2003 г. по 30.04.2009 г., общей суммой 216 млн долларов США, который, помимо поставок оборудования и ПТП, включал проведение кураторской работы экспертами по ТБ. Это позволило снизить изоляцию пенитенциарного здравоохранения, улучшить взаимодействие между гражданской и пенитенциарной системами оказания противотуберкулезной помощи.

Первоочередной задачей в области международного сотрудничества по предупреждению распространения ТБ в ПенУ было поставлено внедрение программы DOTS. Следующим разделом работы стало предупреждение разрастающейся эпидемии и лечение ЛУ ТБ. В одном из первых исследований по этой проблеме в исправительных учреждениях Сибири (г. Мариинск) была обнаружена множественная лекарственная устойчивость МБТ в 22,6% случаев заболевания [36]. Была выдвинута теория «множественных клапанов», в соответствии с которой на развитие ЛУ ТБ в ПенУ влияют: частое заражение ЛУ ТБ во время предварительного заключения; перерывы в лечении или вынужденная монотерапия; частое прогрессирование ТБ и бактериовыделение ЛУ МБТ даже после начального лечения ПТП первого ряда.

Здесь уместно остановиться еще раз на характере сотрудничества международных организаций в борьбе с ТБ в ПенУ в России на пороге XXI в. Так,

эксперты Нью-Йоркского института здравоохранения считали, что «...России самой вряд ли удастся справиться с лечением этих опасных форм ТБ. Но для того чтобы получить средства на лечение ЛУ ТБ, необходимо, чтобы Россия официально признала две вещи: 1) разработанную ВОЗ стратегию DOTS и 2) наличие в России эпидемии, что, собственно, и имеется на самом деле» [10]. Однако следовавшее за этим отвержение отечественной концепции борьбы с ТБ могло привести к нежелательным эпидемическим последствиям.

Тем не менее в целом международное сотрудничество имело положительные последствия. Так, в 1994 г. тюремным департаментом Англии был организован, а затем поддержан ВОЗ проект «Здоровье в тюрьмах», в котором участвовали 8 стран Европы, Россию представлял Санкт-Петербург. Программа не подразумевала финансовой помощи и предусматривала обмен информацией и опытом работы в пенитенциарном здравоохранении. Подразумевалось, что страны-участницы, вынося на обсуждение свои проблемы и опыт, помогают другим использовать этот опыт в своей деятельности.

В своем докладе эксперты ВОЗ [34] отмечали успехи в России по борьбе с ТБ в ПенУ с учетом резкого снижения заболеваемости. По их мнению, основными проблемами УИС становятся повышение частоты ВИЧ-ассоциированного и ЛУ ТБ, а также продолжающееся поступление СДЛ в пенитенциарную систему.

Основные закономерности эпидемического процесса при ТБ сформулированы преимущественно отечественными исследователями (Л. В. Громашевский, М. Н. Соловьев) и предусматривают проведение основных противоэпидемических мероприятий по трем направлениям: источник инфекции (больной человек), факторы передачи инфекции (внешняя среда, прежде всего в очагах инфекции) и восприимчивое население. С учетом этого важнейшими показателями рассматриваются показатели заболеваемости, распространенности и смертности. Показатели же инфицированности почти не анализируются. Однако в УИС имеются свои особенности выявления и учета случаев заболевания, наблюдения больных и их реабилитации. Они объяснимы прежде всего движением пациентов вследствие режимных и следственных действий. В то же время на ЭС по ТБ влияют и другие факторы, в том числе социально-экономические и политические. В результате показатели ЭС по ТБ могут быть использованы в качестве индикаторов результативности социальной политики в стране и должны использоваться при планировании мероприятий по борьбе с ТБ. До и после 2004 г. изменялась методика расчета основных показателей в зависимости от численности самих контингентов – учитывалась или среднесписочная численность, или количество всех прибывавших в течение года в места лишения свободы. Современная отечественная методика

расчета показателя заболеваемости является более точной, но отличается от международной, при которой учитываются и новые, и случаи рецидива ТБ относительно «численности тюремного населения», без учета вновь арестованных [39, 40]. Очевидно, принцип расчета заболеваемости с учетом рецидивов ТБ следует применить и в отечественной эпидемиологии.

Основным показателем напряженности эпидемической ситуации по ТБ в УИС, как и среди всего населения, были и остаются показатели заболеваемости. В условиях реализации ФЦП и в дальнейшем Национального проекта «Здоровье» при решении проблем ТБ в УИС усилились поиск и интенсификация путей улучшения эпидемической ситуации. Как следует из статистических данных, на первом этапе реализации ФЦП к 2009 г. в контингентах ФСИН было достигнуто значительное снижение заболеваемости ТБ – почти в 2,3 раза, что нашло отражение в периодически публикуемых аналитических обзорах [18, 20, 27].

Были получены данные о значении ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и) [3], лечении ЛУ ТБ [19, 37], об особенностях проведения различных противотуберкулезных мероприятий [2], о значении психологического состояния лиц, пребывающих в УИС, как факторе риска развития ТБ [17, 24].

На начало завершающего этапа реализации Национального проекта «Здоровье» ТБ в ПенУ продолжал оставаться проблемой и оказывал существенное влияние на эпидемическую ситуацию по ТБ в России. Так, если в 1999 г. в условиях ФСИН содержалось 40 817 впервые выявленных больных ТБ при 30 716 в других противотуберкулезных учреждениях Минздрава России, или 24,7% всех контингентов, то и в 2014 г. из 200 793 больных ТБ в УИС находилось 26 352 (13,2%) больных [20]. Поэтому при жестких требованиях правительства РФ по достижению запланированных результатов и осуществлении контроля путем введения целевых индикаторов среди них выделены отдельные, касающиеся непосредственно противотуберкулезных мероприятий в УИС. Ведь даже при достаточно выраженной тенденции к снижению заболеваемости ТБ в ПенУ с 2006 г. она и в 2017 г. более чем в 10 раз превышала таковую среди всего населения [27].

Таким образом, в результате реализации ФЦП ЭС по ТБ значительно улучшилась и, казалось бы, созданы оптимальные условия для контроля за ТБ в УИС. На этом фоне интерес к проблеме явно снизился, обсуждение ее вопросов почти исчезло из программ научно-практических конференций. К примеру, на последнем съезде фтизиатров России в 2019 г. секция по этой проблеме отсутствовала, был заслушан лишь один доклад главного специалиста ФСИН и опубликовано всего 3 тезиса по проблеме ТБ в ПенУ. Если в период реализации ФЦП выполнялись научно-исследовательские работы и

представлялись результаты диссертационных исследований [6, 13, 25, 26], теперь в печати публикуются единичные сообщения [7]. Аналогичная ситуация отмечается и в международном сообществе. Сбор и анализ данных эпидемиологического надзора за ТБ в ПенУ проводят только в Европейском регионе ВОЗ. В течение 2013-2017 гг. данные о ТБ в местах лишения свободы публикуются в ежегодных отчетах по туберкулезу «Надзор и мониторинг туберкулеза в Европе», издаваемых Европейским центром по контролю за заболеваниями и Европейским региональным бюро ВОЗ, но в 2017 г. представили информацию о выявлении и лечении случаев ТБ в ПенУ лишь 37 из 54 стран Европейского региона ВОЗ [38, 39, 40]. При этом в УИС России было зарегистрировано почти 74,9% новых случаев и рецидивов ТБ из выявленных в ПенУ региона [9]. Таким образом, ситуация по ТБ в ПенУ в стране сравнительно с другими регионами остается явно неудовлетворительной. Оставляют желать лучшего и результаты лечения больных ТБ, которые, по данным ECDC, оказывают существенное влияние на недостаточную результативность лечения случаев ТБ у заключенных в европейском регионе ВОЗ [40], по сути являясь самыми низкими среди 18 стран высокого приоритета. Прежде всего это связано с регистрацией исхода «выбыл» в связи с дефектами передачи информации как между гражданским и пенитенциарным здравоохранением, так и внутри пенитенциарного здравоохранения. Повысить результаты лечения может внедрение Федерального регистра лиц, больных ТБ, который позволит фиксировать исходы курсов лечения пациентов при продолжении ими лечения после освобождения или перевода [27].

Определенную проблему представляет передача медицинской информации о пациенте, который ранее наблюдался в гражданском здравоохранении, например результатов проводившейся ранее иммунодиагностики ТБ или сведений о ранее перенесенных заболеваниях. Это может приводить как к неправильной оценке состояния здоровья пациента, так и к повторной регистрации первичной заболеваемости. Целесообразно организовывать такую работу на новом уровне, в том числе с привлечением новых информационных технологий, в первую очередь электронных систем документации и регистров.

В настоящее время начата реализация различных программ ликвидации ТБ в соответствии со стратегией, утвержденной резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения на заседании в 2014 г., которую поддерживает и проводит ВОЗ по программе Целей устойчивого развития на 2016-2030 гг. ВОЗ считает, что в Российской Федерации имеются значительные ресурсы и знания, она должна внести свой вклад в распространение данной новой стратегии как на национальном уровне, так и на международном [22, 35].

Заклучение

Отечественный опыт борьбы с ТБ в ПенУ, обеспечивший снижение показателей регистрируемой заболеваемости ТБ контингентов в 1999-2006 гг. более чем в 3 раза, приведенный как пример в Глобальном отчете ВОЗ Российской Федерации, должен быть использован и в дальнейшем. Необходимо продолжать апробированные мероприятия по инфекционному контролю, обеспечивать системати-

ческие проверочные осмотры контингентов, эффективное лечение на основе координации действий между Минздравом и Минюстом России, усиливать взаимодействие по обеспечению преемственности лечения между пенитенциарным и гражданским здравоохранением. Во многом этого можно достичь путем активизации научной деятельности и расширения социальной коммуникации в виде освещения проблемы ПенТБ и способов ее решения на профессиональных конференциях.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Eulenburg A., Afanasiev M. I. Реальная энциклопедия медицинских наук. - Т. 10. - С. Петербург, 1894. - С. 74-155.
- Аксенова К. И. Проблема туберкулеза в тюрьмах // Туб. и болезни легких. - 2012. - № 5. - С. 53-59.
- Белякова Н. В. Совершенствование профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях: Дис... канд. мед. наук: 14.00.16. - М., 2011. - 146 с.
- Болдырев М. Ф. Единый закон по борьбе с туберкулезом // Пробл. туб. - 1937. - № 10. - С. 3-6.
- Бондарев И. М., Кучеров А. Л., Рытвинский С. С., Федорова Г. О. Программа ликвидации туберкулеза в РСФСР как существенной проблемы здравоохранения 1977-1990 гг. - М.: МНИИТ, 1977. - 67 с.
- Боровицкий В. С. Клинические проявления и эффективность лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в туберкулезных лечебно-исправительных учреждениях ФСИН: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16. - М., 2011. - 20 с.
- Боровицкий В. С. Прогнозирование риска латентной туберкулезной инфекции у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 3. - С. 19-23.
- Борьба с туберкулезом в тюрьмах. Справочник для руководителей программ / Пер. с англ. - М.: Права человека, 2002. - 208 с.
- Васильева И. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Пономарев С. Б. Туберкулез в учреждениях уголовно-исполнительной системы в странах Европы и Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 5. - С. 6-13.
- Гольдфарб А., Александров Ю. О проблеме туберкулеза в России // Проблемы уголовно-исполнительной системы России. Туберкулез. М.: Права человека, 1999. - С. 63-66.
- Гольдфарб А., Кимерлинг М. Отчет для Комиссии Гор-Черномырдин, 23 марта 1999 г. - М., 18 с.
- Государственный архив РФ. Ф-А-482, о. 18, д. 124, л. 7.
- Золотарева Л. В. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях: эпидемиология и профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.30. - М., 2008. - 42 с.
- Капков Л. П. Известные страницы истории организации советской фтизиатрической службы // Пробл. туб. - 2003. - № 8. - С. 50-55.
- Колесников В. В. Профилактика и пути повышения эффективности лечения туберкулеза легких у социально-дезадаптированных лиц: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26. - М., 1990. - 24 с.
- Коломиец В. М., Лапшов А. Ф., Васильев В. Н. Особенности противотуберкулезной помощи больным, находившимся в местах лишения свободы // Пробл. туб. - 1991. - № 1. - С. 22-24.
- Коломиец В. М. Пенитенциарный туберкулез: патоморфоз и эффективность реабилитации. - Курск: 2014. - 248 с.

REFERENCES

- Eulenburg A., Afanasiev M.I. *Realnaya entsiklopediya meditsinskikh nauk*. [Encyclopedia of medical sciences]. vol. 10, St. Petersburg, 1894, pp. 74-155.
- Aksenova K.I. The problem of tuberculosis in prisons. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 5, pp. 53-59. (In Russ.)
- Belyakova N.V. *Sovershenstvovanie profilaktiki tuberkuleza u bolnykh VICH infektsiy v penitentsiarnykh uchrezhdeniyakh*. Diss. kand. med. nauk. [Improvement of tuberculosis prevention in HIV infected patients in the penitentiary units. Cand. Diss.]. 14.00.16. Moscow, 2011, 146 p.
- Boldyrev M.F. The unified law on tuberculosis control. *Probl. Tub.*, 1937, no. 10, pp. 3-6. (In Russ.)
- Bondarev I.M., Kucherov A.L., Rytvinskiy S.S., Fedorova G.O. *Programma likvidatsii tuberkuleza v RSFSR kak suschestvennoy problemy zdavoookhraneniya 1977-1990 gg*. [The program on elimination of tuberculosis in RSFSR as a significant health care problem in 1977-1990]. Moscow, MNIIT Publ., 1977, 67 p.
- Borovitskiy V.S. *Klinicheskie proyavleniya i effektivnost lecheniya fibrozno-kavernoznogo tuberkuleza legkikh v tuberkuleznykh lechenno-ispravitelnykh uchrezhdeniyakh FSIN*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Manifestation and efficacy of treatment of fibrous-cavernous tuberculosis in TB medical units of the penitentiary system. Cand. Diss.]. 14.01.16, Moscow, 2011, 20 p.
- Borovitskiy V.S. Predicting the risk of latent tuberculous infection in those serving their sentences in the penitentiary system of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 19-23. (In Russ.)
- Borba s tuberkulezom v tyurmakh. Spravochnik dlya rukovoditeley program*. (Russ. ed.: Tuberculosis Control in Prisons. A Manual for Programme Managers.) Moscow, Prava Cheloveka Publ., 2002, 208 p.
- Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Ponomarev S.B. Tuberculosis in the penitentiary system in the countries of Europe and the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 6-13. (In Russ.)
- Goldfarb A., Aleksandrov Yu. *O probleme tuberkuleza v Rossii. Problemy ugovolno-ispolnitelnoy sistemy Rossii. Tuberkulez*. [On the problem of tuberculosis in Russia. Problems of the Russian penitentiary system. Tuberculosis]. Moscow, Prava Cheloveka Publ., 1999, pp. 63-66.
- Goldfarb A., Kimerling M. *Otchet dlya Komissii Gore-Chernomyrdin, 23 marta 1999 g*. [The Report for commission of Gore and Chernomyrdin, March 23, 1999]. Moscow, 18.
- RF State Archive, F-A-482, o. 18, case 124, p. 7.
- Zolotareva L.V. *Tuberkulez v penitentsiarnykh uchrezhdeniyakh: epidemiologiya i profilaktika*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Tuberculosis in the penitentiary units: epidemiology and prevention. Synopsis of Doct. Diss.]. 14.00.30. Moscow, 2008, 42 p.
- Kapkov L.P. The unknown pages of the history about organization of Soviet Tuberculosis Control Services. *Probl. Tub.*, 2003, no. 8, pp. 50-55. (In Russ.)
- Kolesnikov V.V. *Profilaktika i puti povysheniya effektivnosti lecheniya tuberkuleza legkikh u sotsialno-dezadaptirovannykh lits*. Avtoref. diss. doct. med. nauk. [Prevention and ways of efficacy enhancement of pulmonary tuberculosis treatment in socially marginalized people. Synopsis of Doct. Diss.]. 14.00.26. Moscow, 1990, 24 p.

18. Кононец А. С., Троицкий В. В., Сидорова С. В., Сафонова С. Г., Белиловский Е. М., Данилова И. Д. Контроль над туберкулезом в уголовно-исполнительной системе // Туберкулез в Российской Федерации 2008. Аналитический обзор показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М.: 2009. – С. 91-99.
19. Кононец А. С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26. – М., 2009. – 36 с.
20. Ларионова И. И., Чебагина Т. Ю., Стерликов С. А., Одинцов В. Е. Контроль над туберкулезом в уголовно-исполнительной системе // Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 166-176.
21. О порядке организации медицинской помощи лицам, отбывающим наказание в местах лишения свободы и заключенным под стражу: Приказ № 640 Минздравсоцразвития, Приказ № 190 Минюста Российской Федерации от 17.10.2005 г.
22. Равильоне М., Коробитин А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 11. – С. 8-15.
23. Развитие здравоохранения Российской Федерации: гос. программа Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/01/30/1686-gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii> (Дата обращения: 25.02.2019 г.).
24. Рачина Н. В. Особенности оказания специализированной медицинской помощи при туберкулезе в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26. – М., 2015. – 22 с.
25. Русских О. Е. Интеграция фтизиатрических служб в пенитенциарной и гражданской системах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16. – М., 2008. – 32 с.
26. Селиванов Б. С. Организационно-гигиенические и правовые аспекты совершенствования системы охраны здоровья осужденных больных туберкулезом в лечебных исправительных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17, 14.00.33. – М.: 2009. – 24 с.
27. Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Пономарев С. Б., Постольник Г. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 4. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://healthproblem.ru/files/pdf/208-pdf.pdf> (дата обращения 13.02.2019 г.).
28. Туленков А. М., Пономарев С. Б. Основные принципы организации медико-санитарного обеспечения лиц, содержащихся в пенитенциарных учреждениях России и за рубежом. – Ижевск: ИжГТУ. 2014. – 136 с.
29. Фармер П. Е., Кононец А. С., Борисов С. Е., Гольдфарб А., Крисверт Т., Хилинг М., Мак-Ки М. Туберкулез в российских тюрьмах // В кн.: Полирезистентный туберкулез: угроза человечеству. Глава 2. Новая волна туберкулеза в Российской Федерации. М.: Институт «Открытое общество», 1999. – 61 с.
30. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 506 с.
31. Цыбикова Э. Б., Сидорова С. В. О регистрации больных туберкулезом из учреждений федеральной службы исполнения наказаний России // Социальные аспекты здоровья населения. – 2009. – № 3(11) [Электронный журнал]. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/139/30/lang.ru/> (дата обращения: 13.02.19).
32. Чехов А. П. Остров Сахалин (из путевых заметок). – Владивосток – Южно-Сахалинск: Рубеж. – 352 с.
33. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2000 году. Санкт-Петербург, 2001. – 63 с.
34. Global Tuberculosis Report 2013:WHO/HTM/TB/2013.11. – Geneva: WHO, 2013. – 289 с.
35. Global Tuberculosis Report 2016:WHO/HTM/TB/2016.13. – Geneva: WHO, 2016. – 201 с.
36. Kimerling M. E., Kluge H., Vezhina N., Iacovazzi T., Demeulenaere T., Portalez F., Matthys F. Inadequacy of the current WNO Re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB // Int. J. Tuberc. and Lung Disease. – 1999. – № 3 (5). – P. 451-453.
16. Kolomiets V.M., Lapshov A.F., Vasiliev V.N. Specific parameters of anti-tuberculosis in the patients staying in prison. *Probl. Tub.*, 1991, no. 1, pp. 22-24. (In Russ.)
17. Kolomiets V.M. *Penitentsiarny tuberkulez: patomorfoz i effektivnost reabilitatsii.* [Penitentiary tuberculosis: pathomorphosis and rehabilitation efficacy]. Kursk, 248 p.
18. Kononets A.S., Troitskiy V.V., Sidorova S.V., Safonova S.G., Belilovsky E.M., Danilova I.D. *Kontrol nad tuberkulezom v ugovolno-ispolnitelnoy sisteme. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2008. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii.* [TB control in the penitentiary system. Tuberculosis in the Russian Federation in 2008. Analytic review of tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation]. Moscow, 2009, pp. 91-99.
19. Kononets A.S. *Effektivnost lecheniya lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza legkikh v ispravitelnykh uchrezhdeniyakh FSIN Rossii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Treatment efficiency of drug resistant pulmonary tuberculosis in the Russian penitentiary system. Synopsis of Doct. Diss.]. 14.00.26. Moscow, 2009, 36 p.
20. Larionova I.I., Chebagina T.Yu., Sterlikov S.A., Odintsov V.E. *Kontrol nad tuberkulezom v ugovolno-ispolnitelnoy sisteme. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [TB control in the penitentiary system. Tuberculosis in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, pp. 166-176.
21. On Procedure for Medical Care Provision for Those Staying in the Penitentiary System and Closed Institutions. Edict no. 640 by the Ministry of Health and Social Development, Edict no. 190 by the Russian Ministry of Justice as of 17.10.2005. (In Russ.)
22. Raviglione M., Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 11, pp. 8-15. (In Russ.)
23. Healthcare development in the Russian Federation: state program of the Russian Federation. (Epub.) (In Russ.) Available: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/01/30/1686-gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii> (Accessed: 25.02.2019).
24. Rachina N.V. *Osobennosti okazaniya spetsializirovannoy meditsinskoy pomoschi pri tuberkuloze v uchrezhdeniyakh Federalnoy sluzhby ispolneniya nakazaniy. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Specific parameters of special medical anti-tuberculosis care in the penitentiary system. Synopsis of Cand. Diss.]. 14.00.26. Moscow, 2015, 22 p.
25. Russkikh O.E. *Integratsiya ftiziatricheskikh sluzhb v penitentsiarnoy i grazhdanskoj sistemakh zdravookhraneniya. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Integration of tuberculosis control services in penitentiary and civilian systems. Synopsis of Doct. Diss.]. 14.00.16. Moscow, 2008, 32 p.
26. Selivanov B.S. *Organizatsionno-gigiyenicheskiye i pravovyye aspekty sovershenstvovaniya sistemy okhrany zdorovya osuzhdennykh bolnykh tuberkulezom v lechebnykh ispravitelnykh uchrezhdeniyakh Federalnoy sluzhby ispolneniya nakazaniy. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Organizational, hygienic and legal aspects of improving the health care system of convicted tuberculosis patients in medical correctional facilities of the Federal Penitentiary Service. Synopsis of Cand. Diss.]. 14.00.17, 14.00.33, Moscow, 2009, 24 p.
27. Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Ponomarev S.B., Postolnik G.A. Epidemic tuberculosis situation in the Russian penitentiary system. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2018, no. 4, (Epub.), (In Russ.). Available: <https://healthproblem.ru/files/pdf/208-pdf.pdf> (Accessed 13.02.2019). (In Russ.)
28. Tulenkov A.M., Ponomarev S.B. *Osnovnye printsipy organizatsii mediko-sanitarnogo obespecheniya lits, soderzhashhikhsya v penitentsiarnykh uchrezhdeniyakh Rossii i za rubezhom.* [The basic principles of the organization of health care for convicts in Russia and abroad]. Izhevsk, IzhGTU Publ., 2014, 136 p.
29. Farmer P.E., Kononets A.S., Borisov S.E., Goldfarb A., Krisvert T., Healing M., Mak-KI M. *Tuberkulez v rossiyskikh tyurmakh. V kn.: Polirezistentny tuberkulez: ugroza chelovechestvu. Glava 2. Novaya volna tuberkuleza v Rossiyskoy Federatsii.* [Tuberculosis in the Russian prisons. In: Poli-resistant tuberculosis: the treat for humanity. Chapter 2. New wave of tuberculosis in the Russian Federation]. Moscow, Institut Otkrytoe Obschestvo Publ., 1999, 61 p.
30. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo.* [Phthiology. National Guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 506 p.
31. Tsybikova E.B., Sidorova S.V. On the registration of tuberculosis cases from the Russian penitentiary system. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 2009, no. 3(11), (Epub.), (In Russ.) Available: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/139/30/lang.ru/> (Accessed 13.02.19).
32. Chekhov A.P. *Ostrov Sakhalin (iz putevykh zametok).* [The island of Sakhalin. Travel assays]. Vladivostok, Yuzhno-Sakhalinsk, Rubezh Publ., 352 p.
33. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2000 godu.* [Tuberculosis in Russia in 2000]. St. Petersburg, 2001, 63 p.

37. Safonova S. G., Golyshevskaya V. I., George I., Werner B. G., Kimerling M. E., Goldfarb A., Sloutsky A. Quality control of INHdrug susceptibility testing in Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – № 3 (9 Suppl. 1). – P. 128.
38. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2015. ECDC, 2015. 179 p.
39. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2016. ECDC, 2016. 207 p.
40. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2017. ECDC, 2017. 150 p.
34. Global Tuberculosis Report 2013:WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, WHO, 2013, 289 p.
35. Global Tuberculosis Report 2016:WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, WHO, 2016, 201 p.
36. Kimerling M.E., Kluge H., Vezhina N., Iacovazzi T., Demeulenaere T., Portalez F., Matthys F. Inadequacy of the current WNO Re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB. *Int. J. Tuberc. and Lung Disease*, 1999, no. 3 (5), pp. 451-453.
37. Safonova S.G., Golyshevskaya V.I., George I., Werner B.G., Kimerling M.E., Goldfarb A., Sloutsky A. Quality control of INHdrug susceptibility testing in Russia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, no. 3, 9 suppl. 1, pp. 128.
38. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2015. ECDC, 2015, 179 p.
39. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2016. ECDC, 2016, 207 p.
40. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2017. ECDC, 2017, 150 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Курский государственный медицинский университет МЗ РФ, 305004, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

Коломиец Владислав Михайлович
 доктор медицинских наук, профессор.
 Тел./факс: + 7 (4712) 34-45-04.
 E-mail: vlacom@mail.ru

Белоконова Людмила Владимировна
 кандидат медицинских наук, доцент.
 E-mail: ludmila2611@yandex.ru

Корнеева Снежана Ивановна
 кандидат медицинских наук, ординатор.
 E-mail: vlacom@mail.ru

Стерликов Сергей Александрович
 ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ,
 доктор медицинских наук,
 заместитель руководителя.
 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
 Тел./факс: +7 (925) 507-82-21, +7 (495) 618-22-10.
 E-mail: sterlikov@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

*Kursk State Medical University,
 3, Karla Marksa St., Kursk, 305004.*

Vladislav M. Kolomiets
 Doctor of Medical Sciences, Professor.
 Phone/Fax: + 7 (4712) 34-45-04.
 Email: vlacom@mail.ru

Ljudmila V. Belokonova
 Candidate of Medical Sciences, Associate Professor.
 Email: ludmila2611@yandex.ru

Snezhana I. Korneeva
 Candidate of Medical Sciences, Resident.
 Email: vlacom@mail.ru

Sergey A. Sterlikov
 Central Research Institute for Public Health Organization
 and Informatization,
 Doctor of Medical Sciences, Deputy Head.
 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254
 Phone/Fax: +7 (925) 507-82-21; +7 (495) 618-22-10.
 Email: sterlikov@list.ru

Поступила 02.04.2019

Submitted as of 02.04.2019

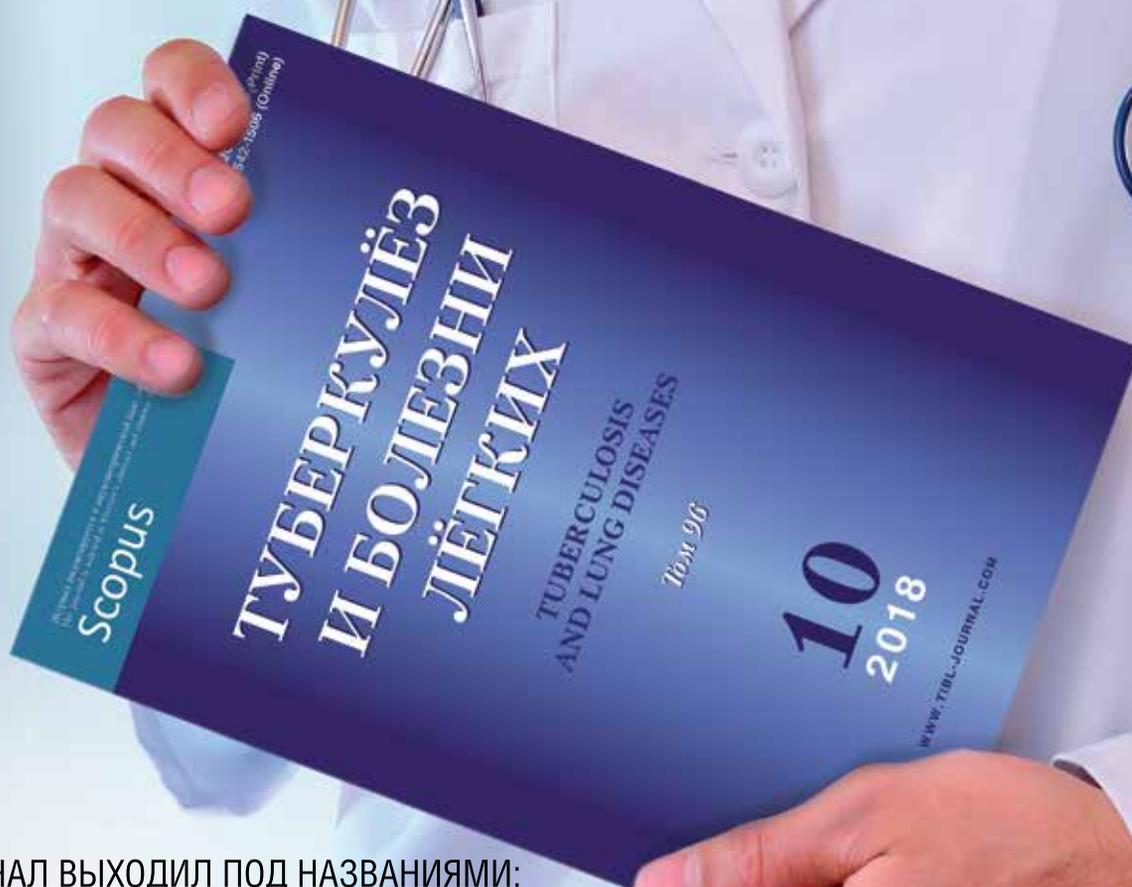
ЖУРНАЛ

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 для предприятий и организаций)

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

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

 Sirturo™



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

 phs Фармстандарт

ЛП-002281

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