

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 95

2
2017

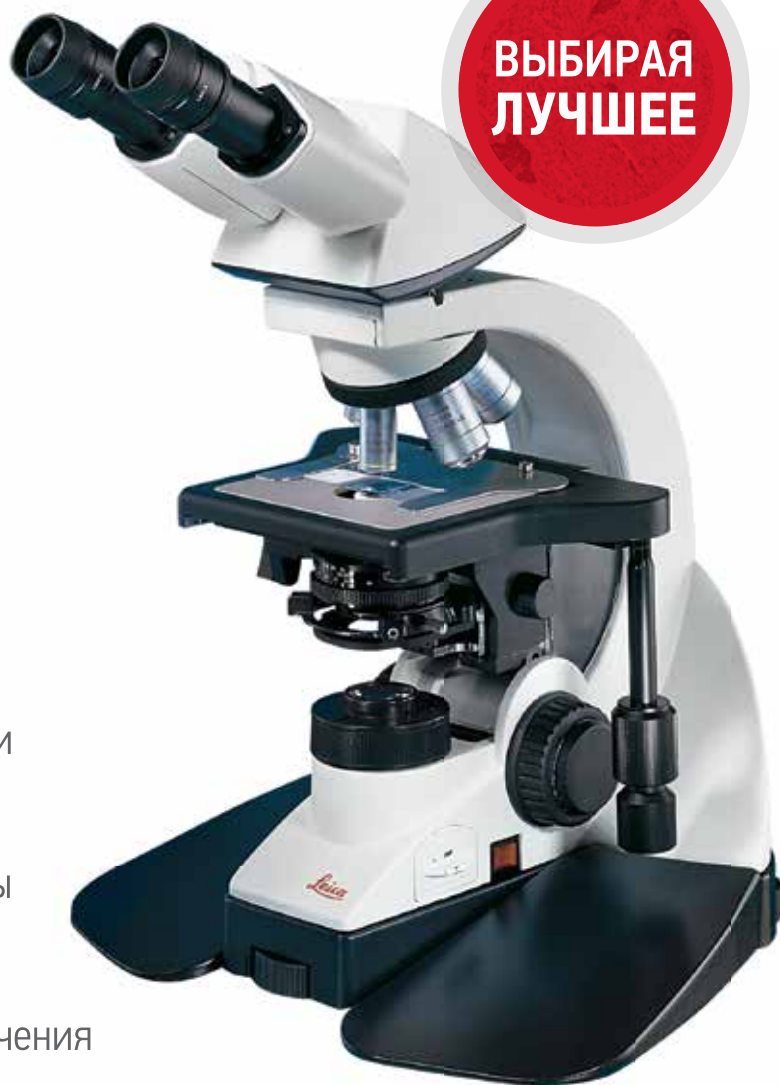
РЕШЕНИЕ ДЛЯ МИКРОСКОПИИ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Leica
MICROSYSTEMS

МИКРОСКОП LEICA DM1000

ВЫБИРАЯ
ЛУЧШЕЕ

- Регулируемые по высоте ручки фокусировки
- Установка ручки управления предметным столиком с левой или с правой стороны
- Эрголифт – подставка под микроскоп для регулировки высоты и угла наклона штатива
- Высококачественные объективы Leica с цветовой маркировкой, соответствующей маркировке конденсора для каждого увеличения



Авторизованный дистрибьютор Leica Biosystems (Германия) в России по направлению «Микроскопия» — компания «БиоЛайн»



ООО «БиоЛайн»
197101, Россия,
Санкт-Петербург
Пинский пер., д.3, лит.А
тел.: (812) 320 49 49
факс: (812) 320 49 40
e-mail: main@bioline.ru
www.bioline.ru

Москва, тел.: (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: (343) 287 32 49
Владивосток, тел.: (423) 201 18 08
Нижний Новгород, тел.: (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: (863) 268 99 32
Казань, тел.: (843) 570 66 88
Самара, тел.: (846) 246 06 54
Сочи, тел.: (862) 296 59 82

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:

8 800 333 00 49

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 95
2
2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна
д.м.н., профессор, НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

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

БРИКО Николай Иванович
академик РАН, д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «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, ГБОУ ВПО «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

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

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

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «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 Назимирович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Цинзерлинг В. А., Агапов М. М.

Современные подходы к морфологической диагностике туберкулеза 7

Оригинальные статьи

Рейхруд М. В., Краснов Д. В., Краснов В. А., Грищенко Н. Г., Петренко Т. И.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, проживающих в регионе с высокой распространенностью заболевания ... 13

Корецкая Н. М., Большакова И. А.

Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией 16

Черников А. Ю., Землянских Л. Г.

Акцентуация характера пациентов с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе 21

Панов Г. В., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Цветков А. И., Черноусова Л. Н.

Анализ мутаций микобактерий туберкулеза, определяющих их лекарственную устойчивость у больных с нелеченным туберкулезом легких при разном ВИЧ-статусе в Свердловской области 27

Яковлев А. А., Поздеева Е. С., Корнилов М. С., Скляр Л. Ф., Яковлев М. А.

Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края 33

Корниенко С. В., Великая О. В., Стогова Н. А., Иконина И. В.

Эффективность ежегодного проверочного флюорографического обследования населения Воронежской области 40

Дьякова М. Е., Алексеева Н. П., Эсмедляева Д. С., Перова Т. Л., Петрищев Н. Н., Яблонский П. К.

Оксид азота – биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса 45

Попов С. А., Можожкина Г. Н., Косенков С. А., Елистратова Н. А., Сабгайда Т. П.

Изучение эффективности ко-тримоксазола на модели экспериментального туберкулеза мышей, вызванного микобактериями туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью 51

Дискуссия

Кульчавеня Е. В., Жукова И. И.

Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов 59

Юбилей

Юбилей Марины Эдуардовны Лозовской 64

Юбилей Фарита Ахатовича Батырова 65

Юрий Петрович Чугаев (к 80-летию со дня рождения) 66

Эрдни Аббяевич Шогджиев (60 лет со дня рождения) 67

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 95
2
2017

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthisiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

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

Vladimir A. STAKHANOV

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

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School,
Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Gennady L. GUREVICH

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

Ravil Sh. VALIEV

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

Dmitry N. GOLUBEV

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

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 Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

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

CONTENTS

Review

- Tsinzerling V. A., Agapov M. M.**
Current approaches to morphologic diagnosis of tuberculosis. 7

Original Articles

- Reykhruud M. V., Krasnov D. V., Krasnov V. A., Grischenko N. G., Petrenko T. I.**
Delayed outcomes of surgical treatment of pulmonary tuberculosis patients residing in the region with high prevalence of the disease 13
- Koretskaya N. M., Bolshakova I. A.**
Typical features of primary drug resistance and viability of mycobacteria in tuberculosis patients with concurrent HIV infection 16
- Chernikov A. Yu., Zemlyanskikh L. G.**
Accentuation of personality traits in the patients with granulomatous lesions of respiratory organs in case of sarcoidosis and tuberculosis 21
- Panov G. V., Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Tsvetkov A. I., Chernousova L. N.**
Analysis of mutations of tuberculous mycobacteria defining drug resistance in HIV positive and HIV negative tuberculosis patients without prior history of treatment in Sverdlovsk region. 27
- Yakovlev A. A., Pozdeeva E. S., Kornilov M. S., Sklyar L. F., Yakovlev M. A.**
Integrated approaches to investigation of tuberculosis and HIV incidence among population of Primorsky kray 33
- Kornienko S. V., Velikaya O. V., Stogova N. A., Ikonina I. V.**
Efficiency of annual fluorography screening of the population in Voronezh region. 40
- Dyakova M. E., Alekseeva N. P., Esmedlyayeva D. S., Perova T. L., Petrishev N. N., Yablonsky P. K.**
Nitric oxide – biochemical marker of tuberculosis pathogenesis 45
- Popov S. A., Mozhokina G. N., Kosenkov S. A., Elistratova N. A., Sabgayda T. P.**
Investigation of co-trimoxazole efficiency using the experimental tuberculosis model in mice caused by tuberculous mycobacteria with extensive drug resistance. 51

Discussion

- Kulchavenya E. V., Zhukova I. I.**
Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers 59

Anniversaries

- Anniversary of Marina E. Lozovskaya. 64
- Anniversary of Farit A. Batyrov 65
- Yury P. Chugaev (celebrating his 80th anniversary) 66
- Erdni A. Shogdzhiev (celebrating his 60th anniversary) 67

1-2 июня 2017 г.



Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием
«ТУБЕРКУЛЕЗ И СОЧЕТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

Уважаемые коллеги!

*Информируем вас, что 1-2 июня 2017 г.
состоится Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции:
вызовы и перспективы».*

Место проведения:

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

Цель конференции:

ускоренное внедрение новых методов организации противотуберкулезных мероприятий, базирующихся на современных методиках диагностики и лечения туберкулеза, пациенториентированного подхода к организации лечебно-диагностических мероприятий.

Основные вопросы конференции:

1. Повышение эффективности противотуберкулезной помощи населению РФ.
2. Новые организационные технологии и оптимизация работы противотуберкулезных организаций.
3. Рассмотрение итогов реализации мероприятий по снижению смертности от туберкулеза в 2016 г.

**В рамках конференции запланировано проведение заседания
Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.**



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



НИИ фтизиопульмонологии



**14-15
НОЯБРЯ 2017**

Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров с международным участием
**«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ
ТУБЕРКУЛЕЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»**

All-Russian scientific-practical conference of phthisiologists with international participation

«AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO SOLVE THE PROBLEM OF TUBERCULOSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION»

Уважаемые коллеги!

Информируем вас, что 14-15 ноября 2017 г.

*состоится Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров
с международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы
туберкулеза в Российской Федерации».*

Место проведения:

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

Цель конференции:

поиск путей решения проблем оказания качественной противотуберкулезной помощи с использованием перспективных медицинских технологий.

Основные вопросы конференции:

1. Актуальные проблемы оказания качественной противотуберкулезной помощи на современном этапе.
2. Обсуждение вопросов преподавания фтизиатрии.
3. Планирование и проведение фундаментальных научных исследований.
4. Обсуждение кооперации стран БРИКС по вопросам туберкулеза, консолидация позиций их профессиональных сообществ по основным проблемам борьбы с туберкулезом.

**В рамках конференции запланировано проведение заседания
Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

© В. А. ЦИНЗЕРЛИНГ, М. М. АГАПОВ, 2016

УДН 616-002.5-07

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-2-7-12

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

В. А. ЦИНЗЕРЛИНГ^{1,2}, М. М. АГАПОВ¹¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Приведены характеристики наиболее актуальных методов морфологической диагностики туберкулеза с учетом объективных трудностей, встречающихся практикующим патологам, в том числе нередкого сочетания с ВИЧ-инфекцией, учащением нетуберкулезных микобактериозов и обнаружением микобактерий с атипичными свойствами, представленных кокковидными и ветвящимися формами. Обсуждается обнаружение внеклеточно расположенных возбудителей, а также их потенциальная способность к формированию биопленок.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии, тинкториальные свойства, морфологическая диагностика

Для цитирования: Цинзерлинг В. А., Агапов М. М. Современные подходы к морфологической диагностике туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 7-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-7-12

CURRENT APPROACHES TO MORPHOLOGIC DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS

V. A. TSINZERLING^{1,2}, M. M. AGAPOV¹¹St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

The article describes the most pertinent techniques for morphologic diagnosis of tuberculosis incorporating the related problems encountered by practicing pathologists including frequently meet co-infection with HIV, increase of non-tuberculous mycobacterioses and detection of mycobacteria possessing atypical properties presented by coccus and branching forms. The detection of causative agents located extracellular is discussed as well as their potential ability to form biofilms.

Key words: tuberculosis, mycobacteria, tinctorial properties, morphologic diagnosis

For citations: Tsinzerling V. A., Agapov M. M. Current approaches to morphologic diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 7-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-7-12

Несмотря на высокую эффективность микробиологических и иммунологических методов диагностики туберкулеза, которые определены приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. в качестве основных, и постепенное распространение молекулярно-генетических методов, актуальность морфологической диагностики туберкулеза в клинической практике не вызывает сомнений.

Наибольшее распространение получило выявление кислотоустойчивых бактерий по методу Циля – Нильсена, используемому в разных модификациях в большинстве патолого-анатомических лабораторий. Суть данного метода состоит в том, что толстая клеточная стенка микобактерий, имеющая в своем составе гетерогенную смесь высокомолекулярных липополисахаридов и обеспечивающая возбудителю непревзойденную устойчивость по отношению к разнообразным неблагоприятным факторам окружающей среды, будучи окрашенной, сохраняет краситель после обработки кислотами, благодаря чему микобактерии хорошо визуализируются на обесцвеченном фоне и тем самым отличаются от не обладающих кислотоустойчивостью микроорганизмов, из которых краситель вымывается.

Данный принцип был первоначально предложен немцем Паулем Эрлихом, затем его соотечественник Франц Циль (Franz Ziehl, 1857-1926) в 1882 г. предложил использовать карболовую кислоту для

облегчения проникновения красителя через клеточную стенку микобактерии, и, наконец, в 1884 г. уроженец Дании Фридрих Нильсен (Friedrich Neelsen, 1854-1898) улучшил методику за счет замены метилового фиолетового основным фуксином. В итоговом виде классическая пропись карболового фуксина по Цилю – Нильсену выглядела следующим образом: 1 г основного фуксина, 5 г фенола (карболовой кислоты), 10 мл 96%-ного этилового спирта.

Впоследствии множество авторов предлагали свои изменения данного состава в стремлении усилить окрашивающую способность раствора или, наоборот, сделать окраску более избирательной [19, 22, 25]. В частности, количество основного фуксина варьирует от 0,5 г (Goodpasture) до 10 г (Davalos), а фенола – от 3,75 г (Huntoon) до 25 г (Verhoeff). Встречаются варианты с увеличенным количеством спирта (Albrecht, Muller, Pottenger), а также включающие в состав глицерин. Отдельно следует отметить методы, использующие для окраски исключительно новый фуксин (New fuchsin C. I. 42520) вместо классического основного фуксина (C. I. 42510), представляющего собой смесь нового фуксина с менее метилированными розанилином, парарозанилином и маджентой II. Таким образом производится окраска по Файту (Fite), которая также характеризуется использованием вместо этанола метанола.

В некоторых источниках упоминается окраска по Брауну – Хоппсу (Brown – Hopps) [13], представляющая собой модификацию окраски по Граму, где на заключительных этапах в протокол включен пикроацетон – раствор пикриновой кислоты в ацетоне, обеспечивающий дополнительную дифференцировку и контрокрасивание фона микропрепарата в желтый цвет, а также в зависимости от конкретного источника иногда фигурирует дифференцирующий раствор Галлего, включающий формальдегид и уксусную кислоту. Данный метод окрашивания не демонстрирует более высокой чувствительности по сравнению с классической окраской по Граму, особенно если учесть технические сложности при выполнении данного протокола, связанные с высокой способностью ацетона к быстрому обесцвечиванию микропрепарата даже при минимальном превышении времени экспозиции. Специфичность метода, с учетом слабых грамположительных свойств туберкулезных микобактерий, также далека от идеала.

Более чувствительным методом по сравнению с классическими, использующим феномен кислотоустойчивости микобактерий, является флюоресцентное окрашивание с использованием в соотношении 2 : 1 Аурамина О (С. I. 41000), относящегося к классу диарилметанов, и Родамина В (С. I. 45170) из класса родаминов [16, 17], благодаря высокой контрастности позволяет выявлять не только классические палочки Коха с полностью сохраненной клеточной стенкой, но и атипичные формы микобактерий, потерявших часть компонентов клеточной стенки и демонстрирующих очень слабую кислотоустойчивость при окраске по Циллю – Нильсену. Для улучшения проникновения красителя внутрь микобактерий используется тот же комплекс мер, что и при окраске карболовым фуксином, а именно: нагревание и включение в состав красящего раствора карболовой кислоты. С учетом способности некоторых компонентов клеток (каротиноиды, коллаген, эластин и пр.) к аутофлюоресценции производится обесцвечивание фона с использованием перманганата калия. Естественно, для проведения исследования необходим флюоресцентный микроскоп.

Большие надежды связываются с иммуногистохимической диагностикой туберкулеза, однако на данный момент широкого распространения эта методика не имеет [11, 26]. Антитела к туберкулезным микобактериям представлены на рынке в ограниченном количестве и не всегда демонстрируют высокую чувствительность. Еще одной серьезной проблемой является перекрестная чувствительность ряда антител как к микобактериям туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. microti*), так и к нетуберкулезным микобактериям, что, с учетом распространенности последних, вызывает большие трудности в диагностике. Кроме того, нельзя не учитывать, что ни одна из имеющихся в настоящее время на рынке иммуно-

гистохимических систем официально не допущена к использованию с диагностическими целями.

В использовании для диагностики туберкулеза такого чувствительного метода, как ПЦР, наблюдается два направления: первое связано с получением экстракта ДНК из выбранных для исследования участков парафинового блока/среза посредством удаления парафина ксилолом с дальнейшим центрифугированием, извлечением из ткани ДНК и придания ей пригодного для исследования физического и химического состояния [2]; второе – с использованием в диагностике туберкулеза ПЦР *in situ*, предполагающего в качестве объекта исследования непосредственно гистологические срезы с парафиновых блоков, прошедших спиртовую проводку и фиксацию формалином. Данный метод способен демонстрировать значительную эффективность за счет высокой специфичности, но сопряжен с целым рядом технологических нюансов, так как при взаимодействии с формалином происходит необратимая потеря нуклеиновых кислот (свыше 90% РНК и не менее 75% ДНК), что сопровождается разрывом их цепей, ограничивающим размер пригодных к исследованию последовательностей, и появлением артефициальных мутаций, при этом отмечается большая склонность к повреждению краевых последовательностей, чем центральной части молекулы. Данный процесс в той или иной мере выражен и после заливки в парафин, вследствие чего блоки, находившиеся в архиве больше года, хуже поддаются исследованию, чем свежие. Пригодными для исследования считаются фрагменты нуклеиновых кислот, насчитывающие не менее 100 пар нуклеотидов. В целях увеличения размера амплифицируемых фрагментов нуклеиновых кислот используют различные приемы, такие как инкубация с таq-полимеразами и К-протеиназами, замена формалина жидкостью Карнуа, использование щадящих по отношению к ткани протоколов проводки и депарафинизации и т. д. При этом, например, К-протеиназу после примерно получасовой обработки необходимо в обязательном порядке инактивировать, как и эндогенную щелочную фосфатазу. Используемые для выявления туберкулезных микобактерий праймеры IS6110 имеют последовательности (5'-CCT GCG AGC GTA GGC GTC GG-3') и (5'-CTC GTC CAG CGC CGC TTC GG-3'). После осуществляемых аппаратно в амплификаторе денатурации, отжига и элонгации в течение примерно 35 циклов продукты ПЦР выявляются посредством овечьих антител к антидигоксингенину, сопряженных с щелочной фосфатазой в разведении 1/500. В качестве хромогена используется 5-бromo-4-хлоро-3-3-индолилфосфат толуидиновой соли тетразолиевого нитроголубого, а в качестве контркрасителя – ядерный прочный красный. Правильно проведенная ПЦР зачастую демонстрирует весьма интересные результаты, не только выявляя микобактерии в малом количестве там, где иные методы оказывались бессильны

(например, в случаях, трактовавшихся как болезнь Крона), но и демонстрируя локализацию возбудителя внеклеточно за пределами гранулемы [24].

Перспективным также видится использование конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, когда оптическая система формирует светящееся пятно на заданной глубине микрообъекта, что дает возможность путем сканирования получать послойное изображение препарата с контрастированием внутренних структур. Программное обеспечение КЛСМ обеспечивает визуализацию изображения, трехмерную реконструкцию объекта, различные виды анализа внутриклеточных структур. В конфокальном микроскопе путем послойного просмотра препарата достигнута возможность исследования фрагментов цитоскелета, изучения адгезии и межклеточных взаимодействий, возможность концентрационных измерений в компартментах клетки, измерений проницаемости цитоплазматических и митохондриальных мембран, внутриклеточного pH и потенциалов на клеточных мембранах, возможность осуществления тонких процедур получения трехмерной реконструкции клетки [4].

Хотя большинство классических методов диагностики туберкулеза стали рутинными, практикующие специалисты в современных условиях регулярно сталкиваются с рядом сложностей, влияющих на достоверность и своевременность постановки диагноза. Одной из основных проблем является изменчивость морфологии туберкулеза. Источником трудностей прежде всего является постоянно увеличивающееся число случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции, что не только приводит к увеличению тяжести и распространенности туберкулезного поражения, но и накладывает отпечаток на морфологическую картину заболевания [1].

Особенностями туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции являются нестандартное строение туберкулезной гранулемы и угнетение гранулематозной реакции тканей на возбудителя с преобладанием альтеративно-экссудативных изменений. При этом наблюдаются большие объемы казеозных масс, сниженное присутствие эпителиоидных клеток и лимфоцитов, а гигантские клетки Лангханса могут не обнаруживаться вовсе или быть атипичными. Все перечисленное является закономерным результатом угнетения клеточного звена иммунитета [5, 6].

Тем не менее было бы несправедливым жестко увязывать размытую морфологическую картину туберкулезного воспаления исключительно с иммуносупрессией. Накопленный опыт и современные данные свидетельствуют о том, что и без сопутствующей патологии выраженные, достоверные признаки классической туберкулезной гранулемы встречаются далеко не всегда, ставя под вопрос сам термин «специфическое воспаление», а отчасти сходная с туберкулезом морфологическая картина может определяться и при патологических процессах иной этиологии, что требует еще

большей настороженности в случае обнаружения морфологических признаков гранулематозного поражения [7, 8].

Следующий аспект состоит в возможности одновременного сочетания ВИЧ-инфекции не только с туберкулезом, но и с рядом других инфекций, способных наслаиваться на морфологическую картину туберкулеза. Такими инфекциями являются аспергиллез, криптококкоз, пневмоцистоз и микоплазмоз. Помимо этого, возможно сочетание туберкулезных микобактерий с нетуберкулезными [9, 20].

Еще одно явление, опять же наблюдаемое как в сочетании с ВИЧ, так и у иммунокомпетентных пациентов, представлено атипичными морфологическими и тинкториальными свойствами микобактерий. Феномен, при котором микобактерии не окрашиваются по Цилю – Нильсену либо окрашиваются крайне слабо, известен многим, но по-прежнему не имеет достоверного объяснения. Предполагается, что в таких случаях может иметь место полная или частичная утрата микобактериями своей клеточной стенки либо ее компонентов с образованием L-форм в ответ на неблагоприятные для возбудителя условия, создаваемые иммунной системой или вследствие химиотерапии (L-трансформирующее действие было обнаружено у большинства используемых в клинике противотуберкулезных препаратов). Принципиально важной особенностью L-форм является их способность к реверсии в исходные бактериальные формы с полным восстановлением вирулентности. Также необходимо отметить сохраняющуюся у них способность к размножению. Иными словами, несмотря на клинически благоприятную динамику, в случае ослабления устойчивости макроорганизма или на фоне прекращения химиотерапии имеется риск мощной эндогенной реинфекции за счет персистировавших L-форм [3].

Отдельного упоминания требует вопрос локализации микобактерий в ткани. В большинстве источников таковой «по умолчанию» считается внутриклеточная, этот феномен лежит в основе доминирующих взглядов на патогенез туберкулеза. Однако его полной характеристики *in vivo* с выявлением частоты при использовании различных методов в доступной литературе обнаружить не удалось. Практика показывает большую значимость внеклеточного расположения возбудителя, что позволяет вывести на новый уровень дискуссию о морфологии туберкулеза, так как в данном случае может иметь место образование возбудителем биопленок, особенно актуальное в связи с формированием лекарственной устойчивости. Микробные биопленки при туберкулезе затрагиваются вскользь лишь в единичных публикациях [21].

Большой интерес представляет присутствие в туберкулезном очаге атипичных форм микобактерий. Наряду с классическими палочками Коха, могут встречаться кокковидные (от 20 до 90% всех мико-

бактерий), ветвящиеся (от 1 до 10%) и различные другие формы (удлиненные, булабовидные и пр.), на которые также может приходиться до 10% микобактерий, обнаруживаемых с помощью ИГХ, флюоресцентных методов или окраски по Цилю – Нильсену.

Существует несколько вариантов происхождения атипичных микобактерий [10, 12, 15]:

1) попадание в организм извне сапрофитов, родственных туберкулезным микобактериям, имеющих с ними схожие тинкториальные и антигенные свойства;

2) атипичные формы микобактерий могут быть переходными этапами между обычными микобактериями и их L-формами;

3) при активном размножении микобактерий, особенно почкованием, молодые микроорганизмы первоначально приобретают именно атипичную форму: почки образуются чаще на конце клетки или на боковой поверхности, сначала появляется маленький бугорок, который увеличивается, округляется, затем отделяется или, оставаясь соединенным с материнской клеткой, развивается дальше. Почки, часто вытягиваясь в длину, превращаются в палочковидные ветки. Трудно в таких случаях установить, что считать почкой, а что – веткой, так как и почкование, и ветвление представляют в сущности один и тот же процесс. Различие заключается лишь в том, что при настоящем ветвлении ветки не отделяются и не могут существовать самостоятельно. В дальнейшем бугорок увеличивается в размерах и отпочковывается от материнской клетки в виде образования кокковидной формы. Весь цикл размножения и воспроизводства продолжается примерно 7-9 сут. Вновь появившиеся молодые палочки до окончательного формирования могут приобретать ветвящуюся форму, напоминающую мицелий плесневых грибов;

4) возможен обратный процесс: превращение обычных форм в кокковидные в конце жизненного цикла, когда клетки укорачиваются и принимают кокковидную форму. Кокковидные клетки имеют такой же диаметр, как и палочки, или несколько больший; одиночные, или соединены в пары, или короткие кривые цепочки, или механически сцеплены в пучки. Кокковидные клетки некоторое время продолжают размножаться, а затем переходят в состояние покоя. Таким образом, микобактерии в своем развитии проходят цикл превращений из палочковидных форм в кокковидные.

Хотя феномен образования L-форм (L – от названия Листеровского института в Великобритании, где данное явление на примере *Streptobacillus moniliformis* было впервые описано в 1935 г.) характерен для многих прокариот, применительно к микобактериям это свойство имеет особый интерес, так как именно пространственная структура и химический состав клеточной стенки обеспечивают их

уникальные свойства: начиная от тинкториальных и заканчивая иммуносупрессивными.

Повышенный интерес к образованию L-форм туберкулезными микобактериями наблюдался в середине XX в., когда уже был накоплен значительный материал, касавшийся наблюдений фильтрующихся форм возбудителя, имеющих атипичную морфологию и нестабильные тинкториальные свойства, и именно открытие процесса утраты бактериями клеточной стенки помогло продвинуться в данном направлении. Однако ближе к 80-м годам внимание к этой проблеме пошло на спад несмотря на остающиеся нерешенными вопросы. Принципиальным моментом в исследованиях L-форм микобактерий стало открытие и повсеместное внедрение химиотерапевтических методов лечения туберкулеза, ознаменовавшее новый этап в изучении микобактерий с атипичной морфологией, когда стало ясно, что L-трансформация вызвана непосредственно антибактериальными средствами [18, 23].

В зависимости от степени утраты клеточной стенки принято выделять протопласты и сферопласты. Протопласты полностью лишены клеточной стенки подобно микоплазмам. Сферопласты находятся в промежуточном положении ввиду неполной утраты клеточной стенки, следовательно, их физиологические и тинкториальные свойства также имеют черты как обычных кислотоустойчивых микобактерий, так и настоящих L-форм.

Ведущим элементом процесса исчезновения бактериальной клеточной стенки с дальнейшей утратой формы клетки (ввиду отсутствия жесткого каркаса) является потеря пептидогликанов, несущих опорную функцию, угнетение биосинтеза которых является одним из основных направлений L-трансформирующего действия противотуберкулезных препаратов [12, 14].

В различных источниках атипичные формы микобактерий имеют различные названия: микококки, амебоподобные клетки, почкующиеся дрожжеподобные структуры, элементарные тельца, нитчатые структуры, эндоспоры, овоидные клетки. Это в очередной раз подтверждает высокую степень полиморфизма, вызванного различными сочетаниями таких процессов, как неравномерное деление, почкование, протрузия-экструзия элементарных телец и гранул, внутриклеточная фрагментация цитоплазмы и т. д. Описаны так называемые материнские клетки – своеобразные симпласты, при распаде дающие множество гранулярных структур.

Непосредственные механизмы утраты клеточной стенки еще предстоит изучить. В частности, существует вариант, при котором синтез компонентов клеточной стенки не прекращается и они продолжают через мембранные поры выходить на наружную поверхность клетки, однако в дальнейшем не соединяются в единую структуру.

С образованием L-форм связывают и феномен дормантности – перехода микобактерий в покояще-

еся состояние в виде цистоподобных или спороподобных форм (в том числе внутри макрофагов при незавершенном фагоцитозе), позволяющее избегать взаимодействия с иммунной системой макроорганизма, но значительно снижающее потенциал к росту и делению (либо полностью исключающее эту возможность). Одним из примеров длительного существования микобактерий в дормантном виде на фоне сниженного иммунного статуса является прививка БЦЖ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых даже через много лет после вакцинации находят персистирующие микобактерии именно того штамма, который использовался во введенном препарате [10].

В отсутствие мощной клеточной стенки, затрудняющей обмен веществами с окружающей средой, L-формы микобактерий демонстрируют способ-

ность к ускоренному, а по сравнению с обычным медленным метаболизмом микобактерий – буквально бурному росту на любых стандартных средах, особенно в виде кокковидных и вегетирующих форм. Об активном метаболизме L-форм также свидетельствуют увеличенные в размерах митохондрии и эндоплазматическая сеть.

Исходя из вышесказанного ясно, что в прямой зависимости от состояния клеточной стенки микобактерий находятся и их тинкториальные свойства, особенно на примере классической окраски по Цилю – Нильсену. Приходится констатировать, что надежных методов выявления атипичных форм микобактерий туберкулеза в тканях морфологическими методами в настоящее время не существует, что закреплено консенсусом круглого стола конгресса НАФ.

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. Гринберг Л. М., Баранова Е. Ю., Вибе А. О. и др. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза микобактериальных инфекций // Урал. мед. ж. – 2005. – С. 44-48.
2. Долгова Е. А., Альварес Фигероа М. В., Шахгильдян В. И. и др. Применение полимеразной цепной реакции для ранней диагностики туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Инфекц. болезни. – 2014. – № 4. – С. 11-17.
3. Дорожкова И. Р., Карачунский М. А., Абдуллаева Э. Т. и др. Выявление L-форм микобактерий туберкулеза как прогностический критерий рецидивов и обострений туберкулеза у больных с большими остаточными туберкулезными изменениями в легких // Пробл. туб. – 1989. – № 3. – С. 14-17.
4. Ерохина М. В., Незлин Л. П., Авдиенко В. Г. и др. Иммуногистохимическое выявление *Mycobacterium tuberculosis* в ткани легких у больных туберкулезом с использованием лазерной сканирующей микроскопии // Известия РАН. Серия биологическая. – 2016. – № 1. – С. 1-5.
5. Попова А. А., Кравченко А. В., Серебровская Л. В. Изменения системы иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2008. – № 4. – С. 54.
6. Перельман М. И. Фтизиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
7. Цинзерлинг В. А. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинико-морфологических сопоставлений // Мед. академ. журнал. – 2013. – № 13 (4). – С. 87-91.
8. Цинзерлинг В. А., Карев В. Е., Аветисян А. О. и др. К вопросу об этиологии макрофагальных гранул в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдения из практики // Журнал инфектологии. – 2013. – № 5 (3). – С. 67-70.
9. Цинзерлинг В. А., Комарова Д. В., Рахманова А. Г. и др. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Архив патологии. – 2010. – № 2. – С. 26-30.
10. Шлеева М. О., Салина Е. Г., Капрельянц А. С. Покоящиеся формы микобактерий: обзор // Микробиология. – 2010. – Т. 79, № 1. – С. 3-15.
11. Эллиниди В. Н., Ариэль Б. М., Самусенко И. А., Туголукова Л. В. Иммуногистохимический метод в диагностике туберкулеза // Арх. патологии. – 2007. – № 5. – С. 36-37.
12. Beran V., Havelkova M., Kaustova J. et al. Cell wall deficient forms of mycobacteria: a review // Veterinarni Medicina. – 2006. – № 7 (51). – P. 365-389.
13. Brown J. H., Brenn L. A method for the differential staining of Gram positive and Gram negative bacteria in tissue sections // Bull. John Hopkins Hosp. – 1931. – Vol. 48. – P. 69.
14. Cardona P., Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis* – latent bacilli // Europ. Respir. J. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 1044-1051.

REFERENCES

1. Grinberg L.M., Baranova E.Yu., Vibe A.O. et al. Current questions of pathology and pathomorphism of mycobacterial infections. *Ural. Med. J.*, 2005, pp. 44-48. (In Russ.)
2. Dolgova E.A., Alvares Figeroa M.V., Shakhgildyan V.I. et al. Use of polymerase chain reaction for early diagnosis of tuberculosis in the patients with advanced stage of HIV infection. *Infekts. Bolezni*, 2014, no. 4. pp. 11-17. (In Russ.)
3. Dorozhkova I.R., Karachunskiy M.A., Abdullaeva E.T. et al. Detection of L-form of tuberculous mycobacteria as prognostic criterion of tuberculosis relapses and exacerbations in those with significant residual tuberculous changes in the lungs. *Probl. Tub.*, 1989, no. 3, pp. 14-17. (In Russ.)
4. Erokhina M.V., Nezlin L.P., Avdienko V.G. et al. Immunohistochemical detection of *Mycobacterium tuberculosis* in the lung tissue of tuberculosis patients with the use of scanning laser microscopy. *Izvestiya RAN. Seriya Biologicheskaya*, 2016, no. 1. pp. 1-5. (In Russ.)
5. Popova A.A., Kravchenko A.V., Serebrovskaya L.V. Changes in the immunity system of HIV/TB patients. *Epidemiol. i Infekts. Bolezni*, 2008, no. 4. pp. 54. (In Russ.)
6. Perelman M.I. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthisiology. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007.
7. Tsinzerling V.A. HIV infection and tuberculosis. Problems of clinical and morphologic comparison. *Med. Akadem. Journal*, 2013, no. 13 (4), pp. 87-91. (In Russ.)
8. Tsinzerling V.A., Karev V.E., Avetisyan A.O. et al. On the issue of nosetiology of macrophagal granulomas in respiratory organs and lymph nodes: clinical cases. *Journal Infektologii*, 2013, no. 5 (3), pp. 67-70. (In Russ.)
9. Tsinzerling V.A., Komarova D.V., Rakhmanova A.G. et al. Actual problems of morphological diagnostics and pathomorphism of HIV infection. *Arkhiv Patologii*, 2010, no. 2. pp. 26-30. (In Russ.)
10. Shleeveva M.O., Salina E.G., Kaprelyants A.S. Dormant forms of mycobacteria: review. *Mikrobiologiya*, 2010, vol. 79, no. 1. pp. 3-15. (In Russ.)
11. Ellinidi V.N., Ariel B.M., Samusenko I.A., Tugolukova L.V. Immunocytochemistry technique for diagnostics of tuberculosis. *Arkh. Patologii*, 2007, no. 5. pp. 36-37. (In Russ.)
12. Beran V., Havelkova M., Kaustova J. et al. Cell wall deficient forms of mycobacteria: a review. *Veterinarni Medicina*, 2006, no. 7 (51), pp. 365-389.
13. Brown J.H., Brenn L. A method for the differential staining of Gram positive and Gram negative bacteria in tissue sections. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1931, vol. 48, pp. 69.
14. Cardona P., Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis* – latent bacilli. *Europ. Respir. J.*, 2004, vol. 24, no. 6, pp. 1044-1051.

15. Chandrasekhar S., Ratnam, S. Studies on cell-wall deficient non-acid fast variants of *Mycobacterium tuberculosis* // *Tub. Lung Diseases*. – 1992. – Vol. 73, № 5. – P. 273-279.
16. Culling C. F. A., Alison R. T., Barr W. T. Cellular Pathology Technique, 4th ed. Butterworths, London, UK, 1985.
17. Drury R. A. B., Wallington E. A. Carleton's histological technique Ed. 5. Oxford University Press, Oxford, UK, 1980.
18. Flynn J., Chan J. Tuberculosis: latency and reactivation // *Infect. Immunity*. – 2001. – Vol. 69, № 7. – P. 4195-4201.
19. Gray P. The Microtome's Formulary and Guide, 1954.
20. Hwang S. M., Lim M. S., Hong Y. J. Simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2013. – Vol. 93, № 6. – P. 642-646.
21. Ian M. Orme. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis // *Tuberculosis*. – 2014. – № 94. – P. 8-14.
22. Lillie R. D. Histopathologic technic and practical histochemistry. New York, USA.
23. Markova N., Michailova L., Jourdanova M. et al. Exhibition of persistent and drug-tolerant L-form habit of *Mycobacterium tuberculosis* during infection in rats // *Central Eur. J. Biology*. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 407-416.
24. Pulimood A., Shajan P., Rook G., Donoghue H. In situ PCR for *Mycobacterium tuberculosis* in endoscopic mucosal biopsy specimens of intestinal tuberculosis and crohn disease // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2008. – № 129. – P. 846-851.
25. Putt F. A. Manual of histopathological staining methods. New York, NY, USA, 1972.
26. Ulrichs T., Lefmann M., Reich M. et al. Modified immunohistological staining allows detection of Ziehl-Neelsen negative *Mycobacterium tuberculosis* organisms and their precise localization in human tissue // *J. Pathol.* – 2005. – Vol. 205. – P. 633-640.
15. Chandrasekhar S., Ratnam, S. Studies on cell-wall deficient non-acid fast variants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tub. Lung Diseases*, 1992, vol. 73, no. 5, pp. 273-279.
16. Culling C.F.A., Alison R.T., Barr W.T. Cellular Pathology Technique, 4th ed., Butterworths, London, UK, 1985.
17. Drury R.A.B., Wallington E.A. Carleton's histological technique Ed. 5. Oxford University Press, Oxford, UK, 1980.
18. Flynn J., Chan J. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infect. Immunity*, 2001, vol. 69, no. 7, pp. 4195-4201.
19. Gray P. The Microtome's Formulary and Guide, 1954.
20. Hwang S.M., Lim M.S., Hong Y.J. Simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, vol. 93, no. 6, pp. 642-646.
21. Ian M. Orme. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis*, 2014, no. 94, pp. 8-14.
22. Lillie R.D. Histopathologic technic and practical histochemistry. New York, USA.
23. Markova N., Michailova L., Jourdanova M. et al. Exhibition of persistent and drug-tolerant L-form habit of *Mycobacterium tuberculosis* during infection in rats. *Central Eur. J. Biology*, 2008, vol. 3, no. 4, pp. 407-416.
24. Pulimood A., Shajan P., Rook G., Donoghue H. In situ PCR for *Mycobacterium tuberculosis* in endoscopic mucosal biopsy specimens of intestinal tuberculosis and crohn disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2008, no. 129, pp. 846-851.
25. Putt F.A. Manual of histopathological staining methods. New York, NY, USA, 1972.
26. Ulrichs T., Lefmann M., Reich M. et al. Modified immunohistological staining allows detection of Ziehl-Neelsen negative *Mycobacterium tuberculosis* organisms and their precise localization in human tissue. *J. Pathol.*, 2005, vol. 205, pp. 633-640.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д. 7-9.

Цинзерлинг Всеволод Александрович

профессор кафедры патологии, ведущий научный
сотрудник СПбНИИ фтизиопульмонологии.
E-mail: zinserling@yandex.ru

Агапов Михаил Михайлович

аспирант.
E-mail: m.agapov@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia
7-9, Universitetskaya Nab., St. Petersburg, 199034

Vsevolod A. Tsinzerling

Professor of Pathology Department,
Leading Researcher of St. Petersburg Phthisiopulmonology
Research Institute.
E-mail: zinserling@yandex.ru

Mikhail M. Agapov

Post-Graduate Student.
E-mail: m.agapov@mail.ru

Поступила 19.10.2016

Submitted as of 19.10.2016

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

М. В. РЕЙХРУД, Д. В. КРАСНОВ, В. А. КРАСНОВ, Н. Г. ГРИЩЕНКО, Т. И. ПЕТРЕНКО

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

Проведено ретроспективное когортное исследование эффективности хирургического лечения больных туберкулезом легких, проживающих в регионе с высокой распространенностью заболевания. Выделены две сопоставимые по клинико-лабораторным данным, по характеру течения заболевания, по наличию показаний к хирургическому лечению группы больных, проживающих в Республике Алтай, которые с 2007 по 2012 г. были проконсультированы фтизиохирургом (всего 185 человек). В основной группе было 110 больных, в контрольной – 75. При анализе результатов установлено, что использование хирургических методов лечения позволило абациллировать 90,7% больных в основной группе, а среди больных, отказавшихся от хирургического лечения (группа сравнения), – 66,1%. Деструктивные изменения ликвидированы у 90,8% больных в основной группе, в группе сравнения закрытие полостей распада наблюдалось только у 56,3% пациентов ($p = 0,0001$, χ^2).

Ключевые слова: туберкулез легких, результаты хирургического лечения туберкулеза

Для цитирования: Рейхруд М. В., Краснов Д. В., Краснов В. А., Грищенко Н. Г., Петренко Т. И. Отдаленные результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, проживающих в регионе с высокой распространенностью заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 13-15. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-13-15

DELAYED OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS RESIDING IN THE REGION WITH HIGH PREVALENCE OF THE DISEASE

M. V. REYKHRUD, D. V. KRASNOV, V. A. KRASNOV, N. G. GRISCHENKO, T. I. PETRENKO

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Retrospective cohort study was conducted in order to investigate the efficiency of surgical treatment in pulmonary tuberculosis patients residing in the region with high prevalence of the disease. Two groups of patients were enrolled comparable regarding the course of the disease, presence of surgery indications, living in Altai Republic, who had been examined by TB surgeon (totally 185 persons). 110 patients enrolled into the first group included and 75 patients were enrolled in the control one. While analyzing the results it was found out that surgery allowed achieving sputum conversion in 90.7% of patients in the main group, and among those who refused surgical treatment conversion rate made 66.1% Destructive changes were eliminated in 90.8% in the main group while in the control group cavity healing was achieved only in 56.3% of patients ($p = 0.0001$, χ^2).

Key words: pulmonary tuberculosis, results of surgical treatment of tuberculosis

For citations: Reykhrud M. V., Krasnov D. V., Krasnov V. A., Grischenko N. G., Petrenko T. I. Delayed outcomes of surgical treatment of pulmonary tuberculosis patients residing in the region with high prevalence of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 13-15. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-13-15

В условиях низкой эффективности химиотерапии значительную роль в комплексном лечении играют хирургические методы, при этом главной задачей фтизиохирургии становится прекращение бактериовыделения у больных [4].

Однако в сложившейся ситуации некоторые отечественные авторы ставят под сомнение необходимость хирургического компонента комплексного лечения, в частности туберкулем [1].

С другой стороны, по мнению О. Б. Нечаевой и др. (2012), хирургические методы оправданы, но выполняются по всей стране в недостаточном объеме и не влияют на эпидемическую ситуацию [2]. Иностранные авторы также отмечают важность хирургического компонента и считают его неотъемлемой частью лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, даже при ограниченных ресурсах [7].

Показатель доли оперированных среди больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе сохраняется на низком уровне (в 2015 г. он составил 10,0 и 5,9% от среднегодовой численности больных фиброзно-кавернозным туберкулезом), но превышает в СФО средние данные по России (в 2014 г. – 7,3%) [3]. Таким образом, в условиях эпидемии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза назрела необходимость оценки эффективности хирургической помощи больным туберкулезом легких.

В основе исследования – анализ эффективности хирургического лечения больных жителей Республики Алтай на основе изучения отдаленных результатов. Данный субъект РФ относится к территориям СФО, где в противотуберкулезной службе отсутствует торакальное отделение и большинство паци-

ентов получают хирургическую помощь в Новосибирском НИИ туберкулеза. В регионе сохраняется сложная эпидемическая ситуация по туберкулезу, распространенность заболевания в 2015 г. составила 235,4 случая на 100 тыс. населения, что выше средних показателей по России (129,1) в 1,8 раза [3].

Цель исследования: оценить эффективность хирургического лечения больных туберкулезом легких, проживающих в регионе с высокой распространенностью заболевания.

Материалы и методы

В 2014-2015 гг. проведено ретроспективное когортное исследование, в котором выделено две сопоставимые по своим клинико-лабораторным данным, по характеру течения заболевания, по наличию показаний к хирургическому лечению группы больных, проживающих в Республике Алтай, которые с 2007 по 2012 г. были осмотрены фтизиохирургом (всего 185 человек). В основную группу включено 110 пациентов, которые прооперированы в хирургическом отделении Новосибирского НИИ туберкулеза, группу сравнения составили 75 больных, которые по разным причинам отказались от предложенного хирургического вмешательства и продолжили терапевтическое лечение по месту жительства в необходимые сроки, определенные врачебной комиссией фтизиатрической службы Республики Алтай.

Мужчин в основной группе было 75 (68,2%), в группе сравнения – 61 (84,3%) ($p = 0,05$, χ^2). На момент выявления у большинства пациентов обеих групп диагностировали инфильтративный туберкулез – у 82 (74,5%) и 58 (77,3%) ($p = 0,67$, χ^2).

На момент определения показаний к хирургическому лечению туберкулема легкого была у 69 (62,7%) и 41 (54,7%) больных анализируемых групп ($p = 0,27$, χ^2), фиброзно-кавернозный туберкулез сформировался у 35 и 33 (31,8 и 44%) соответственно ($p = 0,09$, χ^2) (табл.).

Бактериовыделение методами люминесцентной микроскопии и посева выявлялось у 76 (68,8%) пациентов основной и 59 (78,7%) – контрольной группы ($p = 0,15$, χ^2). На момент консультации абациллировано 45 (59,2%) и 27 (45,8%) пациентов соответственно. Таким образом, несмотря на проводимое лечение, бактериовыделение сохранялось у 31 (40,8%) и 32 (54,2%) анализируемых больных ($p = 0,12$, χ^2). Лекарственная устойчивость возбудителя выявлена почти у половины бактериовыделителей – у 53 (69,7%) и 32 (54,2%) ($p = 0,06$, χ^2). Фаза распада в основной группе наблюдалась у 87 (79,1%) пациентов, в группе сравнения – у 71 (94,7%) ($p = 0,0032$, χ^2).

Всем больным основной группы выполнены различные виды хирургических вмешательств. В основ-

Таблица. Диагноз пациентов сравниваемых групп на момент консультации фтизиохирурга

Table. Diagnosis of patients in the compared groups at the moment of examination by TB surgeon

Диагноз	Группы наблюдения				p
	основная группа		контрольная группа		
	абс.	%	абс.	%	
Кавернозный туберкулез	2	1,8	0	0	0,35**
Туберкулема	69	62,7	41	54,6	0,27*
Фиброзно-кавернозный туберкулез	35	31,8	33	33	0,09*
Казеозная пневмония	3	2,7	0	0	0,20**
Эмпиема плевры	1	0,9	0	0	0,59**
Инфильтративный туберкулез	0	0	1	1,4	0,40**
Всего	110	100,0	75	100,0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона, ** – ТТФ.

ном производились резекции легкого различного объема – 90 (81,8%) пациентов. Коллапсохирургические вмешательства (остеопластическая торакопластика по Bjork в модификации Новосибирского НИИ туберкулеза) выполнены у 20 пациентов (18,2%).

Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения Statistica 7 с использованием непараметрических методов – точный критерий Фишера (ϕ), χ^2 Пирсона. Оценивали результаты комплексного лечения по истечении всего курса противотуберкулезной терапии, который был определен врачебной комиссией фтизиатрической службы Республики Алтай.

Результаты исследования

Хирургическое лечение позволило абациллировать 24 человека в основной группе. Среди больных, отказавшихся от хирургического лечения (группа сравнения), с сохраняющимся бактериовыделением абациллировано 12 пациентов ($p = 0,0014$, ТТФ). Деструктивные изменения ликвидированы у 79 (90,8%) больных основной группы, в группе сравнения закрытие полостей распада наблюдалось только у 40 (56,3%) пациентов ($p = 0,0001$, χ^2).

Заключение

Применение хирургических методов в комплексном лечении больных туберкулезом легких оправдано и позволяет по завершении общего курса лечения добиться абациллирования и закрытия полостей распада у большего числа пациентов в сравнении с больными, имеющими показания к операции, но отказавшимися от оперативного вмешательства по разным причинам.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Валиев Р.Ш. и др. Эпидемическое значение туберкулем легких, результаты их хирургического и нехирургического лечения по данным Республики Татарстан // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 18-21.
2. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В., Муравьев К. А. Влияние хирургических методов лечения на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 27-35.
3. Ревякина О. В., Алексеева Т. В., Филиппова О. П. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2016. – 91 с.
4. Редкие операции в торакальной хирургии / Под ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю. Н. Левашева. – СПб.: Аврора-Дизайн, 2010. – С. 132.
5. Цыбикова Э. Б. Результаты лечения деструктивного туберкулеза легких у впервые выявленных больных // Соц. аспекты здоровья населения. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 13.
6. Perelman M. I. Tuberculosis in Russia // J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Vol. 4, № 12. – P. 1097-1103.
7. Somocurcio J. G., Sotomayor A., Shin S. et al. Surgery for patients with drug resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru // Thorax. – 2007. – Vol. 62 – P. 416-421.

REFERENCES

1. Valiev R.Sh. et al. Epidemic value of pulmonary tuberculomas, results of their surgical and conservative treatment as per the data of Tatarstan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 4, pp. 18-21. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B., Eysmont N.V., Muraviev K.A. Impact of surgical treatment techniques on tuberculosis epidemic in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 4, pp. 27-35. (In Russ.)
3. Revyakina O.V., Alekseeva T.V., Filippova O.P. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU Publ., 2016, 91 p.
4. *Redkie operatsii v torakalnoy khirurgii*. [Rare interventions in thoracic surgery]. Ed. by Yu. N. Levashov, St. Petersburg, Avrora - Dizayn Publ., 2010, pp. 132.
5. Tsybikova E.B. Surgical treatment outcomes of new destructive pulmonary tuberculosis patients. *Sots. Asp. Zdorov'ya Naseleniya*, 2011, vol. 18, no. 2, pp. 13. (In Russ.)
6. Perelman M.I. Tuberculosis in Russia. *J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2000, vol. 4, no. 12, pp. 1097-1103.
7. Somocurcio J.G., Sotomayor A., Shin S. et al. Surgery for patients with drug resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax*, 2007, vol. 62, pp. 416-421.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Рейхруд Михаил Владимирович

врач – торакальный хирург.

Тел.: 8 (383) 203-76-93.

E-mail: mvr@cn.ru

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук, заведующий отделением.

Тел.: 8 (383) 203-76-93.

E-mail: krasnov77@bk.ru

Краснов Владимир Александрович

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный врач РФ, директор.

Тел.: 8 (383) 203-78-25.

E-mail: krasnovvtub@mail.ru

Грищенко Николай Геннадьевич

доктор медицинских наук, врач – торакальный хирург.

Тел.: 8 (383) 203-76-93.

E-mail: grischenko-ng@mail.ru

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук,

заместитель директора по науке.

Тел.: 8 (383) 203-83-58.

E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Mikhail V. Reykhrud

Thoracic Surgeon.

Phone: +7 (383) 203-76-93.

E-mail: mvr@cn.ru

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences, Head of Department.

Phone: +7 (383) 203-76-93.

E-mail: krasnov77@bk.ru

Vladimir A. Krasnov

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Honored Doctor of Russia, Director.

Phone: +7 (383) 203-78-25.

E-mail: krasnovvtub@mail.ru

Nikolay G. Grischenko

Doctor of Medical Sciences, Thoracic Surgeon.

Phone: +7 (383) 203-76-93.

E-mail: grischenko-ng@mail.ru

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences,

Deputy Director for Research.

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

E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Поступила 30.06.2016

Submitted as of 30.06.2016

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Н. М. КОРЕЦКАЯ, И. А. БОЛЬШАКОВА

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия

Цель: изучить структуру, спектр первичной лекарственной устойчивости (ПЛУ) и жизнеспособность микобактерий (МБТ) у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Изучены структура, спектр ПЛУ и жизнеспособность МБТ у 67 больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Результаты. Установлено, что впервые выявленный лекарственно-устойчивый туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией характеризуется тяжелой структурой лекарственной устойчивости с выраженным преобладанием множественной (73,1%) и широкой (16,4%) ПЛУ возбудителя, в большинстве случаев сочетающейся с устойчивостью к препаратам основного и резервного рядов. Отмечена практически тотальная ПЛУ к изониазиду, стрептомицину и рифампицину, а также высокая доля штаммов МБТ, устойчивых к противотуберкулезным препаратам резервного ряда, среди которых особенно следует отметить устойчивость к офлоксацину, имеющую место у каждого 4-го больного. Вышеуказанные особенности лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, значительно затрудняют формирование необходимого набора противотуберкулезных препаратов для проведения химиотерапии по IV и V режимам, что, несомненно, отражается на эффективности лечения и существенно увеличивает летальность пациентов данной категории.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, микобактерии, лекарственная устойчивость, жизнеспособность

Для цитирования: Корецкая Н. М., Большакова И. А. Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 16-20. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-16-20

TYPICAL FEATURES OF PRIMARY DRUG RESISTANCE AND VIABILITY OF MYCOBACTERIA IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT HIV INFECTION

N. M. KORETSKAYA, I. A. BOLSHAKOVA

V. F. Voyno-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Goal: to study the structure, profile of primary drug resistance and viability of mycobacteria in tuberculosis patients with concurrent HIV infection.

Materials and methods. Structure, profile of primary drug resistance and viability of mycobacteria were studied in 67 pulmonary tuberculosis patients with concurrent HIV infection.

Results. It has been found out that new drug resistance tuberculosis in those suffering from HIV infection is characterized by severe structure of drug resistance with obvious predominance of multiple (73.1%) and extensive (16.4%) primary drug resistance combined with resistance to main and reserve TB drugs in the majority of cases. Nearly total primary drug resistance to isoniazid, streptomycin and rifampicin has been observed as well as severe burden of TB strains resistant to reserve drugs among which special attention is to be paid to resistance to ofloxacin, detected in the each 4th patient. The above features of drug resistance in tuberculosis patients with concurrent HIV infection create significant difficulties for compilation of the proper regimen of TB drugs for chemotherapy as per regimens IV and V thus inevitably deteriorating treatment efficiency and significantly increasing mortality of such patients.

Key words: tuberculosis, HIV infection, mycobacteria, drug resistance, viability

For citations: Koretskaya N. M., Bolshakova I. A. Typical features of primary drug resistance and viability of mycobacteria in tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 16-20. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-16-20

В настоящее время в России наступила стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу, однако сохраняется ее неустойчивость в связи с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции и ростом доли туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя [7, 10].

Туберкулез – одно из наиболее частых вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, вызывающее тяжелые поражения различной локализации и являющееся основной причиной летального исхода у больных на стадии СПИДа [4, 12]. Больные, име-

ющие одновременно туберкулез и ВИЧ-инфекцию, относятся к наиболее сложному контингенту как среди больных ВИЧ-инфекцией, так и среди больных туберкулезом [14]. Одновременное лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза представляет большую сложность как для врача, так и для пациента, однако как бы не было трудно лечение сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции, неблагоприятная эпидемическая обстановка требует совместных усилий фтизиатров и инфекционистов, направленных на снижение смертности пациентов [13].

Повсеместное распространение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) вносит дополнительные сложности в лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [8, 9, 12], что требует накопления и изучения данных по первичной лекарственной устойчивости (в том числе МЛУ) МБТ, выделяемых этими больными [1, 5, 6, 11].

Цель исследования: изучить структуру, спектр первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособность МБТ у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Обследовано 67 больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (мужчины – 74,6%, женщины – 25,4%), проходивших стационарный этап лечения в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1 в 2016 г. У всех больных туберкулез был выявлен впервые. Все больные являлись бактериовыделителями лекарственно-устойчивых микобактерий. Бактериовыделение установлено путем посева мокроты на питательную среду Левенштейна – Йенсена.

Исследование лекарственной чувствительности штаммов МБТ проводили с помощью стандартного непрямого метода абсолютных концентраций. Изучали лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного (изониазиду – Н, рифампицину – R, стрептомицину – S, этамбутолу – E, пиперазину – Z) и резервного (канамицину – K, амикацину – Am, капреомицину – Cap, этионамиду – Et, протионамиду – Pt, циклосерину – Cs, офлоксацину – Ofl, ПАСКу – PAS) рядов. В структуре первичной лекарственной устойчивости МБТ учитывали моно- и полирезистентность, МЛУ и широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ).

Жизнеспособность культур МБТ, выделенных из мокроты больных до начала лечения, оценивали по критериям скорости и массивности роста по общепринятой методике [3]. Появление колоний микобактерий в срок до 30 дней оценивали как быстрый рост, свыше 30 дней – как замедленный. Оценку массивности роста проводили по следующей схеме: до 20 колоний – скудный, 20-100 – умеренный, свыше 100 – обильный. Высокой жизнеспособностью характеризовались микобактерии, культуры которых давали рост в течение 30 дней с числом колоний более 100; низкой жизнеспособностью обладали МБТ, растущие более 30 сут с количеством колоний менее 20. Все остальные варианты оценивали как средняя жизнеспособность.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена при помощи программы Microsoft Excel 2010. Описательная статистика для качественных признаков представлена процентными долями и их стандартными ошибками.

Результаты исследования

По формам туберкулезного процесса больные распределились следующим образом: диссеминированная – $64,2 \pm 5,9\%$, инфильтративная – $25,4 \pm 5,3\%$, очаговая – $5,9 \pm 2,9\%$, туберкулема – $3,0 \pm 2,1\%$; на долю фиброзно-кавернозного туберкулеза приходилось $1,5 \pm 1,5\%$. Распад легочной ткани установлен в $46,3 \pm 6,1\%$ случаев. Особое внимание обращает на себя диссонанс между частотой распада легочной ткани и бактериовыделением, которое, как было указано выше, имело место у всех больных. У большинства пациентов наблюдались поздние стадии ВИЧ-инфекции: IVБ – $70,1 \pm 5,5\%$, IVВ – $7,5 \pm 3,2\%$, V – $1,5 \pm 1,5\%$. Значительно ниже была доля больных с III стадией ВИЧ-инфекции – $20,9 \pm 5,0\%$.

Как показали результаты исследования, приведенные в табл. 1, лишь в $10,5 \pm 3,7\%$ случаев наблюдалась моно- и полирезистентность.

Таблица 1. Структура первичной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (%; $M \pm m$)

Вид лекарственной устойчивости МБТ	абс.	%
Монорезистентность	3	$4,5 \pm 2,5$
Полирезистентность	4	$6,0 \pm 2,9$
Классическая МЛУ (изониазид + рифампицин)	2	$3,0 \pm 2,1$
МЛУ + устойчивость к ПТП I ряда	18	$26,9 \pm 5,4$
МЛУ + устойчивость к ПТП II ряда	3	$4,5 \pm 2,5$
МЛУ + устойчивость к ПТП I и II рядов	26	$38,7 \pm 6,0$
ШЛУ	11	$16,4 \pm 4,5$

Наибольшую долю имела МЛУ МБТ, составившая $73,1 \pm 5,4\%$; на долю ШЛУ приходилось $16,4 \pm 4,5\%$. Столь высокая частота МЛУ МБТ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, отмечена и другими авторами [2], и она превышает данный показатель среди всей популяции больных туберкулезом [14].

Анализ характера МЛУ МБТ (табл. 1) позволил установить, что классическая МЛУ (устойчивость только к сочетанию Н + R) имела лишь в $3,0 \pm 2,1\%$ случаев; сочетание МЛУ с резистентностью к препаратам основного ряда наблюдалось в $26,9 \pm 5,4\%$ случаев. У $4,5 \pm 2,5\%$ больных МЛУ сочеталась с лекарственной устойчивостью к ПТП только резервного ряда, а частота сочетания МЛУ с резистентностью к препаратам основного и резервного рядов была наиболее высока – $38,7 \pm 6,0\%$. Последнее значительно ограничивает возможность необходимого набора ПТП для проведения IV и V режимов химиотерапии больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Преобладала устойчивость к трем ПТП и более: к трем – $22,4 \pm 5,1\%$, к четырем – $17,9 \pm 4,7\%$, к пяти –

23,9 ± 5,2%, к семи – 11,9 ± 4,0% (табл. 2). Наибольшую долю первичной лекарственной устойчивости МБТ составили следующие комбинации ПТП: HRS – 17,9 ± 4,7%, HRSE – 8,9 ± 3,5%, HRSEPt – 7,5 ± 3,2%, HRSoFl и HRSEK – по 6,0 ± 2,9%.

При проведении углубленного анализа спектра первичной лекарственной устойчивости МБТ к отдельным ПТП, результаты которого приведены в табл. 3, было установлено, что наибольшую долю составила лекарственная устойчивость к препаратам основного ряда: изониазиду – 97,0 ± 2,1%, стрептомицину – 92,5 ± 3,2%, рифампицину – 88,1 ± 4,0%, этамбутолу – 46,3 ± 6,1%; ниже он был к пиразинамиду – 7,5 ± 3,2%.

Из ПТП резервного ряда наиболее высокая первичная лекарственная устойчивость МБТ отмечалась к

Таблица 2. Характеристика первичной лекарственной устойчивости МБТ у больных коинфекцией (туберкулез + ВИЧ) по количеству и сочетаниям ПТП (абс.; %; $M \pm m$)

Table 2. Specific features of primary drug resistance in TB/HIV co-infection patients as per the number and combinations of TB drugs (abs; %; $M \pm m$)

Количество и сочетания ПТП	абс.	%
к 1 ПТП		
S	3	4,5 ± 2,5
H	2	3,0 ± 2,1
	1	1,5 ± 1,5
к 2 ПТП		
HR	4	6,0 ± 2,9
HS	2	3,0 ± 2,1
	2	3,0 ± 2,1
к 3 ПТП		
HRS	15	22,4 ± 5,1
HSPT	12	17,9 ± 4,7
HSEt	1	1,5 ± 1,5
HSEt	1	1,5 ± 1,5
HROfI	1	1,5 ± 1,5
к 4 ПТП		
HRSE	12	17,9 ± 4,7
HRSE	6	8,9 ± 3,5
HRSoFl	4	6,0 ± 2,9
HRSEt	1	1,5 ± 1,5
HRSEK	1	1,5 ± 1,5
к 5 ПТП		
HRSEPt	16	23,9 ± 5,2
HRSEK	5	7,5 ± 3,2
HRSEK	4	6,0 ± 2,9
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
к 6 ПТП		
HRSEKCap	5	7,4 ± 3,2
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
к 7 ПТП		
HRSEKCap	8	11,9 ± 4,0
HRSEKCap	3	4,5 ± 2,5
HRSEKCap	2	3,0 ± 2,1
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
к 8 ПТП		
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
к 9 ПТП		
HRSEKCap	3	4,5 ± 2,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
HRSEKCap	1	1,5 ± 1,5
Итого	67	100,0

Таблица 3. Спектр первичной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (%; $M \pm m$)

Table 3. Profile of primary drug resistance in tuberculosis patients with concurrent HIV infection (%; $M \pm m$)

Препараты	Лекарственная устойчивость	
	абс.	%
Изониазид	65	97,0 ± 2,1
Рифампицин	59	88,1 ± 4,0
Стрептомицин	62	92,5 ± 3,2
Этамбутол	31	46,3 ± 6,1
Пиразинамид	5	7,5 ± 3,2
Канамицин	23	34,3 ± 5,8
Амикацин	2	3,0 ± 2,1
Капреомицин	5	7,5 ± 3,2
Этионамид	10	14,9 ± 4,4
Протионамид	16	23,9 ± 5,2
Циклосерин	3	4,5 ± 2,5
Офлоксацин	17	25,4 ± 5,3
ПАСК	6	9,0 ± 3,5

канамицину – 34,3 ± 5,8%, протионамиду – 23,9 ± 5,2%, офлоксацину – 25,4 ± 5,3%, этионамиду – 14,9 ± 4,4%; ниже она была к ПАСКу – 9,0 ± 3,5%, капреомицину – 7,5 ± 3,2% и циклосерину – 4,5 ± 2,5%.

Изучение жизнеспособности МБТ, выделенных у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показало, что преобладали штаммы МБТ со скудным (50,8 ± 6,1%) и умеренным (28,3 ± 5,5%) ростом; обильный рост отмечен лишь в 20,9 ± 4,9% случаев. Доля микобактерий с замедленным ростом была выше, чем с быстрым (58,2 ± 6,0 и 41,8 ± 6,0% соответственно); однако различия недостоверны ($p > 0,05$). Доля микобактерий, обладающих высокой жизнеспособностью, была в 2,5 раза ниже, чем с низкой (16,4 ± 4,5 и 41,8 ± 6,0% соответственно; $p < 0,05$) (табл. 4).

Необходимо отметить, что у больных, выделяющих возбудителя с МЛУ и ШЛУ, высокая и средняя его жизнеспособность констатированы в 1,4 раза чаще, чем низкая (57,6 ± 6,4 и 42,4 ± 6,4% соответственно; $p < 0,05$). Последнее подчеркивает более выраженную степень эпидемиологической опасности больных этой категории. Следовательно, впервые выявленные больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, выделяющие микобактерии с МЛУ и ШЛУ, представляют не только особо трудную в плане лечения категорию больных, но и ввиду преобладания высокой и средней жизнеспособности возбудителя являются наиболее эпидемиологически опасными.

Заключение

Впервые выявленный лекарственно-устойчивый туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией характеризуется тяжелой структурой лекарственной устойчи-

Таблица 4. Жизнеспособность МБТ по скорости и массивности роста у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (абс; %; $M \pm m$)

Table 4. Viability of tuberculous mycobacteria as per speed and massiveness of growth in tuberculosis patients with concurrent HIV infection (abs; %; $M \pm m$)

Темп роста	Скудный		Умеренный		Обильный		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Быстрый	6	9,0 ± 3,3	11	16,4 ± 4,5	11	16,4 ± 4,5	28	41,8 ± 6,0
Замедленный	28	41,8 ± 6,0	8	11,9 ± 4,0	3	4,5 ± 2,5	39	58,2 ± 6,0
Итого	34	50,8 ± 6,1	19	28,3 ± 5,5	14	20,9 ± 4,9	67	100,0

вости с выраженным преобладанием МЛУ и ШЛУ возбудителя, в большинстве случаев сочетающихся с устойчивостью к препаратам основного и резервного рядов, практически тотальной лекарственной устойчивостью к изониазиду, стрептомицину и рифампицину, а также высокой долей штаммов МБТ, устойчивых к ПТП резервного ряда, среди которых особенно следует отметить резистентность к офлок-

сацину, имеющую место у каждого 4-го пациента. Вышеуказанные особенности резистентности микобактерий у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, значительно затрудняют формирование необходимого набора ПТП для проведения химиотерапии по IV и V режимам и, несомненно, влияют на эффективность лечения, существенно увеличивая летальность пациентов данной категории.

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. Боровицкий В. С. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и ВИЧ-инфекция // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 109-113.

2. Бочанова Т. Н., Ситникова С. В., Мордык А. В. и др. Клинико-рентгенологические особенности течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии заболевания // Межрегион. науч.-практ. конференция «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным туберкулезом в современных условиях». Омск. – 2013. – Ч. 1. – С. 87-89.

3. Вишневецкий Б. И., Иванова Л. А., Колечко Н. Г. Клиническое значение микобактерий туберкулеза с различными биологическими свойствами // Пробл. туб. – 1991. – № 5. – С. 49-51.

4. Долгова Е. А., Альварес Фигероа М. В., Лобашева Г. П. и др. Определение лекарственной устойчивости к рифампицину у больных туберкулезом, находящихся на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 129-130.

5. Зими́на В. Н., Батыров Ф. А., Кравченко А. В. и др. Спектр первичной лекарственной устойчивости микобактерий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 31-35.

6. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Выявление и характеристика туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией // Академ. журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 1 (44). – С. 52-53.

7. Корецкая Н. М., Чушкина А. А., Наркевич А. Н. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 1 (79). – С. 66-69.

8. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Мордык А. В. Альманах внегочного туберкулеза. – Новосибирск: Сибпринт, 2015. – 247 с.

9. Мордык А. В., Иванова О. Г., Ситникова С. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении // Омский науч. вестник. – 2015. – № 144. – С. 23-26.

10. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И., Кучерявая Д. А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 40-49.

11. Панов Г. В., Скорняков С. Н., Цветков А. Н. и др. Характеристика лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 50-53.

12. Пантелеев А. М. Туберкулез с лекарственной устойчивостью МБТ у больных ВИЧ-инфекцией // Актуал. пробл. и перспективы противотуберкулезной службы в РФ: Материалы I Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб. – 2012. – С. 281-283.

REFERENCES

1. Borovitskiy V.S. Tuberculosis with extensive drug resistance and HIV infection. *Pulmonoloiya*, 2013, no. 2, pp. 109-113. (In Russ.)

2. Bochanova T.N., Sitnikova S.V., Mordyk A.V. et al. Clinical and X-ray specific manifestations of tuberculosis in HIV patients depending on the stage of disease. *Mezhregion. nauch.-prakt. konferentsiya Aktualnye voprosy okazaniya meditsinskoy pomoschi bolnym tuberkulezom v sovremennykh usloviyakh*. [Interregional Scientific Practical Conference on Actual Issues of Medical Care Provision for Tuberculosis Patients under Current Conditions]. Omsk, 2013, Part I, pp. 87-89. (In Russ.)

3. Vishnevskiy B.I., Ivanova L.A., Kolechko N.G. Clinical importance of tuberculosis mycobacteria with various biological properties. *Probl. Tub.*, 1991, no. 5, pp. 49-51. (In Russ.)

4. Dolgova E.A., Alvares Figeroa M.V., Lobasheva G.P. et al. Definition of drug resistance to rifampicin in tuberculosis patients suffering from secondary diseases induced by HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 4, pp. 129-130. (In Russ.)

5. Zimina V.N., Batyrov F.A., Kravchenko A.V. et al. Profile of primary drug resistance in patients with respiratory tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 8, pp. 31-35. (In Russ.)

6. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. Detection and characteristics of respiratory tuberculosis in HIV infection. *Akadem. Journal Zapadnoy Sibiri*, 2013, vol. 9, no. 1 (44), pp. 52-53. (In Russ.)

7. Koretskaya N.M., Chushkina A.A., Narkevich A.N. Changes in primary drug resistance in infiltrative pulmonary tuberculosis. *Sib. Med. Obozreniye*, 2013, no. 1 (79), pp. 66-69. (In Russ.)

8. Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. *Almanakh vnelegochnogo tuberkuleza*. [Almanac of extrapulmonary tuberculosis]. Novosibirsk, Sibprint Publ., 2015, 247 p.

9. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection: causes of treatment failures. *Omskiy Nauch. Vestnik*, 2015, no. 144, pp. 23-26. (In Russ.)

10. Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Kucheryavaya D.A. Tuberculosis monitoring in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 12, pp. 40-49. (In Russ.)

11. Panov G.V., Skorniyakov S.N., Tsvetkov A.N. et al. Typical features of drug sensitivity of tuberculous mycobacteria isolated in new tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 2, pp. 50-53. (In Russ.)

12. Pantelev A.M. Drug resistant tuberculosis in HIV patients. *Aktual. probl. i perspektivy protivotuberkuleznoy sluzhby v RF: Materialy I Kongressa Natsionalnoy assotsiatsii ftiziatrov*. [Actual problems and perspectives of TB services in the RF: Materials of the I Congress of the National Association of Phthisiologists]. St. Petersburg, 2012, pp. 281-283. (In Russ.)

13. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 3-8.
14. Фролова О. П., Шукина И. В., Новоселова О. А. и др. Состояние контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, межсекторальное и межведомственное взаимодействие при организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 26-31.
13. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV infection and tuberculosis in Russia: "both are worse". *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 6, pp. 3-8. (In Russ.)
14. Frolova O.P., Schukina I.V., Novoselova O.A. et al. State of the cohort of tuberculosis patients with concurrent HIV infection in the Russian Federation, cross-sector and inter-agency cooperation when providing anti-tuberculosis care to HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 4, pp. 26-31. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»,
660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана
Железняка, д. 1.

Корецкая Наталья Михайловна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой туберкулеза с курсом ПО.
Тел.: 8 (391) 261-76-82.
E-mail: kras-kaftuber@mail.ru

Большакова Ирина Александровна

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры
туберкулеза с курсом ПО.
Тел.: 8 (391) 261-76-82.
E-mail: kras-kaftuber@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

V.F. Voyno-Yasenetsky
State Medical University,
1, Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, 660022.

Natalia M. Koretskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Department with PO Training.
Phone: +7 (391) 261-76-82.
E-mail: kras-kaftuber@mail.ru

Irina A. Bolshakova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
Professor of Tuberculosis Department with PO Training.
Phone: +7 (391) 261-76-82.
E-mail: kras-kaftuber@mail.ru

Поступила 06.07.2016

Submitted as of 06.07.2016

АКЦЕНТУАЦИЯ ХАРАКТЕРА ПАЦИЕНТОВ С ГРАНУЛЕМАТОЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ И ТУБЕРКУЛЕЗЕ

А. Ю. ЧЕРНИКОВ¹, Л. Г. ЗЕМЛЯНСКИХ²

¹ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» Комитета здравоохранения Курской области, г. Курск, Россия

²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, Россия

С целью выявления взаимосвязи между клинической симптоматикой, психологической адаптацией и типом акцентуации характера пациентов с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе обследовано 404 пациента с саркоидозом и 404 – с туберкулезом. Всем пациентам выполнено субъективное и объективное обследование, проведены опросы: по опроснику Шмишека для выявления акцентуации характера, по клиническому опроснику для выявления и оценки невротических состояний, по шкале Тейлора для выявления уровня тревоги. Установлено, что для больных саркоидозом характерны как бессимптомное течение, так и богатая клиническая картина: болевой синдром, узловатая эритема, интоксикация с выраженной общей слабостью, дыхательная недостаточность. Это сочетается с застревающим, педантичным, циклотимным, экзальтированным, эмотивным типами акцентуации характера; с психической дезадаптацией по шкалам вегетативных нарушений, невротической депрессии, астении; со средним высоким уровнем тревоги. Пациентам с туберкулезом свойственны: синдромы поражения бронхиального дерева и дыхательной недостаточности; дистимный, демонстративный, возбудимый, экзальтированный, тревожно-боязливый типы акцентуации характера; психическая дезадаптация по шкалам вегетативных нарушений, обсессивно-фобических нарушений и истерии; средний высокий уровень тревоги. Установлена тесная взаимосвязь выраженности клинической симптоматики, уровней тревоги и психической дезадаптации с типом акцентуации характера пациентов.

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, акцентуация характера

Для цитирования: Черников А. Ю., Землянских Л. Г. Акцентуация характера пациентов с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 21-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-21-26

ACCENTUATION OF PERSONALITY TRAITS IN THE PATIENTS WITH GRANULOMATOUS LESIONS OF RESPIRATORY ORGANS IN CASE OF SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS

A.YU. CHERNIKOV¹, L. G. ZEMLYANSKIKH²

¹Regional Clinical TB Dispensary, Kursk, Russia

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia

404 sarcoidosis and 404 tuberculosis patients were examined in order to detect correlations between clinical manifestations, psychological adaptation and accentuation of personality traits and granulomatous lesions of respiratory organs in case of sarcoidosis and tuberculosis. All patients had subjective and objective examinations and answered the following questionnaires: Schmierchek questionnaire to identify accentuation of personality traits, clinical questionnaire to detect and evaluate neurotic disorders, Taylor Manifest Anxiety Scale to detect the level of anxiety. It has been found out that sarcoidosis patients are characterized both by asymptomatic course of the disease as well as diverse clinical manifestations: pain syndrome, nodal fever, intoxication with expressed general fatigue, respiratory insufficiency. It is combined with stuck, pedant, cycloid, exalted, emotive accentuations of personality traits, with psychological maladaptation as per the scores of autonomic imbalance, neurotic depression, asthenia, with average high level of anxiety. The following is typical of tuberculosis patients: syndrome of bronchial tree lesions and respiratory insufficiency; distymny, demonstrative, excitable, exalted, anxiety-hypochondriac accentuations of personality traits, with psychological maladaptation as per the scores of autonomic imbalance, obsessive-phobic disorders and hysteria; average high level of anxiety. The strong correlation has been found between the degree of symptoms expression, level of anxiety and psychological maladaptation and the type of patient's accentuation of personality traits.

Key words: sarcoidosis, tuberculosis, accentuation of personality traits

For citations: Chernikov A. Yu., Zemlyanskikh L. G. Accentuation of personality traits in the patients with granulomatous lesions of respiratory organs in case of sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 21-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-21-26

Туберкулез и саркоидоз – заболевания, в основе патогенеза которых лежит формирование эпителиоидно-клеточной гранулемы, характеризуются многообразной клинической картиной. Формирование гранулемы из эпителиоидных клеток в силу высокой секреторной активности последних неизбежно приводит к нарушению функциональной активности ряда систем организма, в частности нервной и эндокринной [9, 20]. Вместе с тем при патологических нарушениях деятельности нервной и эндокринной систем организма над скоростью и объемом формирования гранулематоза также

отмечен в источниках литературы [15]. В клинических исследованиях установлено, что уровень тревоги и депрессии у пациентов с туберкулезом и саркоидозом значительно выше, чем у здоровых лиц [12]. Например, исследование психологического состояния больных саркоидозом при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии выявило клинически значимый высокий результат данных состояний [6]. Нередко при саркоидозе и туберкулезе констатируются психозы и проявления психиатрической патологии [16-19]. При длительном течении респираторных гранулематозов, особенно

туберкулеза, нарастают, помимо депрессии, деменция и психопатическая девиация [11]. Так, пациенты с туберкулезом, находящиеся в учреждениях УФСИН, характеризовались большой частотой выявления возбудимого, аффективно-экзальтированного и циклотимного типов по опроснику Шмишека в сравнении с группой пациентов, не лишенных свободы [3]. Психологическое обследование 120 больных с впервые выявленным туберкулезом легких выявило устойчивую характеристику личности данных больных в виде повышенной претенциозности, обидчивости и подозрительности, что поддерживает патологически высокий уровень аффективной напряженности, нарушающей вегетативный баланс в организме и приводящей к неэффективности лечения туберкулеза [4]. Изучение психологического статуса больных впервые выявленным туберкулезом с помощью стандартизированного многофакторного метода исследования установило влияние личностных особенностей на приверженность к терапии [7]. Аффективное перенапряжение, возникающее в результате дезадаптивного стиля отношений между индивидом и окружающим миром, может выступать патогенным фактором развития психосоматического заболевания [4]. Установлено значительное снижение качества жизни при туберкулезе и саркоидозе [2, 13]. Однако в литературе недостаточно представлены данные об изучении зависимости разнообразия клинической симптоматики, уровня тревоги и психологической дезадаптации пациента от типа личности или степени акцентуации характера (то есть сильной выраженности основных черт характера) пациентов [5]. Изучение данной проблемы может дать понимание того, насколько определяемый уровень адекватности психологической адаптивной реакции связан с органическим патологическим процессом или с генетически существующей акцентуацией характера.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между клинической симптоматикой, психологической адаптацией и типом акцентуации характера пациентов с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе.

Материалы и методы

Исследование проведено на территории Курской области, численность населения которой составляла 1 119 089 человек. Выделено две когор-

ты пациентов: когорта 1 – больные саркоидозом, когорта 2 – больные туберкулезом. Все пациенты заболели с 1994 по 2014 г. Отбор в когорты проводился по мере накопления информации о больных саркоидозом в связи с более низкой заболеваемостью этим недугом. Основные критерии включения в когорты: 1) гистологическая или бактериологическая верификация заболевания; 2) согласие пациента на включение в группу исследования; 3) отсутствие сопутствующих заболеваний, способных нарушить процесс формирования гранулемы (ВИЧ-инфекция); 4) возраст старше 18 лет. Основным критерий исключения из когорты: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании. На этапе статистической обработки материала с помощью одного из методов рандомизации (компьютерная генерация случайных чисел) выделены две группы: группа 1 (404 пациента) – больные саркоидозом, группа 2 (404 пациента) – больные туберкулезом. Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, сравнительное.

Половая и возрастная структура пациентов в группах и подгруппах исследования представлена в табл. 1.

У всех пациентов применяли субъективные (сбор жалоб и анамнеза) и объективные (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) методики обследования. Больные, предъявлявшие жалобы на одышку, оценивали выраженность одышки по 10-балльной шкале Борга.

Выявление акцентуации характера проводили с помощью опросника К. Леонгарда – Г. Шмишека [1]. Ответы пациента на 88 предложенных вопросов распределяли по 10 типам акцентуации характера: демонстративный, педантичный, застревающий, возбудимый, гипертимический, дистимический, тревожно-боязливый, циклотимический, аффективно-экзальтированный, эмотивный. Определение типа личности и акцентуации характера было необходимо для выявления степени их влияния на возможные невротические и тревожно-депрессивные изменения у пациентов.

Для определения невротических состояний применяли клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний [14]. Испытуемому предлагали оценить ответы на 68 предложенных вопросов по пятибалльной шкале. Затем ответы на вопросы оценивали по следующим шкалам: тревоги, невротической депрессии, астении, истерического типа реагирования, обсессивно-фобических нару-

Таблица 1. Половая и возрастная структура пациентов в группах исследования

Table 1. Gender and age structure of patients from the study groups

Группа	Всего	Мужчины		Женщины		Средний возраст	Средний возраст мужчин	Средний возраст женщин
	N	N	%	N	%	M ± s	M ± s	M ± s
Группа 1	404	161	39,8	243	60,2	40,3 ± 5,7	38,0 ± 4,8	42,6 ± 6,6
Группа 2	404	245	60,6	159	39,4	34,6 ± 7,8	36,5 ± 7,7	32,6 ± 7,8

шений, вегетативных нарушений. Показатели по шкалам больше +1,28 указывают на уровень здоровья, менее -1,28 – на болезненный характер выявляемых расстройств.

Для оценки проявлений тревоги использовали шкалу Д. Тейлора по версии Т. А. Немчинова [8]. Утвердительные или отрицательные ответы на 60 вопросов оценивали по шкале тревоги и лжи. Сумма баллов должна находиться в следующих градациях: 41-60 – очень высокий уровень тревоги, 25-40 – высокий уровень тревоги, 15-24 – средний (с тенденцией к высокому) уровень тревоги, 5-14 – средний (с тенденцией к низкому) уровень тревоги, 0-4 – низкий уровень тревоги.

Для статистической обработки использовали следующие статистические величины: вероятность события Р; 85%-ный доверительный интервал для вероятности события Іβ; t-критерий Стьюдента; критерий χ^2 Пирсона; коэффициент корреляции ϕ для дихотомических данных; уровень значимости p (статистически значимым считался $p < 0,05$).

Результаты исследования

Полученные в результате субъективного и объективного исследования пациентов данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение клинических синдромов по группам исследования

Синдром	Группа 1	Группа 2
	Р ± Іβ, %	
Интоксикационный	60,7 ± 3,3	49,5 ± 3,6
Общая слабость как составляющая часть интоксикационного синдрома	60,7 ± 3,3	26,0 ± 3,1
Поражения трахеобронхиального дерева	42,1 ± 3,5	66,3 ± 3,4
Болевой	56,7 ± 3,5	5,9 ± 1,7
Дыхательной недостаточности	48,5 ± 3,6	36,9 ± 3,5
Узловой эритемы	12,6 ± 2,4	0,2 ± 0,3
Снижение массы тела	0,7 ± 0,6	56,1 ± 3,6
Отсутствие клинической симптоматики	22,5 ± 3,0	17,8 ± 0,8

Синдром поражения бронхиального дерева (кашель, выделение мокроты) статистически достоверно чаще встречался в группе 2 ($\chi^2 = 47,88, p < 0,01$), чем в группе 1. Болевой синдром (неприятные болевые ощущения в грудной клетке, разные по степени индивидуальной оценки интенсивности) чаще встречались в группе 1 ($\chi^2 = 241,83, p < 0,01$). Установлено, что в группе 1 значительно чаще встречался синдром узловой эритемы ($\chi^2 = 51,38, p < 0,01$), а в группе 2 – синдром потери массы тела ($\chi^2 = 304,97, p < 0,01$). Бессимптомное течение процесса равномерно наблюдалось в обеих группах ($\chi^2 = 2,77, p > 0,05$). Интоксикационный синдром (слабость, длительный субфебрилитет, потливость, похуе-

ние, артралгии, а также более редкие жалобы в виде нарушения сна, озноба, плаксивости, учащенного сердцебиения) чаще отмечен в группе 1 ($\chi^2 = 10,13, p < 0,01$). Выраженная общая слабость, как важный элемент интоксикационного синдрома, достоверно чаще встречалась в группе 1 ($\chi^2 = 98,79, p < 0,01$).

При выявлении уровня одышки по шкале Борга установлено, что уровни 8, 9, 10 не встречались. Максимальный уровень одышки 7 чаще встречался в группе 2, чем в группе 1 ($\chi^2 = 19,65, p < 0,01$). Уровни 1, 2 достоверно чаще наблюдались в группе 1 ($\chi^2 = 121,80, p < 0,01$); уровень 3 – в группе 2, ($\chi^2 = 15,79, p < 0,01$); уровень 4 – в группе 1 ($\chi^2 = 7,84, p < 0,01$); уровень 6 – в группе 2 ($\chi^2 = 15,79, p < 0,01$). Достоверных различий по частоте уровня 5 не отмечено ($\chi^2 = 0,76, p > 0,05$).

Таким образом, для больных группы 1 более характерны интоксикационный синдром с преобладающей общей слабостью, болевой синдром в виде неприятных болевых ощущений в грудной клетке, синдром узловой эритемы, синдром дыхательной недостаточности (одышки) 1-3-го уровня, равно как и отсутствие клинических проявлений, для больных группы 2 – преобладание синдромов поражения бронхиального дерева, дыхательной недостаточности 4-7-го уровней, а также снижение массы тела.

Результаты исследования акцентуации характера с помощью опросника Шмишека представлены в табл. 3.

Согласно представленным в табл. 3 данным, в группе 1 наибольшее число пациентов имели застревающий (20,1 ± 3,0%), педантичный (18,2 ± 2,8%), циклотимный (11,4 ± 2,3%), экзальтированный (11,1 ± 2,2%), эмотивный (10,6 ± 2,3%) типы акцентуации характера; в группе 2 – дистим-

Таблица 3. Соотношение типов акцентуации характера в процентах и выраженность акцентуации в баллах в основных группах

Table 3. Correlations of accentuations of personality traits in per cent and expression of accentuations in scores in main groups

Тип акцентуации	Группа 1		Группа 2	
	Р ± Іβ, %	М ± s, баллы	Р ± Іβ, %	М ± s, баллы
Возбудимый	7,5 ± 1,8	6,4 ± 3,1	12,9 ± 2,4	11,9 ± 3,4
Гипертимный	4,9 ± 1,5	4,1 ± 3,1	6,1 ± 1,7	4,2 ± 3,0
Дистимный	3,3 ± 1,3	2,5 ± 2,2	16,5 ± 2,7	13,7 ± 2,6
Тревожно-боязливый	3,1 ± 1,3	2,2 ± 3,1	10,7 ± 2,2	8,8 ± 4,1
Эмотивный	10,6 ± 2,3	11,1 ± 4,1	4,9 ± 1,5	3,5 ± 3,6
Циклотимный	11,4 ± 2,3	12,5 ± 4,9	6,1 ± 1,7	4,2 ± 3,5
Экзальтированный	11,1 ± 2,2	12,0 ± 5,5	12,2 ± 2,3	11,5 ± 6,3
Демонстративный	5,8 ± 1,7	5,3 ± 3,1	14,8 ± 2,5	12,3 ± 4,0
Застревающий	20,1 ± 3,0	17,2 ± 2,3	4,2 ± 1,4	2,9 ± 2,2
Педантичный	18,2 ± 2,8	13,4 ± 2,8	3,8 ± 1,4	2,5 ± 2,1
Отсутствует акцентуация	4,0 ± 1,4	–	7,8 ± 1,9	–

ный ($16,5 \pm 2,7\%$), демонстративный ($14,8 \pm 2,5\%$), возбудимый ($12,9 \pm 2,4\%$), экзальтированный ($12,2 \pm 2,3\%$), тревожно-боязливый ($10,7 \pm 2,2\%$) типы акцентуации. Выборка данных извлечена из совокупности, распределенной по нормальному признаку (рассчитанный χ^2 – в пределах 1,89-2,78 и не превышает теоретический, $p < 0,05$). Установлена статистически достоверная выраженность в баллах в группе 1 застревающего ($t = 80,83, p < 0,05$), педантичного ($t = 61,22, p < 0,05$), циклотимного ($t = 26,94, p < 0,05$), эмотивного ($t = 26,84, p < 0,05$) типов, а в группе 2 – дистимного ($t = 65,75, p < 0,05$), демонстративного ($t = 27,33, p < 0,05$), возбудимого ($t = 23,56, p < 0,05$), тревожно-боязливого ($t = 25,00, p < 0,05$) типов.

Таким образом, для группы 1 характерны следующие общие психологические черты с учетом представленных акцентуаций характера: занудливость, формализм, чрезмерная чувствительность, обидчи-

вость, подозрительность, неразговорчивость, частая смена настроения, периодическая потеря работоспособности, тяжкое переживание неудач и жизненных катаклизмов; для группы 2 – замедленность мышления, немногословность, неповоротливость, конфликтность, эгоизм, самоуверенность, раздражительность, выносливость, склонность к хамству и брани, но также робость, нерешительность, самобичевание.

Результаты опроса пациентов с помощью опросника для выявления и оценки невротических состояний разделили на три категории: психическая дезадаптация (менее -1,28), неустойчивая психическая адаптация (от -1,28 до 1,28), стабильная адаптация (выше 1,28). В табл. 4 представлено распределение пациентов по категориям и шкалам согласно данным проведенного опроса.

В обеих группах большинство составляют пациенты с психической дезадаптацией по шкале вегетативных нарушений, но различия между груп-

Таблица 4. Распределение пациентов по шкалам опросника для выявления и оценки невротических состояний

Table 4. Breakdown of patients as per questionnaire scores in order to detect and assess neurotic disorders

Шкала	Группа 1			Группа 2		
	психическая дезадаптация	неустойчивая адаптация	стабильная адаптация	психическая дезадаптация	неустойчивая адаптация	стабильная адаптация
	Р $\pm$ I β , %					
Тревоги	10,6 $\pm$ 2,2	6,7 $\pm$ 1,8	82,7 $\pm$ 2,7	15,8 $\pm$ 2,6	5,7 $\pm$ 1,7	78,5 $\pm$ 2,9
Невротической депрессии	22,0 $\pm$ 3,0	25,2 $\pm$ 3,2	52,8 $\pm$ 3,6	13,9 $\pm$ 1,3	36,6 $\pm$ 3,4	49,5 $\pm$ 3,6
Астении	21,1 $\pm$ 2,9	13,6 $\pm$ 2,5	65,3 $\pm$ 3,4	12,1 $\pm$ 2,3	9,4 $\pm$ 2,1	78,5 $\pm$ 2,9
Истерического типа реагирования	12,9 $\pm$ 2,4	5,2 $\pm$ 1,6	81,9 $\pm$ 2,8	17,1 $\pm$ 2,7	11,9 $\pm$ 2,3	71,0 $\pm$ 0,4
Обсессивно-фобических нарушений	19,3 $\pm$ 2,8	19,3 $\pm$ 2,8	61,4 $\pm$ 3,5	25,5 $\pm$ 3,1	24,0 $\pm$ 3,1	50,5 $\pm$ 3,6
Вегетативных нарушений	29,5 $\pm$ 3,3	14,1 $\pm$ 2,5	56,4 $\pm$ 3,6	26,0 $\pm$ 3,1	12,6 $\pm$ 2,4	61,4 $\pm$ 3,5

пами статистически не достоверны ($\chi^2 = 1,21, p > 0,05$). В группе 1 статистически достоверно выражено большее число дезадаптированных пациентов по шкалам невротической депрессии ($\chi^2 = 9,15, p < 0,01$), астении ($\chi^2 = 11,59, p < 0,01$). В группе 2 – по шкалам обсессивно-фобических нарушений ($\chi^2 = 4,45, p < 0,05$), тревоги ($\chi^2 = 4,75, p < 0,05$). Различия по шкале истерического типа реагирования ($\chi^2 = 2,8, p > 0,05$) статистически не достоверны.

В табл. 5 представлено распределение пациентов по уровню тревоги по результатам опроса по шкале тревоги Д. Тейлора.

Согласно данным, представленным в табл. 5, в группе 1 статистически достоверно преобладал средний уровень тревоги ($\chi^2 = 25,97, p < 0,01$), в то время как в группе 2 – высокий уровень ($\chi^2 = 13,86, p < 0,01$). Различия по другим градациям статистически не достоверны. Среднее значение баллов по шкале тревоги: группа 1 – $19,8 \pm 3,2$, группа 2 – $24,4 \pm 2,6$. По количеству баллов зафиксировано статистически достоверное преобладание в группе 2 над группой 1.

Установлены заметная корреляционная связь между числом пациентов с акцентуациями характера и уровнем психической адаптации ($\phi = 0,6754$;

Таблица 5. Распределение пациентов по шкале тревоги Тейлора

Table 5. Breakdown of patients as per Taylor Manifest Anxiety Scale

Шкала	Группа 1	Группа 2
	Р $\pm$ I β , %	
Очень высокий уровень тревоги (41-50 баллов)	0	3,0 $\pm$ 1,2
Высокий уровень тревоги (26-40 баллов)	11,4 $\pm$ 2,3	21,0 $\pm$ 2,9
Средний высокий уровень тревоги (16-25 баллов)	73,8 $\pm$ 3,1	56,7 $\pm$ 3,5
Средний низкий уровень тревоги (6-15 баллов)	11,6 $\pm$ 2,3	11,4 $\pm$ 2,3
Низкий уровень тревоги (0-5 баллов)	0,5 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 1,2
Высокий уровень лжи	2,7	5,2

$p < 0,05$) и высокая корреляционная связь между уровнем психической адаптации и выраженностью клинической симптоматики в обеих группах ($\phi = 0,7564; p < 0,05$).

Заключение

Установлено, что в целом группа 1 (больные саркоидозом) характеризуется как частым бессим-

птомным течением, так и частым проявлением болевого синдрома (неприятные болевые ощущения в грудной клетке), узловой эритемы, интоксикационного синдрома с выраженной общей слабостью, дыхательной недостаточностью у больных. Выраженность одышки по шкале Борга в пределах 1-3. При использовании опросника Шмишека выявлены наиболее частые типы: застревающий, педантичный, циклотимный, экзальтированный, эмотивный. Весьма характерны следующие общие психологические черты с учетом представленных акцентуаций характера: занудливость, формализм, чрезмерная чувствительность, обидчивость, подозрительность, неразговорчивость, частая смена настроения, периодическая потеря работоспособности, тяжкое переживание неудач и жизненных катаклизмов. При применении клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний определяется наибольший компонент в категории психической дезадаптации по шкалам: вегетативные нарушения, невротическая депрессия, астения. Уровень тревоги по шкале Тейлора значительно чаще средний высокий, на втором месте – высокий и средний низкий.

Пациенты группы 2 характеризуются частым проявлением синдрома поражения бронхиально-гематического дерева, дыхательной недостаточностью. Выраженность одышки по шкале Борга в пределах

4-7-го уровня. При использовании опросника Шмишека выявлены наиболее частые типы: дистимный, демонстративный, возбудимый, экзальтированный, тревожно-боязливый. Характерны следующие общие психологические черты с учетом представленных акцентуаций характера: замедленность мышления, немногословность, неповоротливость, конфликтность, эгоизм, самоуверенность, раздражительность, выносливость, склонность к хамству и брани, но также робость, нерешительность, самобичевание. При применении клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний определяется наибольший компонент в категории психической дезадаптации по шкалам: вегетативные нарушения, обсессивно-фобические нарушения, истерия. Уровень тревоги по шкале Тейлора значительно чаще средний высокий, на втором месте – высокий, на третьем – средний низкий.

Полученные данные свидетельствуют о том, что клиническая симптоматика исследуемых заболеваний, а также уровни тревоги и психической адаптации данных пациентов тесно взаимосвязаны со свойственным им типом акцентуации характера, что необходимо учитывать при взвешенном подходе к назначению симптоматической терапии и решении вопроса об активизации психологической реабилитации на этапе активной медикаментозной 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. Блейхер В. М., Крук И. В., Боков С. Н. Клиническая патопсихология: Руководство для врачей и клинических психологов / Москва-Воронеж: Московский психолого-социальный институт, 2002. – С. 310-314.
2. Гурьева М. Э. Сравнительные исследования КЖ больных саркоидозом с использованием опросника ВОЗ «КЖ-100» и Интернет-технологий // Казанский мед. журнал. – 2004. – № 1. – С. 11-19.
3. Золотарева Л. В., Меркулова Н. В., Логуткова М. А., Золотарев Ю. В. Факторы риска заболевания туберкулезом лиц, находящихся в пенитенциарных учреждениях // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2007. – № 5. – С. 18-22.
4. Золотова Н. В., Сиресина Н. Н., Стрельцов В. В. Исследование распространенности форм агрессии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2007. – № 9. – С. 16-19.
5. Кузьмичин Л. Е. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких // Мед.-социал. экспертиза и реабилитация. – 2006. – № 1. – С. 53-54.
6. Листопадава М. В., Пунин А. А., Кузьменков А. Ю., Ерченко С. В. Анализ психологического состояния больных саркоидозом // Врач-аспирант. – 2014. – № 2.1. – С. 151-155.
7. Пьянзова Т. В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных впервые выявленным туберкулезом легких // Бюл. сибирской медицины. – 2012. – № 6. – С. 216-218.
8. Рогов Е. И. Настольная книга практического психолога. М.: Владос, 1996. – С. 64-68.
9. Серов В. В., Пауков В. С. Воспаление. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995. – С. 17-18.
10. Сухова Е. В. Копинг-стратегии больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и направления психосоциальной коррекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 28-33.

REFERENCES

1. Bleykher V.M., Kruk I.V., Bokov S.N. *Klinicheskaya patopsikologiya: Rukovodstvo dlya vrachey i klinicheskikh psikhologov*. [Clinical Pathologic Psychology. Guidelines for doctors and clinical psychologists]. Moscow, Voronezh, Moskovsky Psikhologo-Sotsialny Institut Publ., 2002, pp. 310-314.
2. Guryeva M.E. Comparative analysis of life quality of sarcoidosis patients using I.Q-100 WHO questionnaire and Internet technology. *Kazansky Med. Journal*, 2004, no. 1, pp. 11-19. (In Russ.)
3. Zolotareva L.V., Merkulova N.V., Logutkova M.A., Zolotarev Yu.V. Risk factors of developing tuberculosis in those staying in the penitentiary system. *Epidemiol. i Infekts. Bolezni*, 2007, no. 5, pp. 18-22. (In Russ.)
4. Zolotova N.V., Siresina N.N., Streltsov V.V. Investigation of prevalence of aggression forms in new pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2007, no. 9, pp. 16-19. (In Russ.)
5. Kuzmishin L.E. The need of psychological management in patients suffering from pulmonary tuberculosis. *Med.-Sotsial. Ekspertiza i Reabilitatsiya*, 2006, no. 1, pp. 53-54. (In Russ.)
6. Listopadova M.V., Punin A.A., Kuzmenkov A.Yu., Erchenko S.V. Analysis of the psychological state in sarcoidosis patients. *Vrach Aspirant*, 2014, no 2.1., pp. 151-155. (In Russ.)
7. Pyanzova T.V. Psychological predictors of low compliance of new pulmonary tuberculosis patients. *Bull. Sibirskoy Meditsiny*, 2012, no. 6, pp. 216-218. (In Russ.)
8. Rogov E.I. *Nastolnaya kniga prakticheskogo psikhologa*. [Handbook of practicing psychologist]. Moscow, Vlados Publ., 1996, pp. 64-68.
9. Serov V.V., Paukov V.S. *Vospaleniye: Rukovodstvo dlya vrachey*. [Inflammation. Doctors' guidelines]. Moscow, Meditsina Publ., 1995, pp. 17-18.
10. Sukhova E.V. Coping strategies in those suffering with fibrous cavernous tuberculosis and psycho-social correction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 2, pp. 28-33. (In Russ.)

11. Сухова Е. В. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2004. – № 10. – С. 34-36.
12. Трифонова Н. Ю., Стаханов В. А., Полунина Н. В. Медико-социальные и психологические аспекты заболеваемости населения туберкулезом в современных условиях // Рос. мед. журнал. – 2005. – № 5. – С. 9-11.
13. Чушкин М. И., Мандрыкин Ю. В., Ярцев С. С. и др. Качество жизни у лиц, излеченных от туберкулеза легких // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 88-90.
14. Яхин К. К., Менделевич Д. М. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний / Клини. и мед. психология: практическое руководство. – М.: Медицина, 1998. – С. 545-552.
15. Baydur A., Alavy B., Nawathe A. et al. Fatigue and plasma cytokine concentrations at rest and during exercise in patients with sarcoidosis // Clin. Respir. J. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 156-164.
16. Hinz A., Brähler E., Möde R. et al. Anxiety and depression in sarcoidosis: the influence of age, gender, affected organs, concomitant diseases and dyspnea // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 139-146.
17. Isaac M. L., Larson E. B. Medical conditions with neuropsychiatric manifestations // Med. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 98, № 5. – P. 1193-1208.
18. Kapoor S. Psychosis: a rare but serious psychiatric anomaly in patients with sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 76-77.
19. Pandey S., Muchopadhyay S., Iannuzzi M. C. et al. New brain lesions in a patient with sarcoidosis: is it neurosarcoidosis? // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 62-66.
20. Sheridan J. F., Dobbs C., Brown D. et al. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis and immunity during infection // Clin. Microbiol. Rev. – 1994. – Vol. 7, № 2. – P. 200-212.
11. Sukhova E.V. The need of psychological management in patients suffering from pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2004, no. 10, pp. 34-36. (In Russ.)
12. Trifonova N.Yu., Stakhanov V.A., Polunina N.V. Medical, social and psychological aspects of tuberculosis incidence in the population under current situation. *Ross. Med. Journal*, 2005, no. 5, pp. 9-11. (In Russ.)
13. Chushkin M.I., Mandrykin Yu.V., Yartsev S.S. et al. Life quality of those cured of tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2010, no. 2, pp. 88-90. (In Russ.)
14. Yakhin K.K., Mendelevich D.M. *Klinicheskiy oprosnik dlya vyavleniya i otsenki nevroticheskikh sostoyaniy. Klin. i med. psikhologiya: prakticheskoe rukovodstvo*. [Clinical questionnaire for detection and assessment of neurotic disorders. Clinical and medical psychology: practical guidelines]. Moscow, Meditsina Publ., 1998, pp. 545-552.
15. Baydur A., Alavy B., Nawathe A. et al. Fatigue and plasma cytokine concentrations at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. *Clin. Respir. J.*, 2011, vol. 5, no. 3, pp. 156-164.
16. Hinz A., Brähler E., Möde R. et al. Anxiety and depression in sarcoidosis: the influence of age, gender, affected organs, concomitant diseases and dyspnea. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2012, vol. 29, no. 2, pp. 139-146.
17. Isaac M.L., Larson E.B. Medical conditions with neuropsychiatric manifestations. *Med. Clin. North Am.*, 2014, vol. 98, no. 5, pp. 1193-1208.
18. Kapoor S. Psychosis: a rare but serious psychiatric anomaly in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2014, vol. 31, no. 1, pp. 76-77.
19. Pandey S., Muchopadhyay S., Iannuzzi M.C. et al. New brain lesions in a patient with sarcoidosis: is it neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2014, vol. 31, no. 1, pp. 62-66.
20. Sheridan J.F., Dobbs C., Brown D. et al. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis and immunity during infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1994, vol. 7, no. 2, pp. 200-212.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Черников Александр Юрьевич

ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» Комитета здравоохранения Курской области, кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог.
305000, Курская область, г. Курск, ул. Черняховского, д. 50А.
Тел./факс: 8 (4712) 37-00-25, 8 (4712) 37-00-25.
E-mail: ale-cherny@yandex.ru

Землянских Любовь Григорьевна

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.
Тел./факс: 8 (4712) 24-16-49, 8 (4712) 24-16-49.
E-mail: lub-zem@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Aleksandr Yu. Chernikov

Regional Clinical TB Dispensary, Health Committee of Kursk Region, Candidate of Medical Sciences, Pulmonologist.
50A, Chernyakhovskaya St., Kursk, Kursk Region, 305000
Phone/Fax: +7 (4712) 37-00-25; +7 (4712) 37-00-25.
E-mail: ale-cherny@yandex.ru

Lyubov G. Zemlyanskikh

Kursk State Medical University, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology Department.
3, Karla Marksa St., Kursk, 305041.
Phone/Fax: +7 (4712) 24-16-49; +7 (4712) 24-16-49.
E-mail: lub-zem@mail.ru

Поступила 07.07.2016

Submitted as of 07.07.2016

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ИХ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ У БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗНОМ ВИЧ-СТАТУСЕ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Г. В. ПАНОВ¹, С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ², Е. Е. ЛАРИОНОВА², А. И. ЦВЕТКОВ¹, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА²

¹Свердловский областной противотуберкулезный диспансер, г. Екатеринбург, Россия

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: определить спектр мутаций МБТ, ответственных за устойчивость к противотуберкулезным препаратам, у больных нелеченным туберкулезом, имеющим ВИЧ-позитивный или ВИЧ-негативный статус.

Материалы и методы. Исследовано 165 штаммов МБТ от ВИЧ-позитивных и 166 штаммов МБТ от ВИЧ-негативных больных из Свердловской области (ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург). Определение мутаций в генах проводили на микрочипах «ТБ-БИОЧИП®» и «ТБ-БИОЧИП®-2» согласно инструкции изготовителя (ООО «Биочип-ИМБ», Москва).

Результаты. Показано, что 85/165 (51,52%) штаммов, выделенных от больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, и 58/166 (34,94%) штаммов от больных туберкулезом, не ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, обладали МЛУ-генотипом ($p < 0,01$). Подавляющее большинство МЛУ-штаммов имели мутации в 531-м кодоне *rpoB* (Ser→Leu) и 315-м кодоне *katG* (Ser→Thr) (64/85, 75,29% и 38/58, 65,52% соответственно по группам), приводящие к высокому уровню резистентности к рифампицину и изониазиду. Кроме того, в каждой группе приблизительно в равном соотношении (11/165, 6,67% и 12/166, 7,23% соответственно по группам) встречались штаммы, несущие в геноме мутации, определяющие устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. Достоверных отличий по спектру мутаций в геноме МБТ, выделенных от ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных туберкулезом, не показано.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, туберкулез, ассоциированный с ВИЧ, лекарственная устойчивость, биологические микрочипы, спектр мутаций

Для цитирования: Панов Г. В., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Цветков А. И., Черноусова Л. Н. Анализ мутаций микобактерий туберкулеза, определяющих их лекарственную устойчивость у больных с нелеченным туберкулезом легких при разном ВИЧ-статусе в Свердловской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 27-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-27-32

ANALYSIS OF MUTATIONS OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA DEFINING DRUG RESISTANCE IN HIV POSITIVE AND HIV NEGATIVE TUBERCULOSIS PATIENTS WITHOUT PRIOR HISTORY OF TREATMENT IN SVERDLOVSK REGION

G. V. PANOV¹, S. N. ANDREEVSKAYA², E. E. LARIONOVA², A. I. TSVETKOV¹, L. N. CHERNOUSOVA²

¹Sverdlovsk Regional Clinical TB Dispensary, Yekaterinburg, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal of the study: to identify profile of mutations of tuberculous mycobacteria responsible for resistance to anti-tuberculosis drugs in HIV positive and HIV negative tuberculosis patients without prior history of treatment.

Materials and methods. 165 strains of tuberculous mycobacteria from HIV positive patients and 166 strains of tuberculous mycobacteria from HIV negative patients were studied in Sverdlovsk Region (TB Dispensary, Yekaterinburg). Mutations in genes were identified using microchips of TB-BIOCHIP® and TB-BIOCHIP®-2 in compliance with the manufacturer's guidelines (ООО Biochip-IMB, Moscow).

Results. It was observed that 85/165 (51.52%) strains isolated from HIV positive tuberculosis patients and 58/166 (34.94%) strains isolated from tuberculosis patients not associated with HIV possessed MDR genotype ($p < 0.01$). The majority of MDR strains had mutations in the 531th codon of *rpoB* (Ser→Leu) and 315th codon of *katG* (Ser→Thr) (64/85, 75.29% and 38/58, 65.52% respective the groups), resulting in the high level of resistance to rifampicin and isoniazid. Each group also had approximately equal ratio (11/165, 6.67% and 12/166, 7.23% respective the groups) of strains with genomic mutations defining the resistance to isoniazid, rifampicin and fluoroquinolones. No confident difference was found in mutation patterns of genome of tuberculous mycobacteria isolated from HIV positive and HIV negative tuberculosis patients.

Key words: tuberculous mycobacteria, HIV associated tuberculosis, drug resistance, biological microchips, mutation pattern

For citations: Panov G. V., Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Tsvetkov A. I., Chernousova L. N. Analysis of mutations of tuberculous mycobacteria defining drug resistance in HIV positive and HIV negative tuberculosis patients without prior history of treatment in Sverdlovsk region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 27-32. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-27-32

В основе лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) лежат не связанные между собой спонтанные хромосомные мутации. Так, устойчивость к рифампицину связана с точечными мутациями в определенном участке гена *rpoB*, кодирующего β -субъединицу РНК-полимеразы, к изониазиду – в генах *katG*, *inhA* и/или *ahpC*,

кодирующих, соответственно, каталазу-пероксидазу, еноил-АПБ-редуктазу и редуктазу алкилгидропероксида к фторхинолонам – в генах, кодирующих ДНК-гиразу, как правило, *gyrA* [10]. Последовательное накопление мутаций в ряде генов служит причиной возникновения множественной/широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ).

Характер мутаций может по-разному влиять на уровень лекарственной устойчивости МБТ. Так, мутации в 526-м и 531-м кодонах *rpoB*, как правило, приводят к высокому уровню резистентности к рифампицину, а специфические мутации в кодонах 511, 516, 518 и 522 – к низкому. При изучении устойчивости к изониазиду было показано, что мутации на уровне *katG* приводят к высокому уровню резистентности, а *inhA* и *ahpC* – к низкому [4, 9, 10].

Существует гипотеза, согласно которой у штаммов МБТ, устойчивых к ПТП, снижена вирулентность, потому вызванное ими заболевание чаще развивается у лиц с иммунодефицитом, а не у иммунокомпетентных лиц [8]. Это справедливо, в частности, в отношении штаммов МБТ, устойчивых к фторхинолонам. Показано, что мутации в генах, кодирующих ДНК-гиразу, отрицательно влияют на жизнеспособность и трансмиссивность МБТ, затрудняя распространение ШЛУ-клонов [5]. Потому в отношении ШЛУ-штаммов может быть справедливо утверждение, что ВИЧ-инфицирование может быть фактором риска развития устойчивых форм туберкулеза. Доказательством этому могут служить два исследования в ЮАР, в результате одного из которых, в KwaZulu Natal, было показано, что все выявленные в 2005-2006 гг. случаи туберкулеза с ШЛУ МБТ сочетались с ВИЧ-инфекцией, а в другом, проведенном в поселении Tugela Ferry, продемонстрировано, что единственным существенным фактором риска ШЛУ-ТБ является ВИЧ-инфекция [3, 6].

Однако описаны мутации, приводящие к лекарственной устойчивости, которые не оказывают негативного влияния на биологические свойства МБТ. В их число входит мутация *katG* 315 (Ser→Thr), являющаяся наиболее частой причиной устойчивости к изониазиду [7], а мутация *rpoB* 531 (Ser→Leu), приводящая к высокому уровню резистентности к рифампицину, как правило, сопряжена с компенсаторными мутациями в других генах, кодирующих РНК-полимеразу, снижающими вредный эффект альтерации [5].

Учитывая описанное в литературе неоднозначное влияние конкретных мутаций на уровень резистентности и жизнеспособность МБТ, представлялось актуальным описать спектр мутаций, ответственных за возникновение лекарственной устойчивости к основным ПТП, у МБТ, выделенных от ВИЧ-положительных больных туберкулезом, и сравнить со спектром мутаций МБТ, выделенных от ВИЧ-негативных больных туберкулезом. В РФ лидирующим регионом по числу больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, является Свердловская область: из 25 578 больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые в конце 2014 г. состояли на противотуберкулезном учете в РФ, 2 702 проживают в Свердловской области (всего по УФО – 5 112 больных) [1, 2]. Заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Свердловской области возросла с 2013 до 2014 г. на 14,9%: с 20,1 на 100 тыс. населения в 2013 г. до 23,1 на 100 тыс. населения в 2014 г. [2].

Цель исследования: определить спектр мутаций МБТ, ответственных за устойчивость к противотуберкулезным препаратам, у больных нелеченным туберкулезом, имеющим ВИЧ-положительный или ВИЧ-негативный статус.

Материалы и методы

Работа проведена на штаммах МБТ, выделенных из диагностического материала (мокрота, промывные воды бронхов и др.) ранее не леченных больных туберкулезом за период с декабря 2012 г. по ноябрь 2013 г., проходивших обследование и лечение в ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург.

Исследовано 165 штаммов МБТ, выделенных от 165 больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа (группа I), и 166 штаммов МБТ от 166 больных туберкулезом с отрицательным ВИЧ-статусом (группа II).

Выделение ДНК из культур МБТ проводили с использованием набора «М-Сорб-Туб» («СИНТОЛ», Россия) согласно инструкции изготовителя. Определение мутаций в генах осуществляли на микрочипах «ТБ-БИОЧИП®» и «ТБ-БИОЧИП®-2» с анализом результатов гибридизации на оборудовании «Чипдетектор-01», используя программное обеспечение Imageware согласно инструкции изготовителя (ООО «Биочип-ИМБ», Москва). Определены мутации в генах, ответственных за устойчивость к рифампицину (*rpoB*), изониазиду (*katG*, *inhA*, *ahpC*) и фторхинолонам (*gyrA*).

Результаты исследования

В результате проведенных исследований отмечено, что среди штаммов МБТ группы I было 105/165 (63,64%) штаммов, у которых выявлены мутации хотя бы в одном из изученных генов. В группе II число штаммов с мутациями составило 81/166 (48,80%). Таким образом, установлено, что среди МБТ, которые были выделены от больных с коинфекцией, достоверно чаще выявляли мутации в одном из генов, определяющих устойчивость к ПТП ($p < 0,01$).

При изучении спектра мутаций в гене *rpoB*, ответственных за устойчивость к рифампицину (табл. 1), показано, что в группе I альтерации выявлены у 87/165, 52,73% штаммов МБТ, что достоверно ($p < 0,01$) превышало этот показатель у МБТ больных группы II (59/166, 35,54%). Мутации затрагивали кодоны 511, 512, 516, 526, 531 и 533 и, как правило, имели единичный характер (85/87, 97,70% в группе I, 58/59, 98,31% в группе II), но в ряде случаев были мутации, затрагивающие два кодона в изучаемой области *rpoB* (два случая в группе I и один – в группе II).

Чаще всего выявляли мутации в 531-м кодоне гена *rpoB* (73/87, 83,91% – группа I, 47/59, 79,66% – группа II), причем, как правило, в белковом продукте гена мутация приводила к замене серина лейцином (71/73, 97,26% – группа I и все 47 штаммов с мутациями в 531-м кодоне *rpoB* – группа II).

Таблица 1. Спектр мутаций в генах, определяющих устойчивость МБТ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам
Table 1. Mutation pattern in genes defining resistance of tuberculous mycobacteria to isoniazid, rifampicin and fluoroquinolones

Препарат	Мутации	Ген/кодон или № нуклеотидной позиции	Замена	Число штаммов, абс. (%)	
				I группа (ТБ и ВИЧ-и)	II группа (ТБ)
Рифампицин	Единичные	<i>rpoB</i> 511	Leu→Pro	-	2 (3,39)
		<i>rpoB</i> 512	Ser→Thr	-	1 (1,69)
		<i>rpoB</i> 516	Asp→Tyr	3 (3,45)	1 (1,69)
			Asp→Val	1 (1,15)	1 (1,69)
		<i>rpoB</i> 526	His→Arg	1 (1,15)	-
			His→Asn	2 (2,30)	3 (5,08)
			His→Asp	1 (1,15)	-
			His→Cys	1 (1,15)	1 (1,69)
			His→Leu	1 (1,15)	-
			His→Tyr	1 (1,15)	1 (1,69)
		<i>rpoB</i> 531	Ser→Cys	1 (1,15)	-
			Ser→Leu	71 (81,61)	47 (79,66)
			Ser→Trp	1 (1,15)	-
		<i>rpoB</i> 533	Leu→Pro	1 (1,15)	1 (1,69)
	Сочетанные	<i>rpoB</i> 511; 516	Leu→Arg; Asp→Tyr	1 (1,15)	-
		<i>rpoB</i> 516; 526	Asp→Gly; His→Asn	-	1 (1,69)
		<i>rpoB</i> 526; 533	His→Asn; Leu→Pro	1 (1,15)	-
Всего			87 (100)	59 (100)	
Изониазид	Единичные	<i>katG</i> 315	Ser→Thr(1)	85 (80,19)	62 (77,50)
		<i>katG</i> 315	Ser→Thr(2)	4 (3,77)	-
		<i>inhA</i> 15	C→T	4 (3,77)	4 (5,00)
		<i>ahpC</i> 9	G→A	-	1 (1,25)
	Сочетанные	<i>katG</i> 315; 335	Ser→Thr(1); Ile→Val	1 (0,94)	1 (1,25)
		<i>katG</i> 315; <i>inhA</i> 15	Ser→Thr(1); C→T	11 (10,38)	9 (11,25)
		<i>katG</i> 315; <i>inhA</i> 8	Ser→Thr(1); T→G	1 (0,94)	2 (2,50)
		<i>katG</i> 315; <i>ahpC</i> 10	Ser→Thr(1); C→T	-	1 (1,25)
Всего			106 (100)	80 (100)	
Фторхинолоны	Единичные	<i>gyrA</i> 90	Ala→Val	3	3
		<i>gyrA</i> 91	Ser→Pro	-	1
		<i>gyrA</i> 94	Asp→Ala	1	1
			Asp→Gly	6	5
			Asp→Tyr	2	3
	Всего			12	13

Примечание: Ser→Thr(1) соответствует замене AGC→ACC, Ser→Thr(2) соответствует замене AGC→ACA.

В спектре мутаций в гене *rpoB* достоверных отличий по группам не выявлено.

При исследовании альтераций в генах *katG*, *inhA* и *ahpC* (табл. 1) показано, что в группе I мутации, ответственные за устойчивость к изониазиду, выявляли в 106/165 (64,24%) случаях, а в группе II – в 80/166 (48,19%). Регистрировали как единичные мутации, так и сочетанные, затрагивающие два гена, ассоциированные с резистентностью, или два кодона одного гена.

Как правило, выявляли мутации в 315-м кодоне гена *katG*, приводящие к замене в конечном белковом продукте серина треонином. Частота встречаемости этого вида альтераций, в том числе в виде сочетанных мутаций, в группе I составила 102/106, 96,22%, а в группе II – 75/80, 93,75%. Кроме того, по одному разу в каждой группе, в сочетании с мутацией в 315-м кодоне, встречалась мутация в 335-м кодоне *katG*.

Мутации в гене *inhA* регистрировали в 15-м и реже в 8-м положениях. Мутации в 15-м положении *inhA* иногда были единичными (4/106, 3,77% и 4/80, 5,00% соответственно по группам), но чаще встречались в сочетании с мутацией в 315-м кодоне *katG* (11/106, 10,38% и 9/80, 11,25% соответственно по группам). Мутация в 8-м положении *inhA* была зарегистрирована только в сочетании с мутацией в 315-м кодоне *katG* в одном случае в группе I и в двух случаях только в группе II.

Мутация в гене *ahpC* встретила только у штаммов МБТ группы II: в одном случае – соло в 9-м положении, в другом – в 10-м положении в сочетании с мутацией в 315-м кодоне *katG* (Ser→Thr).

Мутации в гене *gyrA*, приводящие к возникновению устойчивости к фторхинолонам, выявлены в 12/165, 7,27% случаях в группе I и в 13/166, 7,83% – в группе II (табл. 1). Мутации регистрировались в 90, 91 и 94-м кодонах гена. Чаще всего регистрировались мутации в 94-м кодоне (9/12 и 9/13 соответственно по группам), как правило, приводящие к замене в конечном продукте аспарагиновой кислоты глицином (6/9 и 5/9 соответственно).

Анализ сочетания мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифам-

пицину, показал, что МЛУ-генотип выявлен у 85/165 (51,52%) штаммов МБТ, выделенных от больных группы I и у 58/166 (34,94%) штаммов МБТ, выделенных от больных группы II (табл. 2). Практически во всех случаях (кроме одного штамма из группы II) МЛУ-генотип включал мутацию в 315-м кодоне *katG* (Ser→Thr). Причем эта мутация встречалась как одиночная (74/85, 87,06% – группа I и 44/58, 75,86% – группа II), так и в сочетании с мутациями в других генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, как правило, в сочетании с мутацией в 15-м кодоне *inhA* (9/11 – группа I и 9/13 – группа II).

В гене *rpoB* с наибольшей частотой регистрировались мутации в 531-м кодоне (73/85, 85,88% – группа I и 47/58, 81,03% – группа II), в основном приводящие к замене в конечном продукте серина лейцином (71/73 и 47/47 соответственно по группам), реже регистрировались мутации в кодонах 511, 512, 516, 526, 533.

Самым частым МЛУ-генотипом в обеих группах был *rpoB* 531 Ser→Leu + *katG* 315 Ser→Thr (64/85, 75,29% – группа I и 38/58, 65,52% – группа II).

Кроме того, в каждой группе приблизительно в равном соотношении (11/165, 6,67% и 12/166, 7,23%

Таблица 2. Мутации в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* и *rpoB* определяющие устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину (МЛУ)

Table 2. Mutations in genes of *katG*, *inhA*, *ahpC* and *rpoB* defining resistance of tuberculous mycobacteria to isoniazid and rifampicin (MDR)

Рифампицин			Изониазид			Число штаммов, абс. (%)	
<i>rpoB</i>			<i>katG</i> 315 Ser→Thr	другие детерминанты устойчивости к изониазиду		I группа (ТБ и ВИЧ-и)	II группа (ТБ)
мутации	кодон	замена		ген/кодон или № нуклеотидной позиции	замена		
Единичные	511	Leu→Pro	+	-		-	1 (1,72)
	512	Ser→Thr	нет	<i>inhA</i> 15	C→T	-	1 (1,72)
	516	Asp→Tyr	+	-		2 (2,35)	1 (1,72)
			+	<i>inhA</i> 15	C→T	1 (1,18)	-
		Asp→Val	+	<i>inhA</i> 15	C→T	1 (1,18)	1 (1,72)
	526	His→Arg	+	-		1 (1,18)	-
			+	-		2 (2,35)	2 (3,45)
		His→Asn	+	<i>inhA</i> 15	C→T	-	1 (1,72)
		His→Cys	+	-		1 (1,18)	1 (1,72)
		His→Leu	+	<i>inhA</i> 15	C→T	1 (1,18)	-
		His→Tyr	+	<i>inhA</i> 15	C→T	-	1 (1,72)
	531	Ser→Cys	+	<i>inhA</i> 15	C→T	1 (1,18)	-
		Ser→Leu	+	-		64 (75,29)	38 (65,52)
		Ser→Leu	+	<i>inhA</i> 15	C→T	5 (5,88)	5 (8,62)
		Ser→Leu	+	<i>inhA</i> 8	T→G	1 (1,18)	2 (3,45)
		Ser→Leu	+	<i>katG</i> 335	Ile→Val	1 (1,18)	1 (1,72)
		Ser→Leu	+	<i>ahpC</i> 10	C→T	-	1 (1,72)
		Ser→Trp	+	-		1 (1,18)	-
	533	Leu→Pro	+	-		1 (1,18)	1 (1,72)
Сочетанные	511; 516	Leu→Arg; Asp→Tyr	+			1 (1,18)	-
	516; 526	Asp→Gly; His→Asn	+	<i>inhA</i> 15	C→T	-	1 (1,72)
	526; 533	His→Asn; Leu→Pro	+			1 (1,18)	-
Всего штаммов с МЛУ-генотипом						85 (100)	58 (100)

соответственно по группам) встречались штаммы, несущие в геноме мутации, определяющие устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (табл. 3). У всех этих штаммов регистрировали мутацию в 315-м кодоне *katG* Ser→Thr, соло или в сочетании с другими детерминантами устойчивости к изониазиду. Также у всех этих штаммов, кроме одного из группы I, выявляли мутации в 531-м кодоне *rpoB*. В *gyrA* чаще всего встречались мутации в 94-м кодоне.

Таблица 3. Мутации в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB* и *gyrA*, определяющие устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам

Table 3. Mutations in genes of *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB* and *gyrA* defining resistance of tuberculous mycobacteria to isoniazid, rifampicin and fluoroquinolones

Рифампицин		Изониазид				Фторхинолоны		Число штаммов	
rpoB		katG 315 Ser→Thr	другие детерминанты устойчивости к изониазиду		gyrA		I группа (ТБ и ВИЧ-и)	II группа (ТБ)	
кодон	замена		ген/кодон или № нуклеотидной позиции	замена	кодон	замена			
516	Asp→Tyr	+	-		94	Asp→Ala	1	-	
531	Ser→Leu	+	-		90	Ala→Val	3	2	
		+	-		91	Ser→Pro	-	1	
		+	-		94	Asp→Gly	3	2	
		+	-			Asp→Tyr	1	3	
		+	katG 335	Ile→Val	94	Asp→Gly	1	-	
		+	inhA 8	T→G	94	Asp→Ala	-	1	
		+	inhA 15	C→T	90	Ala→Val	-	1	
		+			94	Asp→Gly	1	2	
		+				Asp→Tyr	1	-	
Всего с мутациями в комплексе генов							11	12	

типом. Показательно, что подавляющее большинство МЛУ-штаммов имели мутации в 531-м кодоне *rpoB* (Ser→Leu) и 315-м кодоне *katG* (Ser→Thr), приводящие, согласно данным литературы, к высокому уровню резистентности к рифампицину и изониазиду.

Достоверных отличий по спектру мутаций в геноме МБТ, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных больных туберкулезом, не установлено, однако доля больных, выделяющих МБТ с МЛУ-генотипом, была достоверно выше в группе больных туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией ($p < 0,01$), что, возможно, связано с высокой вероятностью заражения их МЛУ МБТ на неблагополучных по туберкулезу территориях (как Свердловская область).

В данном исследовании описано мало штаммов МЛУ МБТ с мутациями в *gyrA*, т. е. имеющих как минимум пре-ШЛУ генотип, что пока не позволяет делать какие-то выводы об особенностях распределения данного генотипа среди ВИЧ-негативных и

Заключение

В результате исследования по определению мутаций в геноме МБТ, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных больных туберкулезом легких в Свердловской области, показано, что около половины изученных штаммов, выделенных от больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, и треть штаммов от ВИЧ-негативных больных туберкулезом, обладали МЛУ-гено-

ВИЧ-положительных больных туберкулезом. Однако, учитывая, что существенным фактором риска развития туберкулеза с ШЛУ МБТ является ВИЧ-инфекция [3, 6], можно предположить, что по мере лечения туберкулеза с МЛУ МБТ фторхинолонами в обозримом будущем возможно значительное увеличение числа случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ именно среди ВИЧ-положительных больных.

Полученные результаты должны вызывать серьезные опасения, поскольку в регионе установлена циркуляция МБТ с сочетанием мутаций, обеспечивающих фенотипическую лекарственную устойчивость без ущерба для жизнеспособности и трансмиссивности. Начало формирования ШЛУ-генотипа МБТ на фоне высокой распространенности сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в регионе создает предпосылки для негативного сценария развития ситуации по туберкулезу, поскольку способно привести к накоплению клонов ШЛУ МБТ в популяции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Нечаева О. Б. Ситуация по туберкулезу в России в 2014 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2014tb.pdf>

1. Nechaeva O.B. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2014 g.* [Tuberculosis epidemiological situation in Russia in 2014]. (Epub.) URL: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2014tb.pdf>

2. Подгаева В. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2014 г. / Под ред. С. Н. Скорнякова. – Екатеринбург, 2015. – 425 с.
3. Andrews J. R., Shah N. S., Weissman D. et al. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. e15735.
4. Bodmer T., Zurcher G., Imboden P. et al. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA polymerase influence in vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1995. – Vol. 35. – P. 345-348.
5. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y. et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population // *Nat. Genet.* – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 279-286.
6. Gandhi N. R., Moll A., Sturm A. W. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 1575-1580.
7. Pym A. S., Saint-Joanis B., Cole S. T. Effect of katG mutations on the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* and the implication for transmission in humans // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 4955-4960.
8. Suchindran S., Brouwer E. S., Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. e5561.
9. Zhang Y., Heym B., Allen B. et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* // *Nature*. – 1992. – Vol. 358. – P. 591-593.
10. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 11. – P. 1320-1330.
2. Podgaeva V.A. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu i deyatelnost protivotuberkuleznoy sluzhby na Urale v 2014 g.* [Tuberculosis epidemic situation and activities of tuberculosis control services in the Urals in 2014]. Edited by S.N. Skorniyakov. Yekaterinburg, 2015, 425 p.
3. Andrews J.R., Shah N.S., Weissman D. et al. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 12, pp. e15735.
4. Bodmer T., Zurcher G., Imboden P. et al. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA polymerase influence in vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995, vol. 35, pp. 345-348.
5. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y. et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet.*, 2014, vol. 46, no. 3, pp. 279-286.
6. Gandhi N.R., Moll A., Sturm A.W. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, vol. 368, pp. 1575-1580.
7. Pym A.S., Saint-Joanis B., Cole S.T. Effect of katG mutations on the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* and the implication for transmission in humans. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 4955-4960.
8. Suchindran S., Brouwer E.S., Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 5, pp. e5561.
9. Zhang Y., Heym B., Allen B. et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*, 1992, vol. 358, pp. 591-593.
10. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 11, pp. 1320-1330.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер»,
620142, г. Екатеринбург, ул. Чапаева, д. 9.

Панов Григорий Валентинович

заведующий отделом молекулярно-генетических методов
исследований лаборатории этиологической диагностики.
E-mail: grigoriy31183@yandex.ru

Цветков Андрей Игоревич

кандидат медицинских наук, главный врач.
Тел.: 8 (343) 257-95-04.
E-mail: tsvetkov@ptdso.ru

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Андреевская Софья Николаевна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: andsofia@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.
E-mail: laronova_lena@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
руководитель отдела микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

TB Dispensary,
9, Chapayeva St., Yekaterinburg, 620142.

Grigory V. Panov

Head of Molecular Genetic Research Department
of Etiological Diagnostic Laboratory.
E-mail: grigoriy31183@yandex.ru

Andrey I. Tsvetkov

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.
Phone: +7 (343) 257-95-04.
E-mail: tsvetkov@ptdso.ru

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Sophya N. Andreevskaya

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: andsofia@mail.ru

Elena E. Larionova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Microbiological Department.
Phone: +7 (499) 785-90-91.
E-mail: laronova_lena@mail.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiology Department.
E-mail: lchernousova@mail.ru

ИНТЕГРАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

А. А. ЯКОВЛЕВ¹, Е. С. ПОЗДЕЕВА¹, М. С. КОРНИЛОВ¹, Л. Ф. СКЛЯР², М. А. ЯКОВЛЕВ³

¹ТБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток, Россия

²ГБУЗ «Красная клиническая больница № 2» (Центр СПИД), г. Владивосток, Россия

³ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Владивосток, Россия

Приморский край занимает лидирующие позиции как по заболеваемости туберкулезом в РФ, так и ВИЧ-инфекцией среди субъектов Дальневосточного федерального округа. Понимание механизмов взаимодействия двух эпидемий является необходимым для планирования мероприятий по борьбе с туберкулезом в регионах с высокими темпами роста и высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Применение интеграционного подхода позволяет выявить наличие таких взаимодействий по их проявлению на популяционном уровне эпидемического процесса. В результате сопряженного эпидемиологического анализа заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией установлено, что в современный период эпидемическая ситуация по туберкулезу расценивается как чрезвычайная, а по ВИЧ-инфекции – как неустойчивая. Показано, что распространение ВИЧ-инфекции оказывает влияние на интенсивность эпидемического процесса туберкулеза в Приморском крае, а механизм формирования заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией носит взаимообусловленный характер.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, коинфекция, взаимодействие

Для цитирования: Яковлев А. А., Поздеева Е. С., Корнилов М. С., Скляр Л. Ф., Яковлев М. А. Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 33-39. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-33-39

INTEGRATED APPROACHES TO INVESTIGATION OF TUBERCULOSIS AND HIV INCIDENCE AMONG POPULATION OF PRIMORSKY KRAY

A. A. YAKOVLEV¹, E. S. POZDEEVA¹, M. S. KORNILOV¹, L. F. SKLYAR², M. A. YAKOVLEV³

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

²Regional Clinical Hospital no.2 (AIDS Center), Vladivostok, Russia

³Primorsky Regional Clinical TB Dispensary, Vladivostok, Russia

Primorsky Kray has one of the highest tuberculosis incidence in Russia and one of the highest HIV incidence among the regions of the Far Eastern Federal District. Understanding of interfacing mechanisms of two epidemics is necessary for planning tuberculosis control activities in the regions with high speed of increase and high prevalence of HIV infection. Applying this integrated approach allows detecting presence of such correlations when they are manifested on the population level during epidemic development. This interfaced epidemiological analysis of tuberculosis and HIV incidences resulted in concluding that current epidemic of tuberculosis is assessed as emergency and HIV epidemic as unstable. It has been proved that dissemination of HIV infection promotes tuberculosis epidemic in Primorsky Kray and mechanism of formation of tuberculosis and HIV incidences is interdependent.

Key words: HIV infection, tuberculosis, co-infection, interface

For citations: Yakovlev A. A., Pozdeeva E. S., Kornilov M. S., Sklyar L. F., Yakovlev M. A. Integrated approaches to investigation of tuberculosis and HIV incidence among population of Primorsky kray. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 33-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-33-39

Туберкулез и ВИЧ-инфекция относятся к болезням социально значимым и представляют собой проблему мирового значения, вызывающую напряжение в национальных системах профилактики [3, 7, 10]. Одновременный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с конца прошлого века стал глобальной проблемой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и при этом установлено наличие взаимосвязи между заболеваемостью этими нозоформами. Так, большинство авторов объясняют ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу стремительным нарастанием масштабов пандемии ВИЧ-инфекции [4, 6, 13, 20]. Поскольку основным звеном ее патогенеза является резкое снижение количества CD4⁺-лимфоцитов – основных

клеток противотуберкулезного иммунитета, подверженность ВИЧ-инфицированных заболеванию туберкулезом многократно возрастает [13, 21, 24]. На сегодняшний день туберкулез является наиболее частым вторичным заболеванием и основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных [6, 16]. Вместе с тем ВИЧ-инфекция – фактор, снижающий эффективность противотуберкулезных мероприятий [7].

Возбудители туберкулеза и ВИЧ-инфекции у коинфицированных лиц приобретают новые свойства при действии на них антибактериальных препаратов и активной антиретровирусной терапии. В результате формирования лекарственной устойчивости и мутаций их основные биологические свойства модифицируются, что приводит к увеличению вли-

яния одной инфекции на другую [7]. По объективным оценкам различных авторов, прогнозируется, что заболеваемость туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ-инфекцией, в России будет возрастать, поэтому следует принимать срочные меры [3, 13, 16]. Эта проблема особенно актуальна для регионов с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, где отрицательное взаимовлияние двух эпидемических процессов может быть наиболее выражено [8].

Приморский край занимает лидирующие позиции как по заболеваемости туберкулезом в РФ, так и ВИЧ-инфекцией среди субъектов Дальневосточного федерального округа [13]. Указанные нозоформы доминируют и в структуре смертности от всех инфекционных заболеваний населения Приморья [18]. Тем не менее с эпидемиологических позиций исследований по изучению механизмов влияния ВИЧ-инфекции на развитие эпидемического процесса туберкулеза в Приморском крае не проводили. В этой связи важно подчеркнуть, что в эпидемиологии традиционно принято изолированно рассматривать эпидемический процесс отдельных инфекций. Между тем филогенез всех возбудителей инфекционных болезней проходил в условиях тесного и избирательного взаимодействия отдельных видов, с формированием в организме хозяина и во внешней среде различных биоценозов. Сложившиеся взаимоотношения между сочленами биоценоза, для обеспечения его стабильности, могут быть и интеграционными, и конкурентными [12, 19]. В разработанной на этой основе концепции интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса [17] обосновывается положение, что его саморегуляция обусловлена не только инфекционно-иммунологическими механизмами в отдельно взятых паразитарных системах [1], но и реализацией интеграционно-конкурентных взаимоотношений между различными видами микроорганизмов внутри сложившихся биоценозов [19]. В этой связи в инфектологии возникают проблемы с раскрытием межвидовых взаимосвязей отдельных групп возбудителей. С этих позиций взаимодействие микобактерий туберкулеза (МБТ) и ВИЧ следует рассматривать как явление общебиологическое, свойственное и другим видам микроорганизмов [19]. Применение интеграционного метода [9], суть которого заключается в проведении сопряженного ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости между различными инфекциями по одним и тем же параметрам и в один временной период, позволяет выявить наличие между ними взаимосвязей по их проявлению на популяционном уровне эпидемического процесса. Понимание механизмов взаимодействия двух эпидемий является необходимым для планирования мероприятий по борьбе с туберкулезом в регионах с высокими темпами роста и высокой распространенностью ВИЧ-инфекции [3].

Цель исследования: на основе интеграционного подхода к анализу заболеваемости дать оценку эпидемической ситуации в Приморском крае по туберкулезу и ВИЧ-инфекции и влиянию эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на развитие эпидемического процесса туберкулеза.

Материалы и методы

Материалом для ретроспективного эпидемиологического анализа послужили данные федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (ф. 2), «Сведения о больных туберкулезом» (ф. 33), «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (ф. 8), «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» (ф. 61) за 1989-2014 гг. Данные о заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в РФ получены из материалов, размещенных на сайтах Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального научно-практического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России.

С целью более объективной оценки эпидемической ситуации использовали метод С. Л. Колпакова, А. А. Яковлева [5]. Достоинством метода является то, что он позволяет оценить эпидемическую ситуацию в сравнении со всеми 85 субъектами РФ. Критерии ее оценки представлены в соответствии с принятой в эпидемиологии градацией (благополучная, неустойчивая, неблагоприятная и чрезвычайная). Суть метода состоит в использовании медианы в качестве средней величины и всего фактического распределения показателей для нахождения ее доверительных границ.

Для оценки тенденций эпидемического процесса применяли выравнивание динамического ряда по методу наименьших квадратов. Выраженность тенденций оценивали по критериям, предложенным В. Д. Беляковым и др. [2]. Корреляционный анализ проводили по методике Спирмена. При эпидемиологической оценке влияния ВИЧ-инфекции на ЭП туберкулеза учитывали и рекомендации ВОЗ [3], указывающие на необходимость изучения распространенности ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом.

Статистическую обработку данных проводили с помощью общепринятых в эпидемиологии методов [11].

Результаты исследования

Ретроспективный эпидемиологический анализ многолетней динамики заболеваемости туберкулезом населения Приморского края (рис. 1) позволил выделить три периода. В первый, с 1989 по 1998 г., заболеваемость туберкулезом не превыша-

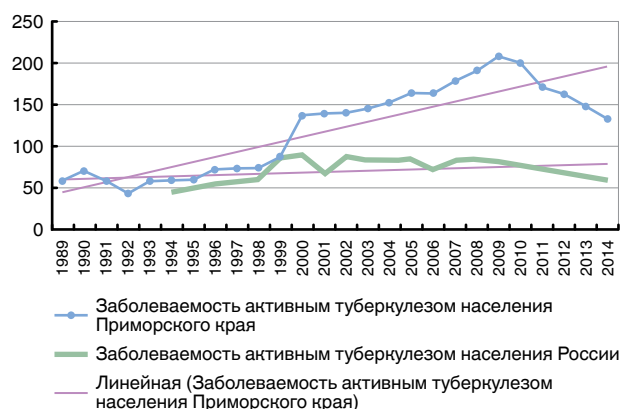


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом населения Приморского края и Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Long-term changes in tuberculosis incidence in the population of Primorsky Krai and Russian Federation (per 100,000 pop.)

ла $75\%_{00000}$, а среднегодовой темп прироста составил 2,7%, что свидетельствует об умеренной ее тенденции. Во второй период, с 1999 по 2008 г., заболеваемость приобрела уже выраженную тенденцию к росту ($T_{пр.} = 5,8\%$, $p < 0,05$). При этом ее подъем пришелся на 1999 г., а с 2000 по 2009 г. показатели заболеваемости колебались в пределах от 100 до $150\%_{00000}$ с постепенным нарастанием от года к году. Максимум заболеваемости был отмечен именно во второй период (2009 г.) на уровне $208\%_{00000}$. Третий период, 2010-2014 гг., характеризуется выраженной тенденцией к снижению заболеваемости со среднегодовым темпом -9,6%. Следует отметить, что заболеваемость туберкулезом жителей Приморского края во все годы наблюдения превышала среднероссийские показатели, но если до 1999 г. превышение составляло не более $18\%_{00000}$, то последующие годы характеризовались более существенными различиями в показателях заболеваемости и к 2009 г. достигли $125,6\%_{00000}$. С этого года в Приморском крае наметилась тенденция к снижению заболеваемости. В целом по РФ за анализируемые годы тенденция динамики заболеваемости туберкулезом характеризуется как стабильная ($T_{пр.} = 1\%$, $p < 0,001$) с постепенным снижением с 2000 г.

Проведенные в соответствии с методикой С. Л. Колпакова, А. А. Яковлева исследования показали, что по заболеваемости туберкулезом Приморский край в 2014 г. следует отнести к территориям с чрезвычайной эпидемической ситуацией (рис. 2).

В результате анализа многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Приморском крае (рис. 3) выделили четыре периода. Первый – с 1989 г., с момента выявления первого больного ВИЧ-инфекцией в Приморском крае, по 1999 г. В эти годы заболеваемость не превышала $5\%_{00000}$ и была в основном обусловлена завозными случаями инфекции преимущественно моряками дальнего плавания [18]. Второй период, 2000-2002 гг., характеризовался эксплозивным подъемом заболеваемо-

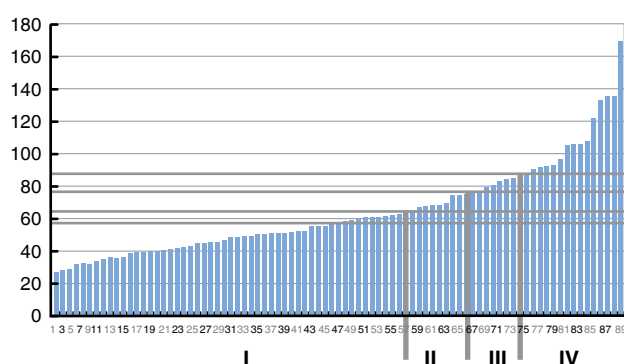


Рис. 2. Оценка эпидемической ситуации в субъектах Российской Федерации по туберкулезу за 2014 г. (I – благополучная; II – неустойчивая; III – неблагоприятная; IV – чрезвычайная). По оси абсцисс – субъекты РФ; по оси ординат – заболеваемость на 100 тыс. населения. (Приморский край – номер 82)

Fig. 2. Evaluation of tuberculosis epidemiological situation in the Russian Federation for 2014 (I – favorable; II – unstable; III – unfavorable; IV – emergency). Horizontal axis - Russian regions, vertical axis - incidence per 100,000 pop. (Primorsky Krai - number 82)



Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Приморского края и Российской Федерации за 1989-2014 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 3. Long-term changes in HIV incidence in the population of Primorsky Krai and Russian Federation for 1989-2014 (per 100,000 pop.)

сти с пиком в 2001 г. ($T_{пр.} = 78\%$, $p < 0,05$). Важно подчеркнуть, что подъем заболеваемости ВИЧ-инфекцией, как и туберкулезом, пришелся на 1999 г. Именно с этого года, как отмечено выше, средний уровень заболеваемости туберкулезом населения Приморья, прежде существенно не отличавшийся от среднероссийского, значительно вырос и стал его превышать в 2,5 раза. При этом и показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения края в этот период достигли $70,1\%_{00000}$. В последующем они снизились в 1,6 раза, до $43,7\%_{00000}$ ($T_{пр.} = -44,5\%$, $p < 0,05$). Третий период, 2003-2012 гг., характеризовался стабилизацией эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, и показатели заболеваемости не превышали $40\%_{00000}$. В 2013 г. вновь начался подъем заболеваемости, продолжившийся и в 2014 г. ($T_{пр.} = 21\%$, $p < 0,05$). К этому году заболеваемость

достигла уровня $59,9\text{‰}$ и, в соответствии с градацией по методике С. Л. Колпакова и А. А. Яковлева, сложившаяся эпидемическая ситуация может быть отнесена к категории неустойчивой (рис. 4).

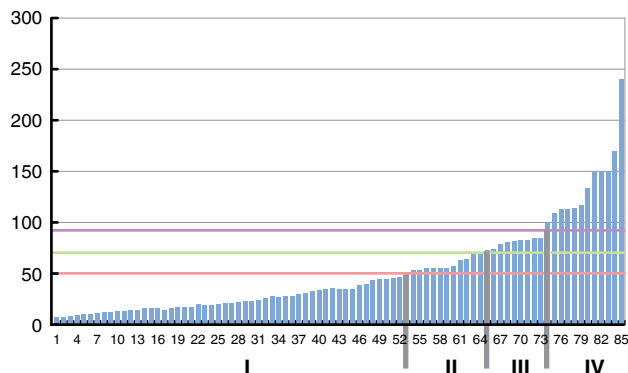


Рис. 4. Оценка эпидемической ситуации в субъектах Российской Федерации по ВИЧ-инфекции за 2014 г. (I – благополучная; II – неустойчивая; III – неблагоприятная; IV – чрезвычайная). По оси абсцисс – субъекты РФ; по оси ординат – заболеваемость на 100 тыс. населения. (Приморский край – номер 57)

Fig. 4. Evaluation of HIV epidemiological situation in the Russian Federation for 2014 (I – favorable; II – unstable; III – unfavorable; IV – emergency). Horizontal axis - Russian regions, vertical axis - incidence per 100,000 pop. (Primorsky Krai - number 57)

При анализе заболеваемости ВИЧ-инфекцией по административным территориям Приморья выделены три территории риска (т. е. имеющие уровень заболеваемости выше среднего). К ним относятся г. Уссурийск, где средняя заболеваемость за изучаемый период была более 70‰ , гг. Артем и Находка. В тоже время максимальные среднегодовые показатели заболеваемости туберкулезом регистрировались в гг. Спасск-Дальний ($277,8\text{‰}$), Уссурийск ($305,3\text{‰}$) и Михайловском районе Приморья ($269,5\text{‰}$).

Таким образом, в современный период пока только г. Уссурийск можно отнести к территориям риска по обеим анализируемым инфекциям. В этой связи следует заметить, что, по мнению экспертов ВОЗ [3], увеличение заболеваемости туберкулезом может наблюдаться через 5-7 лет после роста показателей распространенности ВИЧ. Кроме того, влияние ВИЧ-инфекции способно нивелироваться действием других факторов, например эффективностью ее профилактики. Тем не менее в результате проведенного корреляционного анализа между среднегодовыми показателями заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом по территориям Приморского края за последнее десятилетие выявлена средней силы прямая связь между ними ($r = 0,46$, $p < 0,05$). При этом с 1999 по 2007 г. коэффициент корреляции составлял 0,38, тогда как в последующем стал равен 0,5. Это свидетельствует о том, что влияние ВИЧ-инфекции на заболеваемость

туберкулезом населения Приморья постепенно увеличивается. Поскольку годовой риск активации туберкулеза у туберкулин-положительных лиц с наличием ВИЧ высок и в среднем составляет $7,9\%$ [26], то можно предполагать, что эпидемический потенциал для формирования туберкулеза в популяции будет прогрессивно увеличиваться в соответствии с ростом числа людей, инфицированных ВИЧ.

На это указывает и выраженная тенденция к росту ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в крае ($T_{пр.} = 10\%$, $p < 0,05$). Как показали исследования, коинфицированные ежегодно регистрируются в Приморье с 2003 г. (рис. 5). Анализ динамики заболеваемости коинфекцией ВИЧ-и/туберкулез показал постепенное ее нарастание с пиком в 2011 г. ($T_{пр.} = 14,9\text{‰}$, $p < 0,05$). Аналогичная тенденция характерна и для России в целом ($T_{пр.} = 15\%$, $p < 0,001$).

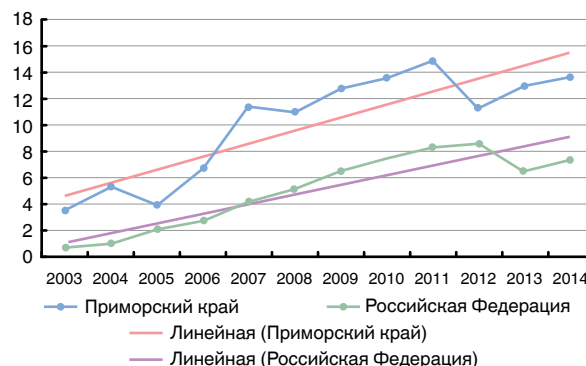


Рис. 5. Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом населения Приморского края и Российской Федерации за 2003-2014 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 5. Long-term changes in HIV-associated tuberculosis incidence in the population of Primorsky Krai and Russian Federation for 2003-2014 (per 100,000 pop.)

В этой связи важно подчеркнуть, что ВИЧ и МБТ – два патогенетически тесно связанных инфекционных агента, которые взаимодействуют друг с другом опосредованно через многие структуры реципиента. Основной мишенью для ВИЧ являются Т-лимфоциты, поэтому первые ее клинические проявления в большинстве случаев обусловлены реакцией лимфатических узлов. Одновременно с этим необходимо констатировать факт необыкновенной лимфотропности МБТ, особенно при первичном заражении человека. Следовательно, органы лимфатической системы являются той зоной, где происходит наиболее активное взаимодействие вируса и микобактерий [7]. При активном туберкулезном процессе, локализованном в любом органе, на первых этапах развития специфического воспаления происходит нарушение клеточного звена иммунитета, обусловленного как токсическим влиянием, так и другими факторами микробного воздействия. Поэтому взаимодействие ВИЧ и

МБТ происходит опосредованно, прежде всего через иммунную систему. Важную роль в этом плане играют цитокины, способные активизировать или тормозить репликацию вируса в организме человека [13]. В то же время ВИЧ-инфекция увеличивает восприимчивость к туберкулезу, способствуя быстрому прогрессированию заболевания. В конечном итоге указанные явления отражаются на риске развития и форме инфекционного процесса и, соответственно, на показателях заболеваемости. Все вышеизложенное свидетельствует о важной роли ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в развитии эпидемического процесса обеих инфекций, ибо через коинфицирование реализуются интеграционно-конкурентные взаимоотношения между МБТ и ВИЧ.

В свое время М. В. Супотницким (2000) была выдвинута гипотеза о том, что пандемическое распространение ВИЧ-инфекции с 80-х годов прошлого столетия обусловлено ликвидацией натуральной оспы, которая, по его мнению, сдерживала эту возможность, поражая в эндемических очагах прежде всего лиц с иммунодефицитом [14]. Некоторые авторы не исключают, что в настоящее время на себя эту роль берет туберкулез [13] вследствие существенного увеличения риска летального исхода от микст-форм. Так, установлено, что если летальность от ВИЧ-инфекции в Приморье в последнее пятилетие составляет в среднем 1,2%, от туберкулеза – 1,2%, то от их сочетанных форм – 8,8%. Поскольку эпидемиологическая опасность лиц с сочетанными формами инфекции выше, чем с моноинфекцией туберкулеза [24, 25], то высокую летальность от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза можно расценивать как один из вероятных механизмов ингибирующего влияния взаимодействия МБТ и ВИЧ на развитие эпидемического процесса обеих нозоформ, так как нивелируются потенциальные источники инфекции.

На усиливающееся влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на заболеваемость населения Приморья туберкулезом указывают и результаты исследований по изучению распространенности ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом. Как показано на рис. 6, уровень фактической заболеваемости туберкулезом был несколько выше ее модели без влияния ВИЧ. При этом из года в год наблюдается нарастание доли ВИЧ-инфицированных в структуре заболевших туберкулезом в Приморском крае (рис. 7).

Заключение

В анализируемый временной период распространение ВИЧ-инфекции оказывает влияние на интенсивность эпидемического процесса туберкулеза в

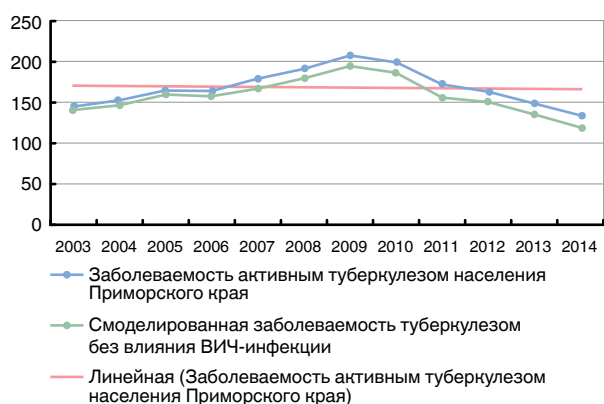


Рис. 6. Многолетняя динамика смоделированной и фактической заболеваемости туберкулезом населения Приморского края (на 100 тыс. населения)

Fig. 6. Long-term changes in simulated and actual tuberculosis incidence in the population of Primorsky Krai (per 100,000 pop.)

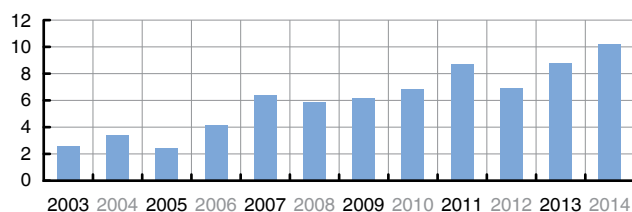


Рис. 7. Доля ВИЧ-инфицированных в структуре заболевших туберкулезом (в %)

Fig. 7. The part of the HIV-infected in the structure of tuberculosis patients (%)

Приморском крае, о чем свидетельствуют: подъем заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в конце 90-х годов, нарастание распространенности ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом, средней силы прямая корреляционная связь между показателями заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения различных административных территорий края, а также выраженная тенденция к росту заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. В связи с более высокой эпидемиологической значимостью микст-форм, по сравнению с туберкулезом без ВИЧ-инфекции [22, 23], увеличение их количества и рост числа ВИЧ-инфицированных усугубляют и без того чрезвычайную эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Приморском крае. Вместе с тем в современный период и развитие эпидемического процесса туберкулеза начинает оказывать ингибирующее влияние на эпидемический процесс ВИЧ-инфекции и, следовательно, механизм формирования заболеваемости обеими инфекциями в регионе имеет взаимообусловленный характер.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Беляков В. Д., Голубев Д. Б., Каминский Г. Д., Тец В. В. Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические механизмы). – Л.: Медицина, 1987. – 240 с.
2. Беляков В. Д., Семенов Т. А., Шрага М. Х. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных болезней. – М.: Медицина, 2001. – 264 с.
3. Влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации. Анализ существующей информации и прогноз. Информац. бюл., № 4, 2005 г. Женева, Всемирная организация здравоохранения бс. (WHO/HTM/TB/2005.357d)
4. Загорская И. В., Филипова Т. П., Кочкин А. В. и др. Распространение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Иркутской области // Сибир. мед. журнал. – 2012. – № 6. – С. 107-110.
5. Колпаков С. Л., Яковлев А. А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 34-39.
6. Корнилова З. Х., Луколина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 3. – С. 3-9.
7. Нечаев В. В., Иванов А. К., Пантелеев А. М. Социально-значимые инфекции. Монография в 2 частях. Ч. II. (микст-инфекции) / СПб.: ООО «Береста», 2011. – 312 с.
8. Никифорова Ю. А. Особенности течения туберкулеза и эффективность его лечения у больных ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией. – 2009. – № 7. – С. 75-76.
9. Поздеева Е. С., Яковлев А. А. Интеграционный метод в эпидемиологической диагностике гепатитов В и С (на модели Приморского края) // LAMBERT Academic Publishing. – 2012. – 112 с.
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
11. Савилов Е. Д., Астафьев В. А., Жданов С. Н. и др. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011. – 156 с.
12. Селиванов А. А. Инфекция смешанной этиологии – случайность или экологическая закономерность // Закономерности эпидемического процесса: Труды института им. Пастера. – 1983. – Т. 61. – С. 47-49.
13. Сотниченко С. А., Маркелова Е. В., Скляр Л. Ф., Яковлев А. А. ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом, в Приморском крае: современные вопросы эпидемиологии, клиники, иммунопатогенеза, диагностики и лечения – Владивосток: Дальнаука, 2009. – 166 с.
14. Супотницкий М. В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М.: Вузовская книга, 2000. – 376 с.
15. Филиппова Т. П., Новицкая О. Н., Быков Ю. Н. Современные аспекты развития эпидемии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза // Сибир. мед. журнал. – 2011. № 8. – С. 5-8.
16. Фролова О. П., Полесский В. А., Новоселова О. А. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9-10.
17. Яковлев А. А. Концепция интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса // Тихоокеан. мед. журнал. – 2006. – № 3. – С. 10-15.
18. Яковлев А. А., Карамова С. Н., Коробут И. Р., Яковлев М. А. Динамика показателей смертности от инфекционных заболеваний населения Приморского края // Тихоокеан. мед. журнал. – 2006. – № 3 (приложение). – С. 220-221.
19. Яковлев А. А., Савилов Е. Д. Проблемные вопросы общей эпидемиологии. – Новосибирск: Наука, 2015. – 290 с.
20. Cantwell M. F., Binkin N. J. Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: regional perspective // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1997. – Vol. 1, № 3. – P. 205-214.
21. Castro R. M., Kallas E. G., Rodrigues D. S. et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α production by CD4⁺ T and CD8⁺ T lymphocytes in AIDS patients with tuberculosis // Clin. And Exp. Immunol. – 2005. – Vol. 140, № 3. – P. 491-497.
22. de Cock K. M., Soro B., Coulibaly I. M. et al. Tuberculosis and HIV infection in sub Saharan Africa // JAMA. – 1992. – Vol. 268. – P. 1581-1587.
1. Belyakov V.D., Golubev D.B., Kaminskiy G.D., Tets V.V. *Samoregulyatsiya parazitarnykh sistem (molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy)*. [Self regulation of parasitic systems (molecular genetic mechanisms)]. Leningrad, Meditsina Publ., 1987, 240 p.
2. Belyakov V.D., Semenenko T.A., Shruga M.Kh. *Vvedenie v epidemiologiyu infektsionnykh i neinfektsionnykh bolezney*. [Introduction into epidemiology of communicable and non-communicable diseases]. Moscow, Meditsina Publ., 2001, 264 p.
3. The impact of the HIV epidemic on TB in the Russian Federation: an assessment of existing information and possible future trends. Bulletin no.4, 2005, Geneva, World Health Organisation, 6p. (WHO/HTM/TB/2005.357d) (In Russ.)
4. Zagorskaya I.V., Filipova T.P., Kochkin A.V. et al. Dissemination of HIV-associated tuberculosis in Irkutsk Region. *Sibir. Med. Journal*, 2012, no. 6, pp. 107-110. (In Russ.)
5. Kolpakov S.L., Yakovlev A.A. On the methods for epidemiological situation evaluation. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2015, vol. 20, no. 4, pp. 34-39. (In Russ.)
6. Kornilova Z.Kh., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 3, pp. 3-9. (In Russ.)
7. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Panteleev A.M. *Sotsialno-znachimye infektsii. Monografiya v 2-kh chastyakh. Ch.P Publ., CH. II. (mikst-infektsii)*. [Social infection. Monograph, 2 parts. Part II. (mixed infections)]. St. Petersburg, OOO Beresta Publ., 2011, 312 p.
8. Nikiforova Yu.A. Specific course of tuberculosis and efficiency of its treatment in HIV patients. *Probl. Tub. u Bolnykh VICH–Infektsiy*, 2009, no. 7. pp. 75-76. (In Russ.)
9. Pozdeeva E.S., Yakovlev A.A. *Integratsionny metod v epidemiologicheskoy diagnostike gepatitov B i C (na modeli Primorskogo kraia)*. [Integrated technique in the epidemiological diagnostics of hepatitis B and C (using Primorsky Krai as a model)]. LAMBERT Academic Publ., 2012, 112 p.
10. Edict no.715 as of December 1, 2004 by the Russian Federation Government On Approval of the List of Socially Important Diseases and List of Diseases Presenting the Threat to the Community. (In Russ.)
11. Savilov E.D., Astafiev V.A., Zhdanov S.N. et al. *Epidemiologicheskii analiz: Metody statisticheskoy obrabotki materiala*. [Epidemiological analysis. Methods for data statistic processing]. Novosibirsk, Nauka-Tsentr Publ., 2011. 156 p.
12. Selivanov A.A. *Infektsiya smeshannoy etiologii – sluchaynost ili ekologicheskaya zakonornost. Zakonomernosti epidemicheskogo protsesssa: Trudy instituta im. Pastera*. [Infection of the mixed etiology - an accident or environmental consistent pattern. Consistent patterns of the epidemic process: articles by Pasteur Institute]. 1983, vol. 61, pp. 47-49.
13. Sotnichenko S.A., Markelova E.V., Sklyar L.F., Yakovlev A.A. *VICH-infektsiya, sochetannaya s tuberkulezom v Primorskom krae: sovremennye voprosy epidemiologii, kliniki, immunopatogeneza, diagnostiki i lecheniya*. [HIV infection with concurrent tuberculosis in Primorsky Krai: current issues of epidemiology, symptoms, immunopathogenesis, diagnosis and treatment]. Vladivostok, Dalnauka Publ., 2009, 166 p.
14. Supotnitskiy M.V. *Mikroorganizmy, toksiny i epidemii*. [Microorganisms, toxins and epidemics]. Moscow, Vuzovskaya Kniga Publ., 2000, 376 p.
15. Filipova T.P., Novitskaya O.N., Bykov Yu.N. Current aspects of development of epidemics of HIV-associated tuberculosis. *Sibir. Med. Journal*, 2011, no. 8, pp. 5-8. (In Russ.)
16. Frolova O.P., Poleskiy V.A., Novoselova O.A. et al. Tuberculosis in HIV patients as a national problem. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 10, pp. 9-10. (In Russ.)
17. Yakovlev A.A. Concept of integral-competitive development of epidemic. *Tikhookean. Med. Journal*, 2006, no. 3, pp. 10-15. (In Russ.)
18. Yakovlev A.A., Karamova S.N., Korobut I.R., Yakovlev M.A. Changes in the mortality rates due infectious diseases in the population of Primorsky Krai. *Tikhookean. Med. Journal*, 2006, no. 3 (Annex), pp. 220-221. (In Russ.)
19. Yakovlev A.A., Savilov E.D. *Problemnnye voprosy obschey epidemiologii*. [Difficult issues of general epidemiology]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2015, 290 p.
20. Cantwell M.F., Binkin N.J. Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: regional perspective. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 1997, vol. 1, no. 3, pp. 205-214.
21. Castro R.M., Kallas E.G., Rodrigues D.S. et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α production by CD4⁺ T and CD8⁺ T lymphocytes in AIDS patients with tuberculosis. *Clin. And Exp. Immunol.*, 2005, vol. 140, no. 3, pp. 491-497.
22. de Cock K.M., Soro B., Coulibaly I.M. et al. Tuberculosis and HIV infection in sub Saharan Africa. *JAMA*, 1992, vol. 268, pp. 1581-1587.

23. Escombe A. R., Oeser C., Gilman R. H. et al. The detection of airborne transmission of tuberculosis from HIV-infected patients, using an in vivo air sampling model // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1349-1357.
24. Kalou M., Sassan-Morokro M., Abouya L. et al. Changes in HIV RNA viral load, CD4⁺ T cell counts, and levels of immune activation markers associated with anti-tuberculosis therapy and cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected tuberculosis patients in Abidjan // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 75, № 2. – P. 202-208.
25. Mouzinho A. Pulmonary complications of HIV // *Pediat. Pulmonol.* – 2004. – № 26. – P. 57-58.
26. Selwyn P. A., Hartel D., Lewis V. A. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with HIV infection // *New Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 545-550.
23. Escombe A.R., Oeser C., Gilman R.H. et al. The detection of airborne transmission of tuberculosis from HIV-infected patients, using an in vivo air sampling model. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 44, pp. 1349-1357.
24. Kalou M., Sassan-Morokro M., Abouya L. et al. Changes in HIV RNA viral load, CD4⁺ T cell counts, and levels of immune activation markers associated with anti-tuberculosis therapy and cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected tuberculosis patients in Abidjan. *J. Med. Virol.*, 2005, vol. 75, no. 2, pp. 202-208.
25. Mouzinho A. Pulmonary complications of HIV. *Pediat. Pulmonol.*, 2004, no. 26, pp. 57-58.
26. Selwyn P.A., Hartel D., Lewis V.A. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with HIV infection. *New Engl. J. Med.*, 1989, vol. 320, pp. 545-550.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
690050, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2.
Тел.: 8 (423) 244-63-53.

Яковлев Анатолий Александрович

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
эпидемиологии и военной эпидемиологии.
E-mail: yakovlev-epid@yandex.ru

Поздеева Е. С.

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии.
E-mail: kaf.epi.vladmed@mail.ru

Корнилов Мичил Сергеевич

аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии.
E-mail: kaf.epi.vladmed@mail.ru

Скляр Лидия Федоровна

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»
(Центр СПИД),
доктор медицинских наук, доцент,
заместитель главного врача.
690000, г. Владивосток, ул. Борисенко, д. 50.
Тел.: 8 (423) 263-63-72.
E-mail: lidia.skllar@hotmail.com

Яковлев Михаил Анатольевич

ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный
диспансер»,
врач-фтизиатр высшей категории.
690041, г. Владивосток, ул. Пятнацкая, д. 2.
Тел.: 8 (423) 233-40-72.
E-mail: yakovlevma@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Pacific State Medical University,
2, Ostryakova Ave.,
Vladivostok, 690050
Phone: +7 (423) 244-63-53.

Anatoly A. Yakovlev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor of Epidemiology
and Military Epidemiology Department.
E-mail: yakovlev-epid@yandex.ru

Pozdeeva E.S.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Epidemiology and Military Epidemiology Department.
E-mail: kaf.epi.vladmed@mail.ru

Michil S. Kornilov

Post Graduate Student of Epidemiology and Military
Epidemiology Department.
E-mail: kaf.epi.vladmed@mail.ru

Lidiya F. Sklyar

Regional Clinical Hospital no.2 (AIDS Center)
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Deputy Head Doctor.
50, Borisenko St., Vladivostok, 690000
Phone: +7 (423) 263-63-72.
E-mail: lidia.skllar@hotmail.com

Mikhail A. Yakovlev

Primorsky Regional TB Dispensary,
Phthisiologist of the Highest Category.
2, Pyatnadsataya St., Vladivostok, 690041
Phone: +7 (423) 233-40-72.
E-mail: yakovlevma@rambler.ru

Поступила 18.07.2016

Submitted as of 18.07.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕЖЕГОДНОГО ПРОВЕРОЧНОГО ФЛЮОРОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

С. В. КОРНИЕНКО¹, О. В. ВЕЛИКАЯ², Н. А. СТОГОВА², И. В. ИКОНИНА¹

¹КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой», г. Воронеж, Россия

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, Россия

Цель исследования: обоснование необходимости ежегодных проверочных флюорографических осмотров населения.

Материалы и методы. Изучена нозологическая структура патологии органов грудной клетки, выявленной при проверочных флюорографических осмотрах в 2007-2015 гг. Рассчитано в динамике предполагаемое число невыявленных больных активным туберкулезом при отсутствии 100%-ного охвата населения проверочными флюорографическими обследованиями. Проведен сравнительный анализ полученных данных с показателями Российской Федерации.

Результаты. Проведен анализ нозологической структуры патологии органов грудной клетки. Показано, что больные туберкулезом органов дыхания составили 4,8-10,8% от обследованных в 2007-2015 гг., с неспецифическими заболеваниями легких – 16,6-36,2%, онкологическими процессами – 4,9-7,0% и прочей патологией – 49,3-72,0%. В результате ежегодных флюорографических обследований в Воронежской области с 2007 по 2015 г. значительно уменьшился скрытый «резервуар» туберкулезной инфекции, что способствовало ежегодному снижению числа выявленных больных. В Воронежской области число выявленных больных туберкулезом в 2007-2015 гг. снизилось в 2,2 раза, в РФ – 1,4 раза. Заболеваемость туберкулезом населения Воронежской области снизилась с 69,3 (2007 г.) до 31,4 (2015 г.) на 100 тыс. населения (снижение на 54,69%), в Российской Федерации – с 83,3 до 57,7 (на 30,73%) соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, флюорографическое обследование, заболеваемость туберкулезом, «резервуар» туберкулезной инфекции

Для цитирования: Корниенко С. В., Великая О. В., Стогова Н. А., Иконина И. В. Эффективность ежегодного проверочного флюорографического обследования населения Воронежской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 40-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-40-44

EFFICIENCY OF ANNUAL FLUOROGRAPHY SCREENING OF THE POPULATION IN VORONEZH REGION

S. V. KORNIENKO¹, O. V. VELIKAYA², N. A. STOGOVA², I. V. IKONINA¹

¹Voronezh Regional Clinical TB Dispensary named after N. S. Pokhvisneva, Voronezh, Russia

²Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Goal of the study: to justify the need for annual fluorography screening of the population.

Materials and methods. Nosologic structure of chest pathologies detected by fluorography screening in 2007-2015 has been studied. The changes in the estimated number of undetected active tuberculosis cases have been calculated, provided that there was no 100% coverage by preventive fluorography screening. The obtained data were compared with the rates in the Russian Federation.

Results. Nosologic structure of chest pathologies has been analyzed. It has been found out that respiratory tuberculosis patients made 4.8-10.8% out of those screened in 2007-2015, non-specific pulmonary diseases made – 16.6-36.2%, cancer cases made – 4.9-7.0% and other disorders made – 49.3-72.0%. Due to annual fluorography screening conducted in Voronezh Region from 2007 to 2015 the hidden reservoir of tuberculous infection significantly reduced and thus the number of detected patients decreased every year. In 2007-2015 the number of detected tuberculosis cases decreased by 2.2 fold in Voronezh Region, and by 1.4 fold in the Russian Federation. Tuberculosis incidence in Voronezh Region decreased from 69.3 (2007) down to 31.4 (2015) per 100,000 population (reduction by 54.69%), in the Russian Federation from 83.3 down to 57.7 (by 30.73%) respectively.

Key words: tuberculosis, fluorography examination, tuberculosis incidence, reservoir of tuberculous infection

For citations: Kornienko S. V., Velikaya O. V., Stogova N. A., Ikonina I. V. Efficiency of annual fluorography screening of the population in Voronezh region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 40-44. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-40-44

Уровень регистрируемой заболеваемости и структуры выявленного туберкулеза в значительной мере зависит от организации выявления туберкулеза в том или ином регионе [6]. Среди всех впервые выявленных больных, взятых на учет в противотуберкулезные учреждения, туберкулез легких составляет в Российской Федерации 88,6%, в регионах – от 70 до 95% [6]. Основным методом выявления этой наиболее эпидемически опасной локализации туберкулеза является рентгенологический. Вместе с тем рост заболеваемости туберкулезом в России в постсоветские годы происходил на фоне снижения охвата населения

проверочными осмотрами с 75 до 57-59% населения, что привело к снижению доли больных туберкулезом, выявленных при проверочных осмотрах, до 45-58% среди всех впервые выявленных в 1993-2006 гг. [6].

Начиная с 1970 г., когда флюорографическое обследование официально стало массовым обследованием населения, в нашей стране отмечалось значительное улучшение всех показателей по туберкулезу. Однако начавшиеся в 90-е годы социально-экономические преобразования в России привели к снижению эффективности мероприятий по охране здоровья работающей части общества и ро-

сту заболеваемости туберкулезом в стране к 1994 г. на 41,2%, при этом заболеваемость детей увеличилась на 44,0% [8]. Сокращение объемов проверочной флюорографии более чем на $\frac{1}{3}$ привело к тому, что в ряде территорий до 80% больных выявляли с деструктивным и эпидемически опасным туберкулезом, в 2 раза возросло число больных, умерших от туберкулеза в первый год наблюдения [7]. В последние годы в большинстве регионов Российской Федерации охват населения проверочным флюорографическим обследованием несколько увеличился и достиг в 2014 г. 61,9%, а доля впервые выявленных больных туберкулезом, выявленных при проверочных осмотрах, составила 59,1%, но достичь показателей 1985-1987 гг. не удалось [11].

В настоящее время в соответствии с Постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 "Профилактика туберкулеза"» (с изменениями на 6 февраля 2015 г.) население должно обследоваться с помощью проверочной флюорографии 1 раз в 2 года, а группы риска – 1-2 раза в год в зависимости от категории группы. Однако опубликовано достаточно данных, свидетельствующих о необходимости и эффективности ежегодных флюорографических осмотров всего населения на туберкулез [1, 2, 10-12]. Установлено, что активное выявление больных способствует своевременному обнаружению ограниченных форм туберкулеза легких и снижению показателя летальности от туберкулеза [4, 5, 11]. С другой стороны, ряд организаторов здравоохранения отмечают дороговизну ежегодного скрининга населения и предлагают проводить ежегодные флюорографические обследования только лицам из групп риска [9, 13]. Идут дискуссии о преимуществах различных методов выявления (по обращению, по бактериоскопии мокроты и т. д.). В то же время ряд исследователей приводят доказательные данные о негативных последствиях отказа от методики раннего активного выявления больных туберкулезом. Доказано, что примерно 60% больных туберкулезом остались бы неизвестными лечебным учреждениям без проведения флюорографических осмотров, так как у них отсутствовали признаки туберкулеза или при наличии симптомов заболевания они не обращались за медицинской помощью [3]. Среди лиц, взятых на учет при проверочных осмотрах, частота клинического излечения туберкулеза (74,0%) на 25,4% больше, чем среди больных, выявленных при обращении к врачу (59,0%) [3]. Установлено, что своевременное выявление больных с ограниченными процессами туберкулеза при проведении проверочных обследований с применением методов лучевой диагностики способствует снижению смертности от данной инфекции [3]. В связи с этим в Воронежской области с 2007 г. в соответствии с

Постановлением Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Воронежской области, главного государственного санитарного врача по Воронежской области от 23 мая 2007 г. № 9 «О проведении флюорографических осмотров среди населения Воронежской области» проводятся ежегодные проверочные флюорографические осмотры населения с персональным учетом и мониторингом.

Цель исследования: анализ эффективности ежегодных проверочных осмотров всего населения старше 15 лет флюорографическим методом с персональным учетом.

Материалы и методы

На основе компьютерной базы данных лиц, прошедших флюорографию, осуществлены персональный учет и мониторинг обследования населения Воронежской области. Изучена нозологическая структура патологии органов грудной клетки, выявленная при проверочных флюорографических осмотрах в 2007-2015 гг. Рассчитано предполагаемое число невыявленных больных активным туберкулезом при отсутствии 100%-ного охвата населения проверочными флюорографическими обследованиями (ПЧНВБ). ПЧНВБ рассчитано на основании официальных статистических данных о численности населения 15 лет и старше, не охваченного проверочными флюорографическими осмотрами, и коэффициента выявляемости на 1 000 осмотренных:

$$\text{ПЧНВБ} = \text{число лиц, не охваченных флюорографическим осмотром} \times \text{коэффициент выявляемости на 1 000 осмотренных.}$$

Изучена динамика предполагаемого числа невыявленных случаев заболевания туберкулезом в Воронежской области. Проведен сравнительный анализ полученных данных с показателями Российской Федерации. Сопоставлены показатели заболеваемости туберкулезом с уровнем охвата населения проверочными флюорографическими осмотрами.

Статистическую обработку материала проводили с применением стандартных методов статистики с использованием критерия Стьюдента – Фишера. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ нозологической структуры патологии органов грудной клетки, выявленной при проверочной флюорографии лиц старше 15 лет в 2007-2015 гг. (табл. 1), показал, что доля туберкулеза органов дыхания составила 4,8-10,8% случаев. Кроме того, была выявлена другая патология органов грудной клетки: неспецифические заболевания легких (НЗЛ), такие как пневмонии, интерстициальные заболевания, эмфизема легких, составили 16,6-36,2%, онкологические процессы – 4,9-7,0%

Таблица 1. Нозологическая структура патологии органов грудной клетки, выявленная при проверочных флюорографических осмотрах**Table 1. Nosologic structure of chest disorders detected by preventive fluorography screening**

Год	Число лиц с выявленной патологией, абс.	Туберкулез		НЗЛ		Онкологическая патология		Прочая патология	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2007	8 211	885	10,8	2 696	32,8	576	7,0	4 052	49,3
2008	11 640	861	7,4	3 879	33,3	717	6,2	6 183	53,1
2009	11 140	804	7,2	2 859	25,7	641	5,8	6 836	61,4
2010	9 966	716	7,2	2 558	25,7	489	4,9	6 203	62,2
2011	11 152	718	6,4	1 852	16,6	549	4,9	8 033	72,0
2012	9 135	595	6,5	3 030	33,2	532	5,8	4 978	54,5
2013	8 936	481	5,4	2 968	33,2	530	5,9	4 957	55,5
2014	7 971	425	5,3	2 486	31,2	518	6,5	4 542	56,9
2015	8 951	430	4,8	3 245	36,2	605	6,7	4 607	51,4

и прочая патология (саркоидоз, кисты легких, в том числе паразитарные, фиброзно-склеротические изменения, состояния после операций на легких, патология средостения, аномалии развития, патология позвоночника и ребер) – 49,3-72,0% случаев.

В результате перехода учреждений здравоохранения Воронежской области с 2007 г. на ежегодные

флюорографические осмотры всего населения число неосмотренного населения к 2015 г. уменьшилось в 2,3 раза (табл. 2). В Российской Федерации за этот же период число неосмотренных лиц уменьшилось в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Рассчитанное предполагаемое число невыявленных больных туберкулезом (табл. 2) представляет

Таблица 2. Динамика выявленного и предполагаемого невыявленного числа больных туберкулезом в Воронежской области и Российской Федерации**Table 2. Changes in the detected and estimated undetected number of tuberculosis patients in Voronezh Region and the Russian Federation**

Год	Воронежская область			Российская Федерация		
	Не осмотрено, абс.	ПЧНВБ, абс.	Выявлено больных, абс.	Не осмотрено, абс.	ПЧНВБ, абс.	Выявлено больных, абс.
2007	622 000	410	1 597	51 732 000	31 039	118 376
2009	249 000	129	1 438	54 759 000	38 331	117 227
2010	206 000	86	1 278	53 809 000	31 209	109 904
2015	271 000*	65*	733*	46 757 000*	23 379*	84 515*

Примечание: * – имеется достоверная разница по сравнению с 2007 г., $p < 0,05$.

собой скрытый «резервуар» туберкулезной инфекции. В результате ежегодных флюорографических обследований в Воронежской области с 2007 по 2015 г. скрытый «резервуар» туберкулезной инфекции значительно уменьшился: ПЧНВБ уменьшилось в 6,3 раза, что достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с уменьшением ПЧНВБ в Российской Федерации (в 1,1 раза). Рассчитанное ПЧНВБ может быть и выше, если в числе необследованных окажутся группы лиц с высокой частотой выявления туберкулеза (лица, страдающие алкогольной и наркотической зависимостью, лица БОМЖ, мигранты), обычно уклоняющихся от флюорографических осмотров.

Проводимые ежегодно проверочные флюорографические обследования способствовали ежегодному снижению числа выявленных больных. Так, в Воронежской области число выявленных больных туберкулезом за период 2007-2015 гг. снизилось в 2,2 раза, в РФ – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Это отразилось на динамике снижения показателей

заболеваемости туберкулезом населения Воронежской области с 69,3 (2007 г.) до 31,4 (2015 г.) на 100 тыс. населения (снижение на 54,69%). В Российской Федерации показатель заболеваемости снизился с 83,3 до 57,7 (на 30,73%) соответственно. Заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет снизилась на 34,43% (с 6,1 в 2007 г. до 4,0 в 2015 г.), в возрасте 15-17 лет – на 53,54% (с 22,6 в 2007 г. до 10,5 в 2015 г. на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста). С 2007 по 2015 г. в Воронежской области среди выявленных больных сократилось число лиц с рецидивами туберкулеза со 195 до 103 (на 47,18%), снизилось число больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с мокротой, с 677 до 297 (на 56,13%), уменьшилась доля «запущенных форм туберкулеза» с 8,3 до 6,5 (на 21,69%). В связи с этим за 2007-2015 гг. почти в 3 раза снизился показатель смертности населения – с 12 до 4,2 на 100 тыс. населения, значительно сократилось число больных, умерших на первом году после выявления туберкулеза, – с 31 до 12.

Выводы

1. Ежегодные обязательные проверочные флюорографические осмотры всего населения старше 15 лет, включая группы социального и медицинского риска, являются прочной основой повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий, сокращения неизвестного «резервуара» туберкулезной инфекции и снижения заболеваемости.

2. Ежегодное флюорографическое обследование населения позволяет выявлять не только туберкулез, но и ряд других заболеваний органов грудной клетки, в том числе онкологическую патологию.

3. Положительный опыт ежегодного флюорографического обследования населения Воронежской области с компьютеризированным персональным учетом и мониторингом может быть использован в других регионах Российской Федерации.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Т. Г., Рашкевич Е. Е., Мякишева Т. В. Структура туберкулеза у подростков в регионе с неблагоприятной эпидемической ситуацией // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 15-16.
2. Александрова Е. Н., Морозова Т. И. Методы выявления туберкулеза у подростков // Тез. Всерос. науч.-практ. конференции с международным участием «Туберкулез в XXI в.: новые задачи и современные решения». – М., 2016. – С. 6-7.
3. Глумная Т. В. Влияние демографических, медицинских и сезонных факторов на смертность больных туберкулезом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 42 с.
4. Зими́на В. Н., Васи́льева И. А., Кра́вченко А. В. и др. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 3-10.
5. Зими́на В. Н., Кра́вченко А. В., Зю́зя Ю. Р., Васи́льева И. А. Диагностика и лечение туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 240 с.
6. Како́рина Е. П., Миха́йлова Л. А., Миха́йлова Ю. В. Туберкулез в Российской Федерации 2006 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2007. – 126 с.
7. Методические указания МЗ и МП РФ, Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации от 22 февраля 1996 г. № 95/42 «Организация дифференцированного флюорографического обследования населения с целью выявления заболеваний органов грудной полости». – М., 1996. – 23 с.
8. Не́чаева О. Б., Ска́чкова Е. И., Ку́черяева Д. А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 40-49.
9. Руза́нов Д. Ю., Юра́нова М. А., Бу́тько С. В. и др. TB or not TB: «за» и «против» ежегодного рентген-флюорографического обследования взрослого населения // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ (Материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров» / под ред. П. К. Яблонского) – СПб., 2012. – С. 233-234.
10. Стерликов С. А. Оптимизация системы оказания противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2015. – 46 с.
11. Стерликов С. А., Тестов В. В. Роль активного выявления случаев туберкулеза в снижении летальности от туберкулеза // Тез. Всерос. науч.-практ. конференции с международным участием «Туберкулез в XXI в.: новые задачи и современные решения». – М., 2016. – С. 99.
12. Хору́жая Г. Н., Овчинникова О. А. Роль ежегодных профилактических осмотров на туберкулез в формировании эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Липецкой области за последние 20 лет // Актуал. пробл. и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ (Материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров» / под ред. П. К. Яблонского) – СПб., 2012. – С. 223-225.
13. Яблонский П. К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития // Мед. альянс. – 2013. – № 3. – С. 5-24.

REFERENCES

1. Avdeeva T.G., Rashkevich E.E., Myakisheva T.V. Tuberculosis structure in adolescents in the region with unfavorable epidemic situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 15-16. (In Russ.)
2. Aleksandrova E.N., Morozova T.I. Methods of tuberculosis detection in adolescents. *Tez. Vseros. nauch.-prakt. konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Tuberkulez v XXI v.: novye zadachi i sovremennye resheniya*. [Abst. Book of Scientific Practical Conference with International Participation on Tuberculosis in the XXI cent.: New Tasks and Current Solutions]. Moscow, 2016, pp. 6-7. (In Russ.)
3. Glumnaya T.V. Vliyaniye demograficheskikh, meditsinskikh i sezonnykh faktorov na smertnost bolnykh tuberkulezom. *Avtochef diss. dokt. med. nauk*. [Detection of demographic, medical and seasonal factors on the mortality of tuberculosis patients. Doct. diss.]. Moscow, 2008, 42 p.
4. Zimina V.N., Vasilieva I.A., Kravchenko A.V. et al. Diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 3-10. (In Russ.)
5. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Vasilieva I.A. *Diagnostika i lechenie tuberkuleza v sochetanii s VICH-infektsiyey*. [Diagnostics and treatment of tuberculosis with concurrent HIV infection]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 240 p.
6. Kakorina E.P., Mikhaylova L.A., Mikhaylova Yu.V. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2006 g. Analitichesky obzor osnovnykh statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii*. [Tuberculosis in the Russian Federation, 2006. Analytic review of main tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation]. Moscow, 2007, 126 p.
7. Guidelines no. 95/42 as of February 22, 1996 by the Russian Ministry of Health and Medical Industry on Organizations of Differential Fluorography Screening of the Population Aimed at Detection of Chest Diseases. Moscow, 1996, 23 p. (In Russ.)
8. Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Kucheryavaya D.A. Tuberculosis monitoring in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 12, pp. 40-49. (In Russ.)
9. Ruzanov D.Yu., Yuranova M.A., Butko S.V. et al. TB or not TB: Pros and contras of annual fluorography screening of the adult population. *Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya protivotuberkuleznoy sluzhby v Rossiyskoy Federatsii (Materialy 1-go Kongr. Assots. Natsional'naya Assotsiatsiya ftiziatrov)*. [Actual problems and prospects for tuberculosis care development in the Russian Federation. Materials of the 1st Congress of National Association of TB Doctors]. Ed. by P.K. Yablonsky, St. Petersburg, 2012, pp. 233-234. (In Russ.)
10. Sterlikov S.A. *Optimizatsiya sistemy okazaniya protivotuberkuleznoy pomoshchi naseleniyu Rossiyskoy Federatsii. Avtochef diss. dokt. med. nauk*. [Optimization of the system of tuberculosis care provision to the population of the Russian Federation. Doct. diss.]. Moscow, 2015, 46 p.
11. Sterlikov S.A., Testov V.V. Role of the active detection of tuberculosis in the reduction of tuberculosis mortality. *Tez. Vseros. nauch.-prakt. konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Tuberkulez v XXI v.: novye zadachi i sovremennye resheniya*. [Abst. Book of Scientific Practical Conference with International Participation on Tuberculosis in the XXI cent.: New Tasks and Current Solutions]. Moscow, 2016, pp. 99. (In Russ.)
12. Khoruzhaya G.N., Ovchinnikova O.A. Role of annual preventive screening for tuberculosis in the epidemiological situation in Lipetsk Region for the last 20 years. *Aktual. probl. i perspektivy protivotuberkuleznoy sluzhby v RF: Materialy I Kongressa Natsionalnoy assotsiatsii ftiziatrov*. [Actual problems and perspectives of TB services in the RF: Materials of the I Congress of the National Association of Phthisiologists]. Ed. by P.K. Yablonsky, St. Petersburg, 2012, pp. 223-225. (In Russ.)
13. Yablonsky P.K. Russian tuberculosis control - the choice of the way for further development. *Med. Alyans*, 2013, no. 3, pp. 5-24. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

КУЗ ВО «Воронежский областной клинический
противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой»,
394070, г. Воронеж, ул. Тепличная, д. 1.
Тел.: 8 (473) 234-50-82, 8 (473) 253-08-12.

Корниенко Сергей Васильевич

кандидат медицинских наук, главный врач.
E-mail: vokpd@mail.ru

Иконина Ирина Витальевна

заместитель главного врача.
E-mail: vokpd@mail.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел.: 8 (473) 237-28-53.

Великая Ольга Викторовна

доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: alexvel@rambler.ru

Стогова Наталья Аполлоновна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры фтизиатрии.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Voronezh Regional Clinical TB Dispensary named after
N. S. Pokhvisneva,
1, Teplichnaya St., Voronezh, 394070
Phone: +7 (473) 234-50-82; +7 (473) 253-08-12.

Sergey V. Kornienko

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.
E-mail: vokpd@mail.ru

Irina V. Ikonina

Deputy Chief Doctor.
E-mail: vokpd@mail.ru

Voronezh State Medical Academy named
after N. N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036
Phone: +7 (473) 237-28-53.

Olga V. Velikaya

Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthisiology Department.
E-mail: alexvel@rambler.ru

Natalya A. Stogova

Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology
Department.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

Поступила 08.09.2016

Submitted as of 08.09.2016

ОКСИД АЗОТА – БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПАТОГЕНЕЗА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

М. Е. ДЬЯКОВА¹, Н. П. АЛЕКСЕЕВА¹, Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА¹, Т. Л. ПЕРОВА¹, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ², П. К. ЯБЛОНСКИЙ¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Роль оксида азота в патогенезе туберкулеза легких была изучена у 77 больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и 34 – фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ). Уровень суммарного и эндогенного нитрита зависел от клинической формы туберкулеза: у больных ИТЛ он определялся в пределах референсного диапазона, а у больных ФКТ был значимо снижен. Результаты статистического анализа указывают на большую однородность (монофункциональность) комплекса показателей, определяющих уровень метаболитов NO сыворотки крови при ИТЛ, а именно: влияние активности аденозиндеаминазы, уровней α 1-протеазного ингибитора, церулоплазмينا и возраста. Напротив, при ФКТ выявлены разнообразные (многофункциональные) комплексы, включающие и клинические показатели крови, влияющие на снижение уровня NO в крови. Оксид азота у больных с обеими клиническими формами туберкулеза коррелировал с классическими маркерами системного воспалительного ответа, что позволяет рассматривать оксид азота как неотъемлемую часть воспалительного ответа с возможной оценкой прогноза течения специфического поражения при динамическом наблюдении.

Ключевые слова: туберкулез, системный воспалительный ответ, оксид азота, общий и эндогенный нитриты, реактанты острой фазы

Для цитирования: Дьякова М. Е., Алексеева Н. П., Эсмедляева Д. С., Перова Т. Л., Петрищев Н. Н., Яблонский П. К. Оксид азота – биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 45-50. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-45-50

NITRIC OXIDE – BIOCHEMICAL MARKER OF TUBERCULOSIS PATHOGENESIS

M. E. DYAKOVA¹, N. P. ALEKSEEVA¹, D. S. ESMEDLYAEVA¹, T. L. PEROVA¹, N. N. PETRISCHEV², P. K. YABLONSKY¹

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Role of nitric oxide in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis has been studied in 77 patients with new infiltrate pulmonary tuberculosis and 34 patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. The level of cumulative and endogenous nitrite depended on the clinical form of tuberculosis: in infiltrate pulmonary tuberculosis patients it was within the limits of reference ranges, and in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients it was significantly lower. Results of statistical analysis point out at the significant homogeneity (monofunctionality) of the set of rates, defining the level of NO metabolites in blood serum in infiltrate pulmonary tuberculosis, namely: impact of adenosine deaminase, levels of α 1-protease inhibitor, ceruleoplasmin and age. On the contrary in case of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis the diverse (multi-functional) complexes were detected including clinical blood rates providing influence on the reduction of NO level in blood. Nitric oxide in the patients with both clinical forms of tuberculosis correlated with classical markers of system inflammatory response, thus nitric oxide can be regarded as an integral component of inflammatory response with potential evaluation of prognosis of specific lesions during follow-up of changes.

Key words: tuberculosis, system inflammatory response, nitric oxide, general and endogenous nitrites, acute phase reactants

For citations: Dyakova M. E., Alekseeva N. P., Esmedlyeva D. S., Perova T. L., Petrishev N. N., Yablonsky P. K. Nitric oxide – biochemical marker of tuberculosis pathogenesis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 45-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-45-50

Оксид азота (NO) является универсальным участником регуляторных процессов в клетке. Роль NO очень разнообразна – от эндогенного модулятора функции дыхания до провоспалительного и иммуномодуляторного медиатора при различных физиологических состояниях. NO влияет на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляцию, на состояние сосудистой проницаемости и в значительной мере предопределяет степень антиагрегатной защиты, обладает антимикробным и сосудорасширяющим действием [2, 8, 12].

Данные литературы о включении плазменной концентрации NO в ряд характерных проявлений системного воспалительного ответа при патологических состояниях инфекционного генеза, в частности туберкулеза легких, противоречивы [1, 5, 14]. Поскольку оксид азота прямо или косвенно мо-

дулирует воспалительный ответ, а также играет важную роль в восприятии боли, растет интерес к определению роли NO в патогенезе хронического воспаления [7]. Все это послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования: изучить роль оксида азота в патогенезе туберкулеза легких.

Материалы и методы

Обследовано 111 больных туберкулезом легких: 77 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом (ИТЛ) – 33 мужчины и 44 женщины в возрасте 16-65 лет (М-29,0); 34 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) – 27 мужчин и 7 женщин в возрасте 22-65 лет (М-38,0). Выбор данных клинических форм туберкулеза лег-

ких обусловлен тем, что ИТЛ – острая форма туберкулеза, а ФКТ – хроническая, конечная стадия неблагоприятного исхода ИТЛ при его естественном развитии или в результате неэффективного лечения. Обследование пациентов с ИТЛ проводили до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. В референсную (контрольную) группу (РГ) были включены 30 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Как видно из табл. 1, больные значимо не различались по наличию (+) или отсутствию (–) *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) в мокроте, массивности бактериовыделения (МБВ; низкая – МБВ-1, высокая – МБВ-2), но у больных ФКТ в 9,8 раза реже ($p = 0,0004$) регистрировали *Mtb*, чувствительные к противотуберкулезным препаратам.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Table 1. Characteristics of the examined patients

Характеристика <i>Mtb</i>	ФКТ	ИТЛ
<i>Mtb</i> -	35,1%	19,5%
<i>Mtb</i> +	64,9%	80,5%
МБВ-1	25,0%	32,3%
МБВ-2	75,0%	67,7%
Чувствительность к противотуберкулезным препаратам	5,3%*	51,7%

Примечание: * – значимые различия.

NO является короткоживущей молекулой, поэтому его определяли непрямой методом по уровню стабильных метаболитов. Концентрацию общего ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) и эндогенного нитрита (NO_2^-) в сыворотке, мононуклеарах и нейтрофилах определяли с помощью набора Total NO/Nitrite/Nitrate (R&D Systems, Канада).

Для оценки остроты и тяжести воспаления в сыворотке крови исследовали: уровень реактантов острой фазы (РОФ) – церулоплазмин (ЦП) определяли методом Равина, гаптоглобин (ГП), α_1 -кислый протеин (АГП) – с использованием наборов фирмы Termo Fisher Scientific, α_1 -протеазный ингибитор (α_1 -ПИ), α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ) – с применением синтетического субстрата N- α -бензоил-L аргининпарацитроанилида; уровень неоптерина (Нп) – с помощью иммуноферментного набора «MP Biomedicals Germany GmbH», активность аденозиндеаминазы (АДА) – метода G. Giusti (1974).

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Cell-Dyn Emerald.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Метрические показатели представляли в виде среднего и ошибки среднего ($\bar{X} \pm m$), порядковые – в виде минимум-максимум. Оценку достоверности различия метрических показателей выполняли с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, провер-

ку значимости результатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена – на основе статистики Стьюдента. Влияние показателей воспалительного ответа на продукцию оксида азота исследовали при помощи метода множественной регрессии.

Результаты исследования

У пациентов с ФКТ и ИТЛ по сравнению с больными РГ выявлены однонаправленные изменения следующих показателей: рост активности АДА, α_1 -ПИ и снижение уровня α_2 -МГ (табл. 2).

Таблица 2. Характеристики системного воспаления сыворотки в анализируемых группах

Table 2. Characteristics of the system inflammation of serum in the analyzed groups

Показатели	Референсная группа	ФКТ	ИТЛ
ГП, г/л	1,02 $\pm$ 0,06	2,08 $\pm$ 0,14*,**	1,30 $\pm$ 0,07
АГП, г/л	0,94 $\pm$ 0,07	1,25 $\pm$ 0,11	1,21 $\pm$ 0,07
ЦП, г/л	0,34 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,027	0,32 $\pm$ 0,01
АДА, ед/л	14,10 $\pm$ 0,24	19,96 $\pm$ 1,49*	18,7 $\pm$ 0,77*
Нп, нмоль/л	5,60 $\pm$ 0,42	10,16 $\pm$ 1,31	7,6 $\pm$ 0,46
α_1 -ПИ, нмоль/мин	1,60 $\pm$ 0,13	2,12 $\pm$ 0,10*	2,10 $\pm$ 0,05*
α_2 -МГ, нмоль/мин	2,55 $\pm$ 0,13	2,25 $\pm$ 0,06*	2,14 $\pm$ 0,05*

Примечание: здесь и в табл. 3 * – различия значимы по сравнению с референсной группой,

** – различия значимы между показателями исследуемых групп.

При обеих клинических формах туберкулеза уровни АГП, ЦП, Нп значимо не отличались от референсных значений. Тем не менее при рассмотрении индивидуальных значений установлено, что показатели α_1 -кислого протеина выше пороговой величины ($\bar{X} + \sigma$) регистрировались у 40,0% ($p = 0,02$) больных ИТЛ и у 34,5% ($p = 0,04$) больных ФКТ. Уровень Нп выше $\bar{X} + \sigma$ у больных обеих групп определялся в 4,9 ($p = 0,015$) и 5,3 ($p = 0,012$) раза соответственно чаще, чем в РГ. Уровень ГП у больных ИТЛ был в пределах референсного диапазона, а у больных ФКТ превышал его и был выше, чем у больных ИТЛ ($p = 0,000001$). Также при ФКТ в 1,7 раза чаще ($p = 0,0004$), чем при ИТЛ, выявляли значения ГП выше $\bar{X} + \sigma$, что может свидетельствовать о тяжести специфического процесса у больных этой категории. Представленные данные указывают, что для больных ИТЛ и ФКТ характерен выраженный системный воспалительный ответ. Показатели клинического анализа крови у больных исследуемых форм туберкулеза значимо не различались ни между собой, ни по сравнению с РГ.

Уровни общего и эндогенного нитрита в сыворотке крови у больных ИТЛ определяли в пределах референсного диапазона (табл. 3). У больных ФКТ они были снижены по сравнению с референсными и с

Таблица 3. Показатели NO сыворотки и лейкоцитов в анализируемых группах

Table 3. Serum and leukocytes NO rates in the analyzed groups

Показатели	Референсная группа	ФКТ	ИТЛ
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	90,8 ± 22,1	24,3 ± 1,3*,**	81,00 ± 8,73
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	34,2 ± 6,4	10,10 ± 0,98*,**	44,3 ± 8,28
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ -мн, мкмоль/10 ⁶	0,037 ± 0,004	0,013 ± 0,001*	0,016 ± 0,002*
NO ₂ ⁻ -мн, мкмоль/10 ⁶	0,017 ± 0,002	0,004 ± 0,0004*	0,0040 ± 0,0005*
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ -н, мкмоль/10 ⁶	0,084 ± 0,012	0,019 ± 0,0027*	0,0310 ± 0,0048*
NO ₂ ⁻ -н, мкмоль/10 ⁶	0,051 ± 0,008	0,0085 ± 0,002*	0,014 ± 0,0026*

такowymi у больных ИТЛ ($p < 0,01$). При ФКТ чаще, чем при ИТЛ, выявляли значения суммарного и эндогенного нитрита ниже $X - \sigma$ ($p = 0,000...$ и $p = 0,02$ соответственно). У 15,6 и 20,8% больных ИТЛ уровни NO₂⁻/NO₃⁻ и NO₂⁻ были выше $X + \sigma$ ($p < 0,01$).

У больных ФКТ и ИТЛ продукция суммарного и эндогенного нитрита мононуклеарами и нейтрофилами регистрировалась ниже референсных значений ($p < 0,02$).

У больных ИТЛ с отсутствием *Mtb* в мокроте определялось снижение концентрации NO₂⁻/NO₃⁻ и NO₂⁻ по сравнению с РГ ($p = 0,05$ и $p = 0,01$ соответственно), но по частоте выявления этих показателей ниже $X - \sigma$ группы значимо не отличались ($p = 0,16$). У больных ФКТ уровень эндогенного нитрита зависел от степени МБВ ($r = 0,49$; $p = 0,017$), он был выше ($p = 0,02$) при обильном бактериовыделении. При этом частота выявления концентрации NO₂⁻ ниже/выше $X -/+ \sigma$ была идентична ($p = 0,39$). В целом, концентрация суммарного и эндогенного нитрита при обеих клинических формах туберкулеза не зависела от наличия бактериовыделения, степени его выраженности и резистентности *Mtb* к противотуберкулезным препаратам.

При впервые выявленном ИТЛ уровень метаболитов NO в сыворотке крови определялся синтезом его фагоцитирующими клетками, что подтверждается полученными корреляциями: между показателями суммарных нитритов сыворотки и нейтрофилов ($r = 0,34$; $p = 0,006$), между эндогенными нитритами сыворотки и мононуклеаров, нейтрофилов ($r = 0,36$; $p = 0,004$; $r = 0,56$; $p = 0,000002$ соответственно). Отсутствие этих связей при ФКТ свидетельствует, что уровень метаболитов NO в сыворотке крови, возможно, главным образом зависел от интенсивности его синтеза в эндотелии. Снижение уровня оксида азота у больных ФКТ отражало метаболическую дисфункцию эндотелия [2, 5].

В обеих анализируемых группах выявлены взаимосвязи между РОФ, показателями тяжести процесса, что свидетельствовало о скоординиро-

ванности изучаемых показателей системного воспалительного ответа при обеих клинических формах туберкулеза легких. При ИТЛ получены взаимосвязи между АГП и ЦП, ГП ($r = 0,56$; $0,47$; $p < 0,0001$ соответственно), Нп и АДА ($r = 0,33$; $p = 0,006$). При ФКТ эти связи были более многочисленны и разнообразны – между ЦП и АГП, ГП, α1-ПИ ($r = 0,64$; $0,69$; $0,56$ соответственно; $p < 0,001$), между АГП и ГП, α1-ПИ, α2-МГ ($r = 0,69$; $0,44$; $-0,40$ соответственно, $p < 0,04$), между АДА и ГП, Нп ($r = 0,40$; $0,48$ соответственно; $p < 0,04$), что указывало на большую согласованность показателей воспалительного ответа при хронической форме туберкулеза.

Статистический анализ выявил корреляции между уровнем метаболитов NO и РОФ, что свидетельствует о вовлечении NO сыворотки крови в системный воспалительный ответ. При ФКТ получена взаимосвязь между продукцией эндогенного нитрита и уровнем АГП ($r = -0,39$; $p = 0,04$), у больных ИТЛ – между продукцией суммарного и эндогенного нитрита и уровнем α1-ПИ ($r = 0,37$; $0,31$ соответственно; $p < 0,015$), между уровнями NO₂⁻ и ЦП ($r = 0,56$; $p = 0,000002$). Эти корреляции еще более многочисленны и разнообразны с учетом наличия бактериовыделения (наличие/отсутствие *Mtb*, степень МБВ, резистентность *Mtb* к противотуберкулезным препаратам). Снижение продукции нитрита у больных ФКТ:

- с обильным бактериовыделением лекарственно-устойчивых *Mtb* сопровождалось значимым ростом уровня маркера системного воспалительного ответа – АГП ($r = -0,52$; $-0,66$; $-0,70$ соответственно, $p < 0,03$),
- с обильным бактериовыделением лекарственно-устойчивых *Mtb* ассоциировалось со значимым ростом другого РОФ – ГП ($r = -0,45$; $p = 0,04$) и показателя тяжести процесса – Нп ($r = -0,56$; $p = 0,009$).

У больных ИТЛ со скудным бактериовыделением выявлены ассоциации между уровнем метаболитов NO и РОФ – α1-кислого протеина ($r = 0,59$; $0,58$; $p < 0,024$), ГП ($r = 0,53$; $0,59$ для NO₂⁻, $p < 0,03$) и ЦП (для NO₂⁻ $r = 0,48$; $p = 0,04$). При ИТЛ, независимо от характеристик *Mtb*, прослеживается взаимосвязь между α1-ПИ и концентрацией метаболитов NO ($r > 0,33$; $p < 0,05$), влияние которых на α1-ПИ неоднозначно. С одной стороны, α1-ПИ инактивируется окислительным (нитрозилирующим) метаболизмом и тем самым ослабляет противoinфекционные процессы [11], с другой – после нитрозилирования α1-ПИ не только сохраняет свои свойства, но и приобретает новые, в частности антибактериальные [15]. Mir M. M. et al. [12] показали в условиях эксперимента, что нитрит защищает α1-ПИ от оксидативной инактивации.

При проведении корреляционного анализа при ИТЛ выявлена негативная взаимосвязь уровней суммарного и эндогенного нитрита с возрастом ($r = -0,37$; $-0,34$; $p < 0,004$ соответственно). Если за возрастной порог принять 30-летний возраст, то

больные значимо различаются по уровню суммарного ($p = 0,002$) и эндогенного нитрита ($p = 0,0046$). Эти корреляции отсутствуют при ФКТ.

У больных ИТЛ с лекарственной устойчивостью возбудителя выявлена отрицательная корреляция между активностью АДА и общим нитритом ($r = -0,4$; $p = 0,03$). АДА регулирует уровень не только аденозина и дезоксиаденозина, но и их метаболитов, прежде всего дезоксиаденозинтрифосфата (dATP) и циклического аденозинмонофосфата (сАМР) [18]. Аденозин, действуя на А2-рецепторы (через сАМР-зависимый путь), может увеличивать продукцию NO [10]. В этой же группе больных получена отрицательная взаимосвязь между АДА и $\alpha 1$ -ПИ ($r = -0,47$; $p = 0,018$), а $\alpha 1$ -ПИ оказывает влияние на уровень противовоспалительной активности, увеличивая концентрацию сАМР [4].

Таким образом, можно предположить, что при ИТЛ уровень NO ассоциирован с активностью АДА, $\alpha 1$ -ПИ и возрастом, а при ФКТ – с уровнем АГП и ГП. Для проверки этого предположения был применен канонический анализ, являющийся обобщением регрессионного анализа и применяющийся для исследования зависимости между двумя совокупностями признаков. В частности, он позволяет выявить зависимость между метаболитами NO (суммарным и эндогенным нитритом) и набором признаков (изучавшихся показателей воспалительного ответа). Факторные нагрузки канонической величины представлены в табл. 4. Вклад суммарного и эндогенного нитрита при ИТЛ составил 0,98 и 0,67, а при ФКТ – 0,19 и 0,74 соответственно. Чем больше уровень суммарного NO и эндогенного нитрита в сыворотке при ИТЛ, тем меньше возраст, уровень ГП, $\alpha 2$ -МГ, активность АДА и больше уровень АГП, ЦП и $\alpha 1$ -ПИ. При ФКТ – чем больше уровень суммарного и эндогенного нитрита, тем выше ГП, $\alpha 1$ -ПИ и $\alpha 2$ -МГ, ниже Нп и меньше возраст.

Таблица 4. Факторные нагрузки канонической величины у больных анализируемых групп

Table 4. Factorial loads of canonical variate in the patients from the analyzed groups

Показатели	Возраст	ГП	АГП	ЦП	АДА	Нп	$\alpha 1$ -ПИ	$\alpha 2$ -МГ
ИТЛ	-0,53	-0,40	0,41	0,47	-0,16	-0,06	0,39	-0,28
ФКТ	-0,15	0,38	0,03	-0,04	0,09	-0,15	0,68	0,40

Таблица 5. Информативные комбинации признаков для больных ФКТ и ИТЛ

Table 5. Informative combinations of signs for those suffering from fibrous cavernous and infiltrate pulmonary tuberculosis

Диагноз	NO	Показатели				Коэффициенты				
						регрессии				детерминации
ИТЛ	NO ₂ -/NO ₃ -	возраст	АДА	$\alpha 1$ -ПИ	ЦП	-0,03	0,01	0,71	2,58	0,32
	NO ₂ -					-0,04	0,01	1,21	3,79	0,32
ФКТ	NO ₂ -/NO ₃	ГП	АГП	Нб	L	-0,08	0,4	0,01	-0,05	0,26
	NO ₂ -	АДА	ЦП	Нб	L	0,01	-0,84	0,02	-0,07	0,48

Метод множественной регрессии позволяет исследовать по отдельности влияние на показатели суммарного и эндогенного нитрита («зависимые» переменные) изучаемых показателей воспалительного ответа («независимые» переменные). Если это влияние значимо, то можно спрогнозировать поведение «зависимой» переменной при известных значениях «независимых» переменных. Линейные аппроксимации множественной регрессии имеют следующий вид (в скобках указаны частные коэффициенты регрессии):

- для больных ИТЛ:
 $NO_2\text{-}/NO_3\text{-} = \alpha 1\text{-ПИ} (0,72) + \text{возраст} (-0,02) + \text{ЦП} (2,53) + 2,63$;
 $NO_2\text{-} = \alpha 1\text{-ПИ} (1,22) + \text{возраст} (-0,04) + \text{ЦП} (3,72) + 0,63$;
- для больных ФКТ:
 $NO_2\text{-} = \% \text{ моноцитов} (-0,08) + \alpha 2\text{-МГ} (0,73) + 1,16$.

Применение пошагового регрессионного анализа, позволяющего упорядочить изучавшиеся показатели воспалительного ответа по важности их для предсказания уровней NO, позволило выбрать наиболее информативные комбинации признаков (табл. 5). При ИТЛ эти комбинации совпали для общего и эндогенного нитрита – возраст, АДА, $\alpha 1$ -ПИ и ЦП, но с разными коэффициентами регрессии и идентичными коэффициентами детерминации. При ФКТ совпали только два показателя – гемоглобин и лейкоциты, а два других отличались.

Отмеченное при ФКТ наличие в комбинации гемоглобина иллюстрирует возможность оксида азота играть роль аллостерического эффектора, увеличивая или уменьшая его сродство к кислороду [17]. Приведенный статистический анализ указывает на большую однородность (монофункциональность) комплекса показателей, определяющих уровень NO сыворотки крови при ИТЛ, а именно: влияние активности АДА, уровней $\alpha 1$ -ПИ, ЦП и возраста. Напротив, при ФКТ выявлены разнообразные (многофункциональные) комплексы, включающие и клинические показатели крови, влияющие на снижение уровня NO в крови.

Снижение генерации оксида азота при ФКТ может способствовать размножению возбудителей как в тканях, так и внутриклеточно, амплификации лекарственной устойчивости, что сопровождается утяжелением инфекционного процесса и может способствовать его хронизации, так как, по данным

Краснова В. А. и др. [6], внутриклеточный рост микобактерий в культурах альвеолярных макрофагов с низкой продукцией NO был достоверно выше по сравнению с клетками, продуцирующими высокие концентрации нитрита.

Снижение уровня метаболитов оксида азота у больных ФКТ может быть обусловлено рядом причин.

- Продукция оксида азота изменяется параллельно уровню TNF- α [13, 16]. Для больных данной категории характерно снижение уровня TNF- α [3].

- Выявленные у больных ФКТ отрицательные связи уровней метаболитов NO с уровнем АГП иллюстрируют возможность этого РОФ индуцировать как провоспалительный, так и противовоспалительный эффекты в зависимости от фазы заболевания. Противовоспалительные цитокины могут подавлять продукцию TNF- α и, следовательно, синтез NO [13].

- Снижение продукции NO может быть следствием уменьшения доступности тетрагидробиоптерина – ключевого кофактора для iNOS, что подтверждается и полученной негативной взаимосвязью NO₂- и Нп. Однако данные литературы, касающиеся этого вопроса, противоречивы. По данным одних авторов, концентрация NO не зависит от тетрагидробиоптерина [7] и, наоборот, по данным других, зависит [9].

Заключение

Оксид азота у больных обеих клинических форм туберкулеза коррелировал с классическими маркерами системного воспалительного ответа, что позволяет рассматривать оксид азота как неотъемлемую часть воспалительного ответа с возможной оценкой прогноза течения специфического поражения при динамическом наблюдении.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г. Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // *Врач.* – 2012. – № 2. – С. 24-28.
2. Афанасьева А. Н., Одинцова И. Н., Удуд В. В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2007. – № 4. – С. 67-71.
3. Дьякова М. Е., Журавлев В. Ю., Эсмедьяева Д. С., Перова Т. Л. Ферменты пуринового метаболизма в иммунопатогенезе фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // *Мед. иммунология.* – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 85-90.
4. Жигальцова О. А. Физиологическая роль α 1-антитрипсина и эффекты его недостаточности // *Мед. панорама.* – 2009. – Т. 102, № 6. – С. 82-84.
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования // *Туб. и болезни легких.* – 2013. – № 2. – С. 42-47.
6. Краснов В. А., Зенков Н. К., Колпаков А. Р., Меньщикова Е. Б. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе // *Пробл. туб.* – 2005. – № 9. – С. 9-17.
7. Bryan N. S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // *Frontiers in Bioscience.* – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 1-18.
8. Butov D. O., Kuzhko M. M., Kalmykova I. M. et al. Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or without MDR-TB undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis therapy // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2014. – № 3. – P. 139-143.
9. Guzik T. J., Mussa S., Gastaldi D. et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1656-1662.
10. Ikeda U., Kurosaki K., Ohya K., Shimada K. Adenosine stimulates nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells // *Cardiovasc. Research.* – 1997. – Vol. 35. – P. 168-174.
11. Maeda H., Wu J., Okamoto T. et al. Kallikrein-kinin in infection and cancer // *Immunopharmacology.* – 1999. – Vol. 43, № 2-3. – P. 115-128.
12. Mir M. M., Khan A. R., Dar N. A., Salahuddin M. Polymorphonuclear leukocyte mediated oxidative inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor: modulation by nitric oxide // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 184-192.
13. Miranda M. S., Wek Rodrigues K., Cordero E. M., Rojas-Espinosa O. Expression of cyclooxygenase-2, alpha 1-acid-glycoprotein and inducible nitric oxide

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Kaminskaya G.O., Komissarova O.G. Changes in hemostasis system - components of system inflammatory response syndrome in pulmonary tuberculosis. *Vrach*, 2012, no. 2, pp. 24-28. (In Russ.)
2. Afanasieva A.N., Odintsova I.N., Uduv V.V. Syndrome of endogenous intoxication and systemic inflammatory response: similarity and differences. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2007, no. 4, pp. 67-71. (In Russ.)
3. Dyakova M.E., Zhuravlev V.Yu., Esmedlyeva D.S., Perova T.L. Enzymes of purine metabolism in immunopathogenesis of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Med. Immunologiya*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 85-90. (In Russ.)
4. Zhigaltsova O.A. Physiological role of α 1-antitrypsin and effects of its deficiency. *Med. Panorama*, 2009, vol. 102, no. 6, pp. 82-84. (In Russ.)
5. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Evaluation of the functional state of vascular endothelium in pulmonary tuberculosis patients upon results of biochemical tests. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 2, pp. 42-47. (In Russ.)
6. Krasnov V.A., Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Menshikova E.B. Activated oxygen metabolites in case of tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2005, no. 9, pp. 9-17. (In Russ.)
7. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience*, 2009, vol. 14, no. 1, pp. 1-18.
8. Butov D.O., Kuzhko M.M., Kalmykova I.M. et al. Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or without MDR-TB undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis therapy. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2014, no. 3, pp. 139-143.
9. Guzik T.J., Mussa S., Gastaldi D. et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 2002, vol. 105, pp. 1656-1662.
10. Ikeda U., Kurosaki K., Ohya K., Shimada K. Adenosine stimulates nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Research*, 1997, vol. 35, pp. 168-174.
11. Maeda H., Wu J., Okamoto T. et al. Kallikrein-kinin in infection and cancer. *Immunopharmacology*, 1999, vol. 43, no. 2-3, pp. 115-128.
12. Mir M.M., Khan A.R., Dar N.A., Salahuddin M. Polymorphonuclear leukocyte mediated oxidative inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor: modulation by nitric oxide. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2005, vol. 20, no. 1, pp. 184-192.
13. Miranda M.S., Wek Rodrigues K., Cordero E.M., Rojas-Espinosa O. Expression of cyclooxygenase-2, alpha 1-acid-glycoprotein and inducible nitric oxide

- synthase in the developing lesions of murine leprosy // *Int. J. Exp. Path.* – 2006. – Vol. 87. – P. 485-494. doi: 10.1111/i.1365-2613.2006.00504.x
14. Mitaka C., Hirata Y., Yokoyama K. et al. Relationships of circulating nitrite/nitrate levels to severity and multiple organ dysfunction syndrome in systemic inflammatory response syndrome // *Shock*. – 2003. – Vol. 19, № 4. – P. 305-309.
 15. Miyamoto Y., Akaike T., Maeda H. S-nitrosylated human alpha(1)-protease inhibitor // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1477. – P. 90-97.
 16. Nathan C. F., Hibbs Jr. J. B. Role of Nitric Oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity // *Curr. Opin. Immunol.* – 1991. – Vol. 3. – P. 65-70.
 17. Stepuro T. L., Zinchuk V. V. Nitric oxide effect on the hemoglobin-oxygen affinity // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57, № 1. – P. 29-38.
 18. Zanini D., Schmatz R., Pimentel V. C. et al. Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets // *Biomed. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 66, № 1. – P. 40-45.
 - synthase in the developing lesions of murine leprosy. *Int. J. Exp. Path.*, 2006, vol. 87, pp. 485-494. doi: 10.1111/i.1365-2613.2006.00504.x
 14. Mitaka C., Hirata Y., Yokoyama K. et al. Relationships of circulating nitrite/nitrate levels to severity and multiple organ dysfunction syndrome in systemic inflammatory response syndrome. *Shock*, 2003, vol. 19, no. 4, pp. 305-309.
 15. Miyamoto Y., Akaike T., Maeda H. S-nitrosylated human alpha(1)-protease inhibitor. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2000, vol. 1477, pp. 90-97.
 16. Nathan C.F., Hibbs Jr. J.B. Role of Nitric Oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Curr. Opin. Immunol.*, 1991, vol. 3, pp. 65-70.
 17. Stepuro T.L., Zinchuk V.V. Nitric oxide effect on the hemoglobin-oxygen affinity. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006, vol. 57, no. 1, pp. 29-38.
 18. Zanini D., Schmatz R., Pimentel V.C. et al. Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets. *Biomed. Pharmacother.*, 2012, vol. 66, no. 1, pp. 40-45.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.

Дьякова Марина Евгеньевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-86-03.

E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Алексеева Нина Петровна

кандидат математических наук, научный сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-86-03.

E-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

Эсмедляева Диляра Салиевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-86-03.

E-mail: diljara-e@yandex.ru

Перова Татьяна Леонидовна

научный сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-86-03.

E-mail: tanyaphome@yandex.ru

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор, директор.

191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Тел.: 8 (812) 579-25-54.

E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru,

Петрищев Николай Николаевич

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет

им. акад. И. П. Павлова»,

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
центра лазерной медицины.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Тел.: 8 (812) 499-70-69.

E-mail: lasmed@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
32, Polytechnicheskaya St.,
St. Petersburg, 194064.

Marina E. Dyakova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.

Phone: +7 (812) 297-86-03.

E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Nina P. Alekseeva

Candidate of Mathematical Sciences, Researcher.

Phone: +7 (812) 297-86-03.

E-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

Dilyara S. Esmedlyaeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.

Phone: +7 (812) 297-86-03.

E-mail: diljara-e@yandex.ru

Tatiana L. Perova

Researcher.

Phone: +7 (812) 297-86-03.

E-mail: tanyaphome@yandex.ru

Petr K. Yablonsky

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

Phone: +7 (812) 579-25-54.

E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru,

Nikolay N. Petrishev

Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University,

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head of Laser Medicine Center.

6-8, Lva Tolstogo St.,

St. Petersburg, 197022

Phone: +7(812) 499-70-69.

E-mail: lasmed@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КО-ТРИМОКСАЗОЛА НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА МЫШЕЙ, ВЫЗВАННОГО МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

С. А. ПОПОВ¹, Г. Н. МОЖОКИНА¹, С. А. КОСЕНКОВ¹, Н. А. ЕЛИСТРАТОВА¹, Т. П. САБГАЙДА^{1,2}

¹НИИ фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

Изучена эффективность применения ко-тримоксазола при лечении мышей, зараженных микобактериями туберкулеза (МБТ) с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) и предполагаемой чувствительностью к ко-тримоксазолу.

На 78 клинических культурах МБТ показано, что лекарственная устойчивость МБТ к препаратам 1-го ряда (случаи с множественной лекарственной устойчивостью – МЛУ) может сопровождаться расширением полиморфизма по признаку лекарственной восприимчивости к ко-тримоксазолу, что дает возможность применять этот препарат в качестве аддитивного для лечения больных с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Использование ко-тримоксазола в качестве аддитивного препарата к изониазиду на модели генерализованного туберкулеза у мышей с заражением штаммом МБТ генетического семейства *Beijing* с ШЛУ снижало бактериальную нагрузку легких до 10 раз.

Детальная оценка лекарственной восприимчивости/устойчивости МБТ к аддитивному препарату ко-тримоксазол, а также изучение взаимного влияния этого препарата с набором лекарственных средств, обеспечивающих IV и V режимы лечения, могут служить основой совершенствования режимов лечения больных с МЛУ/ШЛУ возбудителя с уточнением дозировок и кратности приема в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: экспериментальный туберкулез у мышей, туберкулез с МЛУ/ШЛУ возбудителя, лекарственная чувствительность *M. tuberculosis* к ко-тримоксазолу

Для цитирования: Попов С. А., Можоккина Г. Н., Косенков С. А., Елистратова Н. А., Сабгайда Т. П. Изучение эффективности ко-тримоксазола на модели экспериментального туберкулеза мышей, вызванного микобактериями туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 51-58. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-51-58

INVESTIGATION OF CO-TRIMOXAZOLE EFFICIENCY USING THE EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS MODEL IN MICE CAUSED BY TUBERCULOUS MYCOBACTERIA WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANCE

S. A. POPOV¹, G. N. MOZHOKINA¹, S. A. KOSENKOV¹, N. A. ELISTRATOVA¹, T. P. SABGAYDA^{1,2}

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

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

The efficiency of using co-trimoxazole for treatment of mice infected with tuberculous mycobacteria with extensive drug resistance and supposed sensitivity to co-trimoxazole have been investigated.

The study of 78 clinical cultures of tuberculous mycobacteria has demonstrated that drug resistance to first line drugs (cases with multiple drug resistance – MDR) can be accompanied by the expansion of polymorphism in the part of drug susceptibility to co-trimoxazole, thus this drug can be used as an additional drug in the treatment of M/XDR tuberculosis patients. Using co-trimoxazole as an additional drug to isoniazid in the model of generalized tuberculosis in mice infected with *Beijing* strain with XDR reduced the bacterial load of the lungs by 10 times.

Detail evaluation of drug susceptibility/resistance of tuberculous mycobacteria to the additional drug of co-trimoxazole and investigation of the interaction of this drug with other agents included into treatment regimens IV and V can form the basis for improvement of treatment regimens for M/XDR tuberculosis patients with specification of doses and frequency of drug in-takes for each specific case.

Key words: experimental tuberculosis in mice, M/XDR tuberculosis, drug susceptibility of *M. tuberculosis* to co-trimoxazole

For citations: Popov S. A., Mozhokina G. N., Kosenkov S. A., Elistratova N. A., Sabgayda T. P. Investigation of co-trimoxazole efficiency using the experimental tuberculosis model in mice caused by tuberculous mycobacteria with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 51-58. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-51-58

Сложность лечения больных туберкулезом при наличии МЛУ/ШЛУ возбудителя во многом обусловлена ограниченным арсеналом эффективных и доступных противотуберкулезных средств. Разработка новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) и их внедрение в клиническую практику являются длительными и чрезвычайно дорогими, что заставляет клиницистов обратить внимание на

антибактериальные препараты, которые обладают противотуберкулезным потенциалом, например ко-тримоксазол (сульфаметоксазол 0,4 в сочетании с триметопримом 0,08). Добавление ко-тримоксазола в схемы лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией имело в ряде случаев положительный эффект [11, 15]. Механизм этого эффекта не обсуждался детально, однако Всемирная организация

здравоохранения рекомендует ко-тримоксазол для профилактики летальности при ВИЧ-инфекции [7].

Фармакокинетические свойства триметоприма и сульфаметоксазола во многом совпадают. После однократного введения 160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола максимальная концентрация в плазме крови составляет 1,5-3 мкг/мл для триметоприма и 40-80 мкг/мл для сульфаметоксазола. При длительности приема в несколько дней и кратности приема каждые 12 ч концентрации обоих веществ стабилизируются в вышеуказанных пределах. Периоды полувыведения составляют в среднем 10 ч для триметоприма и 10-16 ч для сульфаметоксазола. Степень связывания с белками плазмы достигает 42-46% для триметоприма и 11% для сульфаметоксазола. Оба вещества, а также их метаболиты выводятся в основном с мочой, причем около 50% триметоприма и 20% сульфаметоксазола – в неизменном виде. Метаболиты сульфаметоксазола не обладают антибактериальной активностью, в то время как некоторые метаболиты триметоприма фармакологически активны. По данным литературы, концентрация компонентов ко-тримоксазола у человека может достигать следующих значений в сыворотке крови: сульфаметоксазол – 161 ± 59 мкг/мл (при дозировке 2 400 мкг/сут), а триметоприм – $5,8 \pm 2,7$ мкг/мл (при дозировке 480 мкг/сут) [4]. То есть терапевтический антибактериальный эффект ко-тримоксазола можно ожидать при устойчивости микроорганизмов к концентрациям ниже 40 мкг/мл по сульфаметоксазолу при дозировках от 1 000 до 2 400 мг препарата в сутки. Это согласуется с международными рекомендациями EUCAST от 2014 г. по клиническим рекомендациям расчета режимов назначения препаратов с неустановленными значениями критических концентраций [5].

Эмпирическое назначение антибиотиков не всегда завершается эффективной терапией. Это можно объяснить неизвестной исходной чувствительностью возбудителя к ним на фоне отсутствия эпидемиологических данных о распространении лекарственно-устойчивых форм возбудителя. В настоящее время опубликованные результаты исследований чувствительности МБТ к ко-тримоксазолу носят дискуссионный характер. Так, по данным Forgacs P. et al. [6], 43 из 44 культур МБТ, выделенных от пациентов, были чувствительны к комбинации триметоприм : сульфаметоксазол 1 : 19. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для *M. tuberculosis* была сопоставима с МИК для *M. kansasii*, *M. marinum*. В исследованиях Huang T. S. et al. [8] изучили 117 клинических штаммов МБТ, из которых 28 были чувствительны к ПТП, остальные имели МЛУ/ШЛУ (52 и 36 соответственно). Отмечено, что сульфаметоксазол ингибировал рост 80% колоний МБТ у всех 117 культур независимо от устойчивости к ПТП, проявляя МИК90 от 9,5 мкг/мл. При концентрации препарата 38 мкг/мл наблюдалось ингибирование

99% колоний МБТ. К триметоприму все 117 культур оказались устойчивы в концентрации от 8 мкг/мл и выше. Комбинация триметоприм : сульфаметоксазол в соотношении 1 : 19 не проявляла аддитивного или синергидного действия. Тем не менее авторы считали необходимым продолжать исследования по повышению биодоступности и терапевтической активности сульфаниламидных препаратов для лечения туберкулеза.

Моделирование режимов лечения туберкулеза на мышах является общепризнанной практикой. В большинстве случаев экспериментальные исследования по заражению и лечению туберкулеза у мышей проводят с использованием лабораторного штамма *H37Rv*, однако гораздо больший интерес вызывают лекарственно-устойчивые формы генетического семейства *Beijing*. Как известно, именно это генетическое семейство вызывает наибольшую тревогу у эпидемиологов, расследующих вспышки заболевания туберкулезом, и это генетическое семейство наиболее часто ассоциируется с распространением МБТ с МЛУ [10].

Цель исследования: изучить эффективность применения ко-тримоксазола при лечении мышей, больных туберкулезом, вызванным лекарственно-устойчивыми микобактериями с предполагаемой чувствительностью к ко-тримоксазолу.

Материалы и методы

Микробиологические методы исследования

Образцы клинических культур МБТ получали из легочного диагностического материала (мокрота, бронхоальвеолярные смывы, лаважи т. д.) при первичном росте на традиционных стандартных плотных питательных средах Левенштейна – Йенсена и Финна-2 из микробиологической лаборатории НИИФП (Москва). Всего изучено 78 культур МБТ: 18 выделены из мокроты у впервые выявленных больных, 60 культур выделены из мокроты больных, прошедших несколько курсов противотуберкулезной терапии, включающих препараты 2-го ряда.

С помощью метода абсолютных концентраций [1] определяли лекарственную чувствительность культур МБТ к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину, амикацину, циклосерину, капреомицину, офлоксацину, этонамину, пара-аминосалициловой кислоте. Определение проводили к критической и максимальной концентрациям препаратов, сопоставимым с максимально переносимой пациентами дозой. Лекарственную чувствительность использованного в эксперименте штамма МБТ оценивали до и после экспериментальных исследований.

Все культуры тестировали с помощью иммунохроматографического теста по видоспецифичному белку МРТ64 – тест SD TB Ag МРТ64 Rapid (Ю. Корея). Чистоту культур проверяли путем посева суспензии с концентрацией 1×10^7 микробных

тел (м. т.) на 5%-ный кровяной агар. Концентрацию микробных тел оценивали визуально по стандарту мутности № 5 ГИСК им. Л. А. Тарасевича, содержащего 5×10^8 м. т., а также нефелометром по стандарту мутности МакФарланд 0,5.

В подготовительной работе для оценки МИК тест-культур МБТ использовали классические методики (выращивание на плотных питательных средах, микроскопия) [1] и методики MGIT Bactec – технологии для оценки МИК [2, 12]. В основе теста на лекарственную чувствительность МБТ в системе MGIT лежит модифицированный метод пропорций. В процессе определения происходит сравнение скорости роста МБТ в контрольной пробирке в разведении микробной суспензии 1 : 100 и в пробирках с лекарственными препаратами. Для оценки МИК к ПТП использовали метод серийных разведений в жидких питательных средах в системе Sensititre (Treck Diagn. System) с использованием микропланшета MYCOTBI.

Подготовка препаратов для определения лекарственной чувствительности

Использовали чистые субстанции (производства Sigma). Активность препаратов рассчитывали согласно молекулярной формуле общего соединения и характеристик, указанных в подтверждающем сертификате веществ. Для приготовления навесок препаратов использовали электронные весы Ohaus (США) с диапазоном взвешивания от 0,1 мг до 60 г, класс точности 2. Для препаратов подбирали условия растворения и стабильности раствора при приготовлении разведений. В качестве компонентов для таких рабочих растворов используется дистиллированная вода, раствор 0,1N едкого натра, питательная среда *Middlebrook 7H9*, чистый этиловый спирт.

Сполиготипирование штаммов МБТ

Сполиготипирование проводили согласно инструкции (руководству) к набору реагентов (Сполиго-Биочип) [3]. Принцип действия набора основан на анализе региона прямых повторов (DR) генома микобактерий туберкулезного комплекса. Гибридизацию на биологическом микрочипе проводят с ПЦР-продуктами с целью установления наличия/отсутствия каждой из 43 последовательностей спейсеров в геноме возбудителя туберкулеза. Биочип включает 43 элемента, каждый из которых содержит уникальный зонд, специфичный к одному из 43 спейсеров региона прямых повторов.

Анализ результатов гибридизации выполняют на универсальном аппаратно-программном комплексе для анализа биочипов (ТУ 9443-004-02699501-2006, регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСР 2010/08002). Интерпретация результатов гибридизации на биочипе осуществляется программно в автоматическом режиме с выдачей информации о профиле (сполиготипе) штамма микобактерий туберкулезного комплекса в соответствии с международной базой данных SPOLDB4 (www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr).

Определение ассоциированных с лекарственной устойчивостью мутаций в генах МБТ. Для характеристики микроорганизмов проводили выявление мутаций с помощью набора реагентов «ТБ-Тест» в формате биочип-технологий производства «ИМБ-биочип». Исследовали гены, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, фторхинолонам, аминокликазидам. Анализ и интерпретацию результатов реакций проводили на том же оборудовании, что и при сполиготипировании.

Экспериментальные исследования. Экспериментальные исследования проведены на 60 белых беспородных мышах, самках, средней массой 28-30 г. Животных заражали культурой МБТ, выделенной от пациента, которую вводили в венозный синус глаза в объеме 0,1 мл бактериальной взвеси, содержащей 1×10^8 клеток на 1 мл суспензии. После 17 дней от начала заражения давали изониазид и ко-тримоксазол в различных комбинациях. После 30 дней приема препаратов мышей выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков и в этот же день проводили макроскопическую оценку поражения органов и отбирали материал на микробиологические исследования. При вскрытии исследовали макроскопически внутренние органы, взвешивали легкие, селезенку, печень для вычисления их «весовых» индексов (отношение массы органа к массе тела). В легких оценивали размеры и количество туберкулезных очагов и подсчитывали степень поражения легких по 4-балльной системе. При соблюдении правил асептики забирали материал (кусочки легких) для микробиологических исследований. Резецированные части легких взвешивали, затем гомогенизировали в стерильных ступках. Гомогенат центрифугировали с 3%-ной серной кислотой для исключения контаминации, дважды отмывали физиологическим раствором. Осадок ресуспендировали в питательной среде *Middlebrook 7H9*. Для выявления МБТ использовали классические методики (посев на стандартную плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена и люминесцентную микроскопию) и Bactec-технологии [1, 2].

Для лечения использовали изониазид (ОАО «Фармасинтез», Россия) в виде таблеток по 0,15 г и ко-тримоксазол (Бисептол, АО «Польфа», Польша) в виде таблеток 0,48 г.

Выбор культуры МБТ для эксперимента

Для определения лекарственной чувствительности в качестве действующего начала препарата использовали чистые субстанции триметоприм и сульфаметоксазол в соотношении 1 : 19. Оба компонента плохо растворимы в воде. Для определения минимальных ингибирующих концентраций ко-тримоксазола в системе MGIT Bactec-960 были выбраны значения МИК в мкг/мл от 0,125/2,38 до 8/152 (триметоприм/сульфаметоксазол). Соотношения 1 : 19 между компонентами приняты для микробиологических исследований в международной практике [14]. В ка-

честве растворителя оптимальным растворителем оказалась среда *Middlebrook 7H9* с добавками роста (*OADC*), позволяющими создать концентрацию этих препаратов, необходимую для составления маточного раствора (480 мкг/мл по сульфаметоксазолу). Дизайн создания линейки концентраций препаратов с кратностью разведения, равной двум, стандартен. Активность субстанций принималась за 0,98.

Для эксперимента был отобран высоковирулентный штамм *Beijing* МБТ № 4661 с ШЛУ со значением МИК по основному действующему началу ко-тримоксазола – сульфаметоксазол, равным 20 мкг/мл, что должно обеспечивать терапевтическое окно у больных с разной фармакокинетикой этого препарата [4].

Профиль штамма по чувствительности к ПТП был следующим (табл. 1):

Профиль лекарственной чувствительности штамма МБТ № 4661 *Beijing* на основе метода абсолютных концентраций приведен в табл. 2.

Таблица 1. Профиль штамма МБТ № 4661 *Beijing* по чувствительности к противотуберкулезным препаратам на основании определения МИК

Table 1. Profile of TB strain no. 4661 *Beijing* as per sensitivity to anti-tuberculosis drugs based on minimum inhibiting concentrations

Препарат; критические значения концентраций ПТП, мкг/мл	<i>Ofi</i> ; 2,0	<i>Mox</i> ; 2,0	<i>Rif</i> ; 1,0	<i>Am</i> ; 1,0	<i>Str</i> ; 1,0	<i>RB</i> ; 0,5	<i>PAS</i> ; 4,0	<i>Etn</i> ; 5,0	<i>Cs</i> ; 30	<i>H</i> ; 0,2	<i>Kan</i> ; 2,5	<i>E</i> ; 5,0
МИК препарата мкг/мл	> 8	4	32	0,5	64	2	< 0,5	10	8	> 8	10	4
Интерпретация	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>S</i> #	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>

Примечание: интерпретация [13] *R* – устойчив; *S* – чувствителен; *S*# – промежуточное значение.

Таблица 2. Профиль штамма МБТ № 4661 *Beijing* по устойчивости к противотуберкулезным препаратам на основании метода абсолютных концентраций. Концентрация ПТП в мкг/мл

Table 2. Profile of TB strain no. 4661 *Beijing* as per resistance to anti-tuberculosis drugs based on absolute concentrations technique. Concentrations of TB drugs in mkg/ml

ПТП	<i>S10</i>	<i>S25</i>	<i>H1</i>	<i>H10</i>	<i>R40</i>	<i>R80</i>	<i>E2</i>	<i>E5</i>	<i>Kn30</i>	<i>Kn50</i>	<i>Cs30</i>	<i>Cs50</i>
Результат	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i> #	<i>S</i>	<i>S</i>
ПТП	<i>Cp30</i>	<i>Cp50</i>	<i>Ofi2</i>	<i>Ofi10</i>	<i>Etn30</i>	<i>Etn50</i>	<i>Pas1</i>	<i>Pas5</i>	<i>Am8</i>	<i>Am32</i>		
Результат	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i> #	<i>S</i>		

Примечание: интерпретация [1] *R* – устойчив; *S* – чувствителен; *S*# – промежуточное значение.

Таблица 3. Мутации в геноме штамма № 4661 *Beijing*, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам

Table 3. Genomic mutations of strain no. 4661 *Beijing* associated with drug resistance to anti-tuberculosis drugs

Препарат	Изученные гены	Выявленные мутации	Интерпретация
Изониазид	<i>katG</i>	<i>Ser315Thr(1)</i>	<i>R</i>
	<i>inhA</i>	<i>C15T</i>	<i>R</i>
	<i>ahpC</i>	Не выявлено	<i>S</i>
Рифампицин	<i>rpoB</i>	<i>Leu511Arg; His526Leu</i>	<i>R</i>
Этамбутол	<i>embB</i>	<i>Gln497Arg</i>	<i>R</i>
Фторхинолоны	<i>gyrA</i>	<i>Asp94Gly</i>	<i>R</i>
	<i>gyrB</i>	Не выявлено	<i>S</i>
Аминогликозиды и полипептиды	<i>eis</i>	<i>G37T</i>	<i>R</i>

Таблица 4. Характеристика групп животных по режимам назначения химиотерапии

Table 4. Characteristics of mice groups as per prescribed chemotherapy regimens

Группа, №	Препараты, доза (мг/кг)
1	Изониазид, 25
2	Ко-тримоксазол, 250
3	Ко-тримоксазол, 500
4	Изониазид, 25 + ко-тримоксазол, 250
5	Изониазид, 25 + ко-тримоксазол, 500
6	Без препаратов, контроль

Препараты животным вводили внутривентрально с помощью специального зонда однократно в сутки, ежедневно в течение 4 нед. Использовали следующие дозы препаратов: изониазид 25 мг/кг – средняя терапевтическая доза для химиотерапевтических экспериментов на мышах. Ко-тримоксазол использовали в средней дозе 250 мг/кг, что соответствует приему 1 920 мг человеком, и в 2 раза ее превышающей (500 мг/кг). Указанные дозировки использовали согласно признанным в таких случаях моделям лечения [9]. Несмотря на то что штамм МБТ обладал выраженной лекарственной устойчивостью к изониазиду (МИК более 16 мкг/мл), в опыте использовали сочетание препаратов, полагая, что ко-тримоксазол выступает как аддитивный препарат. С другой стороны, ко-тримоксазол используется как химиопрофилактика против летальности ВИЧ-инфицированных больных, однако его назначение в сочетании с изониазидом как химиопрофилактика от туберкулеза у ВИЧ-инфицированных контингентов еще не изучено детально.

Результаты исследования

Результаты определения МИК ко-тримоксазола в отношении изониазид-чувствительных и изониазид-устойчивых культур МБТ в параллельных (одновременных) исследованиях к другим противотуберкулезным препаратам (изониазиду, в частности) приведены в табл. 5 и 6.

В табл. 6 приведены результаты определения МИК ко-тримоксазола в отношении культур МБТ с МЛУ, при устойчивости МБТ к изониазиду в концентрации 1,0 мкг/мл и более (методом абсолютных концентраций).

Результаты экспериментальных исследований представлены разделами макроскопических и микробиологических исследований. За время эксперимента наблюдалась гибель от прогрессирования туберкулеза на 5-6-й нед. после заражения 3 мышей в контрольной группе и 2 мышей в опытной группе, получавшей ко-тримоксазол в дозе 250 мг/кг. В других группах гибели животных не было. Существенных различий между всеми группами по изменению массы мышей не выявлено. Результаты макроскопических исследований мышей представлены в табл. 7.

Таблица 5. МИК ко-тримоксазола в отношении изониазид-чувствительных культур МБТ

Table 5. Minimum inhibiting concentration of co-trimoxazole respective isoniazid susceptible cultures of tuberculous mycobacteria

Количество штаммов МБТ	МИК (мкг/мл) изониазида	Чувствительность к изониазиду (метод абсолютных концентраций)	МИК (мкг/мл) триметоприм/сульфаметоксазол
4 8 4 1	0,063	< 1 мкг/мл	1/19 (4 шт.) 2/38 (8 шт.) 4/76 (4 шт.) 8/152
10 4	0,125	< 1 мкг/мл	2/38 (10 шт.) 4/76 (4 шт.)
4 4	0,25	< 1 мкг/мл	2/38 (4 шт.) 4/76 (4 шт.)
2 2	0,5	< 1 мкг/мл	2/38 (2 шт.) 4/76 (2 шт.)

Таблица 6. МИК ко-тримоксазола для культур МБТ, устойчивых к изониазиду в концентрации 1,0 мкг/мл и более

Table 6. Minimum inhibiting concentration of co-trimoxazole for tuberculous mycobacteria cultures resistant to isoniazid in the concentration of 1.0 mkg/ml and more

Количество штаммов МБТ	МИК мкг/мл изониазида	Устойчивость к изониазиду (метод абсолютных концентраций), мкг/мл	МИК (мкг/мл) триметоприм/сульфаметоксазол
1	> 16	> 10	0,5/9,5 (1 шт.)
1 2 6	> 16 16 8	> 10 < 10 < 10	1/19 (9 шт.)
5 12 2 1 1	> 16 16 8 4 2	> 10 < 10 < 10 < 10 < 10	2/38 (21 шт.)
3 3	> 16 16	> 10 < 10	4/76 (6 шт.)
1	2	< 10	8/152 (1 шт.)
1	16	< 10	> 8/152 (1 шт.)

Результаты применения разных режимов лечения туберкулеза у мышей по данным микробиологических исследований приведены на рисунке. Представлены сравнительные данные степени поражения легких, полученные методом культивирования МБТ и микроскопии материала легочной ткани.

Как следует из результатов определения МИК препаратов в выборке МБТ, МИК ко-тримоксазола по отношению к изониазид-чувствительным культурам МБТ по компонентам препарата (триметоприм/сульфаметоксазол) в 35% случаев имеет значение 4/76 мкг/мл или более, что является довольно высокой величиной и превышает рассчитанное на основе фармакокинетики препарата критическое значение эффективности препарата. Значение МИК 2/38 мкг/мл, которое проявляется и у референс-штамма МБТ *H37Rv*, имеет пограничное значение и может быть основой неуверенных результатов эффективности режима лечения. Изо-

Таблица 7. «Весовые» индексы легких, селезенки, печени и степень поражения легких мышей опытных и контрольной групп**Table 7.** «Weight» indices of the lungs, spleen, liver and degree of pulmonary lesions of the mice from experimental and control group

№ группы	Препараты, доза (мг/кг)	Количество мышей	«Весовой» индекс (мг/г)			Степень поражения легких
			легких	селезенки	печени	
1	Изониазид, 25	10	1,11 ± 0,06*	1,00 ± 0,08*	6,07 ± 0,21	3,20 ± 0,13*
2	Ко-тримоксазол, 250	8	1,74 ± 0,31	1,20 ± 0,14	6,64 ± 0,17	3,25 ± 0,31
3	Ко-тримоксазол, 500	10	1,08 ± 0,15*	0,83 ± 0,07*	5,96 ± 0,27	2,40 ± 0,40*
4	Изониазид, 25 + ко-тримоксазол, 250	10	1,10 ± 0,06*	0,96 ± 0,08*	6,47 ± 0,26	2,60 ± 0,27*
5	Изониазид, 25 + ко-тримоксазол, 500	10	0,90 ± 0,11*	1,43 ± 0,17	6,85 ± 0,36	1,45 ± 0,14*
6	Без препаратов, контроль	7	1,93 ± 0,20	1,55 ± 0,19	6,95 ± 0,36	3,86 ± 0,14

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

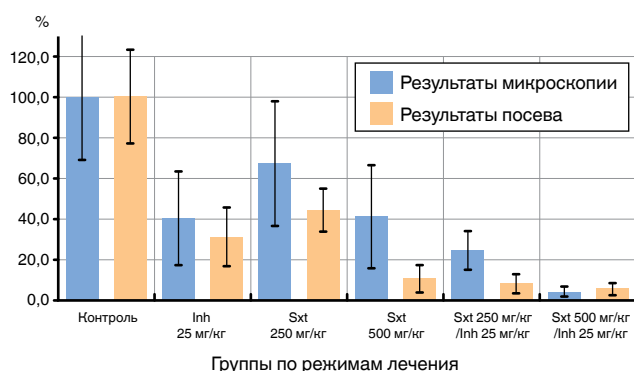


Рис. Бактериальная нагрузка легких (*M. tuberculosis*) в группах мышей. В опытных группах выражена в % от контрольной группы; Inh – изониазид; Sxt – ко-тримоксазол

Fig. Bacterial load of the lungs (*M. tuberculosis*) in mice groups. It is stated as per cent for experimental groups out of the control one. Inh – isoniazid; Sxt – co-trimoxazole

ниазид-устойчивые культуры демонстрируют более широкий спектр восприимчивости к ко-тримоксазолу. МИК ко-тримоксазола в этой группе МБТ варьирует от 0,5/9,5 мкг/мл по компонентам триметоприм/сульфаметоксазол до значений 8/152 мкг/мл и более. Среди этих культур в 25% случаев МИК имеет значение от 0,5/4,75 до 1/19 мкг/мл по компонентам препарата (триметоприм/сульфаметоксазол), что является удовлетворительным значением с точки зрения прогноза воздействия ко-тримоксазола на МБТ при назначении суточных дозировок препарата около 2 000 мг на среднестатистическую массу тела. В 55% случаев МИК ко-тримоксазола имел значение 2/38 мкг/мл, что близко к критическому значению, и расчет режима лечения должен основываться на назначении препарата от 2 000 мг/сут. Оставшиеся 20% культур МБТ проявляют умеренную и высокую устойчивость к ко-тримоксазолу. Другими словами, назначение ко-тримоксазола в качестве аддитивного препарата следует производить при контроле чувствительности к нему штаммов МБТ.

Отказавшись от модели с использованием чувствительного лабораторного штамма, был выбран высоковирулентный штамм с ШЛУ из семейства *Beijing*, чтобы приблизить эксперимент к реальным случаям. Ко-тримоксазол в разных опытных группах был назначен как основной, так и в качестве «аддитивного», несмотря на то что культура обладала высокой устойчивостью к изониазиду. В какой-то мере это созвучно эмпирическому назначению изониазида ВИЧ-инфицированным больным в качестве химиопрофилактики от туберкулеза в зонах с высоким распространением изониазид-устойчивых штаммов МБТ. Результаты макроскопических исследований мышей показали, что у мышей контрольной группы были наиболее выражены показатели степени поражения легких и «весовые» индексы легких и селезенки. Из опытных групп только у мышей, получавших ко-тримоксазол в дозе 250 мг/кг, не было статистически достоверных различий по этим показателям с контрольной группой. При приеме ко-тримоксазола в дозе 500 мг/кг, а также при комбинации препаратов «весовые» индексы легких и степень их поражения были существенно меньше, чем в контроле. Однако значимых различий в этих показателях между опытными группами, принимавшими оба препарата, не было.

По результатам микробиологических исследований установлено, что ко-тримоксазол вместе с изониазидом давал максимальный эффект угнетения размножения МБТ у животных в дозировке, соответствующей для человека 1 960 мг/сут (в перерасчете на сульфаметоксазол). По сравнению с контрольной группой бактериальная нагрузка у животных снизилась в 10 раз и более по данным посева. По результатам микроскопии этот эффект более выражен. Интересно отметить, что изониазид в качестве основного препарата тоже имел позитивное действие на лечение мышей, хотя значительно менее выраженное, чем при комбинации с ко-тримоксазолом. Подобный эффект уже наблюдался исследователями S. P. Klemens et al. [9], которые

Закключение

изучали воздействие изониазида и других препаратов на мультирезистентный штамм МБТ в эксперименте на мышах. По результатам посева относительный риск снижения бактериальной нагрузки при лечении ко-тримоксазолом в дозе 500 мг/кг по сравнению с изониазидом (25 мг/кг) составляет 3,1, а комбинации этих препаратов – 6,2. При этом относительный риск снижения бактериальной нагрузки у анализируемой комбинации по сравнению с ко-тримоксазолом в дозе 500 мг/кг составляет 2,0, то есть проявляется эффект суммирования воздействий препарата.

С другой стороны, выраженный синергидный эффект воздействия ко-тримоксазола на МИК изониазида на экспериментальный штамм *in vitro* не обнаружен. Добавление изониазида в питательную среду вплоть до концентрации 8 мкг/мл не смещал границу МИК ко-тримоксазола. Очевидно, что положительное взаимодействие этих двух препаратов *in vivo* требует более детального изучения.

Следует подчеркнуть, что за время эксперимента выделенные от животных культуры МБТ не изменили лекарственно-устойчивый профиль ко всем препаратам, включая изониазид и ко-тримоксазол.

При возникновении лекарственной устойчивости МБТ к препаратам 1-го ряда МБТ могут проявлять более широкий полиморфизм по признаку лекарственной восприимчивости к такому препарату, как ко-тримоксазол. Это может служить косвенным объяснением положительного результата лечения больных с МЛУ возбудителя, когда этот препарат назначают в дополнение к стандартным режимам при туберкулезе с МЛУ возбудителя.

Позитивные результаты использования ко-тримоксазола в качестве аддитивного препарата на модели генерализованного туберкулеза у мышей с заражением штаммом возбудителя с ШЛУ, принадлежащим к генетическому семейству *Beijing*, свидетельствуют о перспективности этого направления исследований.

Детальная оценка лекарственной восприимчивости/устойчивости МБТ к аддитивному препарату ко-тримоксазол, а также изучение взаимного влияния этого препарата с набором лекарственных средств, обеспечивающих IV и V режимы лечения, могут служить основой совершенствования режимов лечения больных с МЛУ/ШЛУ возбудителя с уточнением дозировок и кратности приема в каждом конкретном случае.

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. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ / Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109. – Москва. – 2003. – 169 с.
2. Попов С. А., Пузанов В. А., Rusch-Gerdes S., Siddiqi S. H. Система MGIT для культуральной диагностики и определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Стандартные операционные процедуры / BD. – М., 2007. – 24 с.
3. Руководство по применению набора реагентов для сполитотипирования микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего типов методом гибридизации на биологическом микрочипе / Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ № ФСР 2012/13826 от 30.08.2012 г.
4. Ameen S. M., Rolain J. M., Poullain M. N. et al. Serum concentration of co-trimoxazole during a high-dosage regimen // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69. – P. 757-760.
5. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.4/ EUCAST. – November 2014. – 68 p.
6. Forgacs P., Wengenack N. L., Hall L. et al. Tuberculosis and trimethoprim-sulfamethoxazole // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53. – P. 4789-4793.
7. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults. Recommendations for a public health approach. 7 August 2006/ WHO department of HIV/AIDS. – Geneva, Sw. – 68 p. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctx/en/>
8. Huang T. S., Kunin C. M., Yan B. S. et al. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to sulfamethoxazole, trimethoprim and their combination over a 12 year period in Taiwan // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – P. 633-637.
9. Klemens S. P., Destefano M. S., Cynamon M. H. Therapy of multidrug-resistant tuberculosis: lessons from studies with mice // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37. – № 11. – P. 2344-2347.

REFERENCES

1. Edict no. 109 by On Tuberculosis Control Activities Improvement in the Russian Federation by Russian Ministry of Health as of 21.03.2003 Moscow, 2003, 169 p. (In Russ.)
2. Popov S.A., Puzanov V.A., Rusch-Gerdes S., Siddiqi S. H. *Systema MGIT dlya kulturalnoy diagnostiki i opredeleniya lekarstvennoy chuvstvitelnosti mikobakteriy tuberkuleza. Standartnye operatsionnye protsedury*. [MGIT for culture diagnostics and drug susceptibility testing of tuberculosis mycobacteria. Standard operation procedures]. Moscow, 2007, 24 p.
3. *Rukovodstvo po primeneniuyu nabora reagentov dlya spoligotipirovaniya mikobakteriy tuberkuleza chelovecheskogo i bychego tipov metodom gibrizatsii na biologicheskoy mikrochipe*. [Guidelines on using the set of reagents for spoligotyping of tuberculous mycobacteria of human and bovine species by hybridization technique on the biological microchip]. Registration Certificate no. FSR 2012/13826 as of 30.08.2012 of the RF Federal Health Care and Social Development Surveillance Service.
4. Ameen S.M., Rolain J.M., Poullain M.N. et al. Serum concentration of co-trimoxazole during a high-dosage regimen. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, pp. 757-760.
5. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.4. EUCAST. November 2014, 68 p.
6. Forgacs P., Wengenack N.L., Hall L. et al. Tuberculosis and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, pp. 4789-4793.
7. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults. Recommendations for a public health approach. 7 August 2006/ WHO department of HIV/AIDS. Geneva, Sw., 68 p. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctx/en/>
8. Huang T.S., Kunin C.M., Yan B.S. et al. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to sulfamethoxazole, trimethoprim and their combination over a 12 year period in Taiwan. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, pp. 633-637.
9. Klemens S.P., Destefano M.S., Cynamon M.H. Therapy of multidrug-resistant tuberculosis: lessons from studies with mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, vol. 37, no. 11. pp. 2344-2347.

10. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful russian clone of *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 342-360.
11. Nunn A. J., Mwaba P., Chintu C. et al. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial // *BMJ*. – 2008. – № 337. – P. a257.
12. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G. E., Chadwick C. M., Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Mar. – P. 688-692.
13. WHO Updated interim critical concentration for 1st and 2nd line DST (May 2012)/ http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Updated%20critical%20concentration%20table_1st%20and%202nd%20line%20drugs.pdf
14. Woods G. L., Brown-Elliot B. A., Conville P. S. et al. M24-A2 Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae* and other aerobic *Actinomycetes*; Approved standard – second edition/ Clinical and laboratory standard institute. USA. – NLCIS. – 2011. – 65 p.
15. Zachariah R., Massaquoi M. Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-positive TB patients in developing countries // *Trop. Doct.* – 2006. – Vol. 36, № 2. – P. 79-82.
10. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2013, vol. 26, no. 2, pp. 342-360.
11. Nunn A.J., Mwaba P., Chintu C. et al. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ*, 2008, no. 337, pp. a257.
12. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G. E., Chadwick C.M., Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, Mar, pp. 688-692.
13. WHO Updated interim critical concentration for 1st and 2nd line DST (May 2012)/ http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Updated%20critical%20concentration%20table_1st%20and%202nd%20line%20drugs.pdf
14. Woods G.L., Brown-Elliot B.A., Conville P.S. et al. M24-A2 Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae* and other aerobic *Actinomycetes*; Approved standard - second edition/ Clinical and laboratory standard institute. USA, NLCIS, 2011, 65 p.
15. Zachariah R., Massaquoi M. Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-positive TB patients in developing countries. *Trop. Doct.*, 2006, vol. 36, no. 2, pp. 79-82.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

НИИ фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
127994, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Попов Сергей Александрович

кандидат медицинских наук,
заведующий микробиологической лабораторией.
Тел./факс: 8 (495) 681-84-22, 8 (495) 681-51-23,
8 (495) 681-59-88.
E-mail: popov_s55@mail.ru

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, заведующая отделом
лабораторных методов исследований во фтизиатрии.
Тел.: 8 (495) 681-84-22; 8 (495) 688-41-85.
E-mail: mojokina@mail.ru

Косенков Сергей Александрович

аспирант отдела аспирантуры и докторантуры.
Тел./факс: 8 (495) 681-84-22, 8 (495) 681-51-23,
8 (495) 681-59-88.
E-mail: pechen7@rambler.ru

Елистратова Наталия Александровна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник микробиологической лаборатории.
Тел./факс: 8 (495) 681-84-22, 8 (495) 681-51-23,
8 (495) 681-59-88.

Сабгайда Тамара Павловна

доктор медицинских наук, профессор.
E-mail: tamara@mednet.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Research Institute of Phthiopulmonology by I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127994.

Sergey A. Popov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Microbiological Laboratory.
Phone/Fax: +7 (495) 681-84-22, +7 (495) 681-51-23,
+7 (495) 681-59-88.
E-mail: popov_s55@mail.ru

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Head of Department for
Laboratory Testing in Phthisiology.
Phone: +7 (495) 681-84-22; +7 (495) 688-41-85.
E-mail: mojokina@mail.ru

Sergey A. Kosenkov

Post Graduate Student of Post-Graduate Training Programs.
Phone/Fax: +7 (495) 681-84-22, +7 (495) 681-51-23,
+7 (495) 681-59-88.
E-mail: pechen7@rambler.ru

Nataliya A. Elistratova

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
of Microbiological Laboratory.
Phone/Fax: +7 (495) 681-84-22, +7 (495) 681-51-23,
+7 (495) 681-59-88.

Tamara P. Sabgayda

Doctor of Medical Sciences, Professor.
E-mail: tamara@mednet.ru

Поступила 15.09.2016

Submitted as of 15.09.2016

© Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ, И. И. ЖУКОВА, 2016

УДК 616-002.5

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63

ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ – ВОПРОСОВ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ОТВЕТОВ

Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, И. И. ЖУКОВА³¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия²ТБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия³Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер, г. Новосибирск, Россия

Несмотря на позитивные тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу в целом, динамика заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ) нестабильна.

Материалы и методы. Проанализирована структура заболеваемости изолированным ВЛТ в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции, а также структура заболеваемости ВЛТ с сопутствующим туберкулезом (ТБ) других локализаций по данным Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера за 2015 г.

Результаты. Изолированный ВЛТ диагностирован у 95 пациентов. В целом с одинаковой частотой регистрировали туберкулез костей и суставов (КСТ) и центральной нервной системы (ЦНС) – по 31,6%. Однако на долю ТБ ЦНС среди иммунокомпетентных лиц пришлось всего 4,1%, а у ВИЧ-инфицированных этот показатель составил 60,9%, больных КСТ более чем в 2 раза было больше среди иммунокомпетентных лиц. ТБ периферических лимфатических узлов диагностирован у 14,7%, урогенитальный суммарно – у 13,9%. Выявлены значительные расхождения по спектру ВЛТ по классификации Всемирной организации здравоохранения и РФ. Сочетанные формы ТБ выявлены у 97 пациентов, из них ВИЧ-инфицированных было 57,7%. Среди сочетанных форм преобладают ТБ органов дыхания и ЦНС, ТБ органов дыхания и КСТ.

Вывод. Необходимо пересмотреть структуру отчетных документов по ВЛТ для получения верных статистических данных.

Ключевые слова: туберкулез, внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, заболеваемость, структура, сочетанные формы

Для цитирования: Кульчавеня Е. В., Жукова И. И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 59-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS - MORE QUESTIONS THAN ANSWERS

Е. В. KULCHAVENYA^{1,2}, I. I. ZHUKOVA³¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia³Novosibirsk Regional TB Dispensary, Novosibirsk, Russia

Despite the positive trends in the tuberculosis epidemic situation in general, changes in the extrapulmonary tuberculosis incidence are still unstable.

Materials and methods. The incidence structure of certain forms of tuberculosis has been analyzed depending on the concurrent HIV infection including analysis of the incidence structure of extrapulmonary tuberculosis with concurrent tuberculosis of other localizations as per the data of Novosibirsk Regional TB Dispensary for 2015.

Results. 95 patients were diagnosed with isolated extrapulmonary tuberculosis. In general the equal numbers of bone and joint tuberculosis and central nervous system tuberculosis were registered – 31.6% of each. However those suffering from central nervous system tuberculosis without compromised immunity made only 4.1%, while among the HIV infected this rate made 60.9%; those suffering from bone and joint tuberculosis prevailed more than twice among the HIV negative. Tuberculosis of peripheral lymph nodes was diagnosed in 14.7%, urogenital tuberculosis all together – in 13.9%. Significant differences in extrapulmonary tuberculosis classification between World Health Organisation and RF have been found out. Concurrent forms of tuberculosis were detected in 97 patients, of them 57.7% were HIV positive. Tuberculosis of respiratory organs and central nervous system, tuberculosis of respiratory organs and bones and joints prevailed among concurrent forms.

Conclusion: It is necessary to review the structure of reports on extrapulmonary tuberculosis in order to provide true statistic data.

Key words: tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, HIV infection, incidence, structure, concurrent forms

For citations: Kulchavenya E. V., Zhukova I. I. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 2, P. 59-63. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63

Несмотря на позитивные тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу в целом, динамика заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ) нестабильна [7, 8]. Диагностика туберкулеза внелегочных локализаций трудна, заболевание имеет тенденцию протекать скрыто, под маской других патологических процессов [1, 14]. Можем ли мы считать, что знаем истинную эпидемическую ситуацию по ВЛТ? К сожалению, нет, поскольку до сих пор не достигнут консенсус в терминологии,

характеристиках и классификации, учете различных форм. В результате полученные показатели нельзя сопоставить без пересчета с данными зарубежных эпидемиологических исследований. Пример: «Туберкулез остается глобальной проблемой современности, и 20% вновь выявленных случаев приходится на внелегочные формы» [20]. Остается загадкой, какие заболевания имели в виду авторы. В Саудовской Аравии [12] туберкулез внутригрудных и периферических лимфоузлов подсчитывают

суммарно; на эту форму ВЛТ (по терминологии авторов) приходится 44,6%, следом идет туберкулез желудочно-кишечного тракта (17,3%) и центральной нервной системы (11,8%). В Польше в 2013 г. среди всех больных туберкулезом только у 5,7% были выявлены внелегочные локализации [18]. Автор объясняет такую ситуацию социальным благополучием в Польше. К сожалению, самое внимательное прочтение статьи не позволило уяснить, какие именно формы ВЛТ были диагностированы у этих 415 пациентов. В Румынии выделяют экстрареспираторный туберкулез, на долю которого ежегодно приходится от 30 до 42,1% от всех локализаций ВЛТ, тройку лидеров составляют поражение периферических лимфоузлов, костей и суставов и центральной нервной системы [16]. В Намибии туберкулез внутригрудных лимфоузлов и экссудативный плеврит относят к туберкулезу органов дыхания [7]. Из общего числа заболевших туберкулезом в Бишкеке у 70,4% диагностирован легочный туберкулез и у 29,6% – внелегочный: туберкулезный плеврит без явных изменений со стороны легочной ткани и лимфатических узлов – 48,4%, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 32,1%, другие формы – 19,5%. Авторы сами удивляются такой пропорции, отмечая, что, например, на долю нефротуберкулеза, по данным других исследователей, приходится 30,0-32,5% всего ВЛТ [3, 11]. А в г. Омске урогенитальный туберкулез занимал в 2008 г. 75,8% от всего ВЛТ [5]. Что это означает? Что в Киргизии не болеют урогенитальным туберкулезом? Вовсе нет, это – гримасы статистики.

В 2006 г. в США среди 253 299 случаев заболевания у 73,6% был диагностирован туберкулез органов дыхания и у 18,7% – ВЛТ. Структура последнего: туберкулез лимфатических узлов – 40,4% (не указано, каких именно: периферических, мезентериальных, внутригрудных или суммарно?), плевры – 19,8%, костей и суставов – 11,3%, мочеполовой – 6,5%, менингит – 5,4%, брюшины – 4,9% и прочие формы – 11,8%. Отмечен неуклонный рост доли ВЛТ с 7,6% в 1962 г. до 15,7% – в 1993 г. и до 21% – в 2006 г. [19]. А в Ставропольском крае в 2011 г. соотношение лиц, находящихся на диспансерном учете с легочным туберкулезом и ВЛТ, составляло 12 : 1, причем первое место в структуре заболеваемости ВЛТ занимал мочеполовой туберкулез (45,9%), затем – туберкулез глаз (23,5%), костно-суставной (17,5%), туберкулез периферических лимфоузлов (3,5%), абдоминальный туберкулез (1,5%), туберкулез кожи и подкожной клетчатки (0,5%) и туберкулез центральной нервной системы (0,2%) [9]. В Республике Башкортостан структура ВЛТ нестабильна. На протяжении 1998-2006 гг. туберкулез гениталий занимал первое место, а в 2007-2010 гг. лидировал костно-суставной туберкулез (29,5%), затем туберкулез женских половых органов (27,4%) и туберкулез периферических лимфатических узлов (17,9%). Доля уротуберкулеза составила всего 9,5% [10].

В отечественных статьях, посвященных ВЛТ, авторы нередко сетуют – мол, за рубежом до 25% больных туберкулезом имеют изолированные внелегочные формы, а у нас – менее 10%, – и делают вывод, что в Российской Федерации плохо организовано выявление больных ВЛТ. Насколько сопоставимы эти данные, если учесть, что зарубежная статистика почти всегда расценивает туберкулез плевры как внелегочный, а на него приходится около половины больных?

Вернемся к терминологии. Туберкулез внелегочный или внеторакальный? Некоторое время назад (автора термина нам установить не удалось) настойчиво внедрялся термин «внеторакальный», и мы тоже использовали его какое-то время. Хотя совершенно очевидно, что термин «внеторакальный туберкулез» упускает целый ряд локализаций, например туберкулез перикарда, ребра, грудины и т. д. ВОЗ предлагает совершенно четкую и недвусмысленную формулировку: ВЛТ – поражение любого органа, кроме собственно легких. Таким образом, по классификации ВОЗ к ВЛТ относят также туберкулез плевры (только изолированный!), туберкулез бронхов (только изолированный! – а возможно ли такое практически?), туберкулез гортани и внутригрудных бронхолегочных лимфоузлов – опять же, если не вовлечена паренхима легких. В СССР и РФ фтизиатры использовали термин «туберкулез органов дыхания», куда закономерно и логично относили заболевание всех органов дыхательной или бронхолегочной системы. Это было логично, так как не предполагало вычленение одного органа из системы, к которой он относится.

Система органов дыхания подразделяется на ткани и органы, осуществляющие вентиляцию (воздухоносные пути) и дыхание (легкие). К воздухоносным путям относятся полость носа, носоглотка, гортань, трахея, бронхи разных генераций и бронхиолы. Плевра – серозная оболочка, покрывающая легкие, внутреннюю поверхность грудной клетки, средостение и диафрагму. Различают висцеральную и париетальную плевру. Висцеральная плевра, покрывая со всех сторон легкие и заходя в щели между их долями, плотно, интимно срастается с легкими, отделить ее без нарушения целостности легких невозможно. Нужно ли в классификации поражение органа, интимно спаянного с другим органом, учитывать вне системы, к которой он принадлежит?

И в российской, и в зарубежной литературе предлагались компромиссы [6, 13, 15, 17] – подразделять туберкулез: на респираторный и экстрареспираторный (что вполне приемлемо); на туберкулез легких, торакальный внелегочный и экстраторакальный внелегочный (что представляется чрезмерно громоздким).

Существует ли вообще проблема терминологии? Разберем для примера структуру заболеваемости ВЛТ в Новосибирской области в 2015 г. (табл. 1,

Таблица 1. Структура заболеваемости ВЛТ в Новосибирской области в 2015 г.

Table 1. Structure of extrapulmonary tuberculosis incidence in Novosibirsk Region in 2015

Форма	Не инфицированные ВИЧ (по классификации РФ)		Инфицированные ВИЧ (по классификации РФ)		Всего (по классификации РФ)		По классификации ВОЗ (включая плевриты)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез ЦНС	2	4,1	28	60,9	30	31,6	30	19,9
Туберкулез МПО	11	22,4	0	0	11	11,6	11	7,3
Туберкулез ЖПО	2	4,1	0	0	2	2,1	2	1,3
УГТ	13	26,5	0	0	13	13,9	13	8,6
КСТ	21	42,9	9	19,5	30	31,6	30	19,9
ТПЛУ	9	18,3	5	10,9	14	14,7	14	9,3
Прочие формы	4	8,2	4	8,7	8	8,4	8	5,2
Плеврит	-	-	-	-	-	-	56	37,1
Всего	49	100	46	100	95	100	151	100

Примечание: ЦНС – центральная нервная система, МПО – мочевые и мужские половые органы, ЖПО – женские половые органы, УГТ – урогенитальный туберкулез суммарно, КСТ – костно-суставной туберкулез, ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов.

Таблица 2. Структура сочетанных форм туберкулеза в Новосибирской области в 2015 г. (n = 97)

Table 2. Structure of concurrent forms of tuberculosis in Novosibirsk Region in 2015 (n = 97)

Форма	Абс.	%
ТОД + УГТ	4	4,1
ТОД + абдоминальный туберкулез	4	4,1
ТОД + КСТ	25	25,8
ТОД + ТПЛУ	10	10,3
ТОД + туберкулез ЦНС	42	43,4
ТОД + туберкулез глаз	4	4,1
ТОД + множественные внелегочные локализации (КСТ + ТПЛУ + абдоминальный)	8	8,2
Итого	97	100

Примечание: ТОД – туберкулез органов дыхания, ЦНС – центральная нервная система, УГТ – урогенитальный туберкулез суммарно, КСТ – костно-суставной туберкулез, ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов.

2). По классификации РФ внелегочные формы туберкулеза были диагностированы у 95 пациентов, по классификации ВОЗ, с учетом 56 больных плевритом, – у 151 пациента. Значительную разницу в структуре видно в табл. 1. Так, на урогенитальный туберкулез по классификации РФ приходится 26,5%, а по классификации ВОЗ – всего 8,6%, то есть в 3 раза меньше. Согласитесь, разные пропорции приводят к разной реакции – то ли это ничтожно малая величина, на которую можно обращать внимание «по остаточному принципу», ибо есть более важные проблемы, то ли это каждый четвертый пациент. Есть еще несколько парадоксов, препятствующих адекватной оценке эпидемической ситуации. Один из них – несопоставимость пропорций в зависимости от ВИЧ-статуса пациента. Разница достигает пятнадцатикратных величин! К примеру, на долю туберкулеза центральной нервной системы среди ВИЧ-негативных лиц в Новосибирской области в 2015 г. пришлось всего 4,1%, а среди ВИЧ-позитивных этот показатель составил 60,9%. В ситуации, когда число больных ВИЧ-инфекцией ежегодно

возрастает и у каждого третьего пациента основной причиной смерти явился генерализованный туберкулез [4], этому аспекту следует уделять особое внимание. Следующий парадокс – объединение урологического и гинекологического туберкулеза в одну строчку статистического отчета, причем в форме 8, утвержденной Минздравом России, после строки «мочеполовой туберкулез» идет строка «в том числе туберкулез женских половых органов». Почему бы не разделить их сразу? В результате, когда идет речь об урогенитальном туберкулезе, никогда не знаешь, что имел в виду автор – то ли туберкулез женских половых органов, то ли туберкулез мочевых и/или мужских половых органов, то ли урогенитальный туберкулез суммарно, – нужны специальные уточнения. Если разделить эти формы заболевания, то видно, что туберкулез мочевых и мужских половых органов был диагностирован в 5 раз чаще, чем туберкулез женских половых органов, причем ВИЧ-позитивные лица среди них не встретились. Согласитесь, это важная информация.

Еще одна проблема – сочетанные формы туберкулеза. И в России, и по рекомендациям ВОЗ принято считать туберкулез легких ведущей формой, поэтому, если у пациента диагностируют эту локализацию, всеми прочими локализациями пренебрегают. В Новосибирской области в 2015 г. сочетанные формы туберкулеза были выявлены у 97 пациентов, из них ВИЧ-позитивных было 56 (57,7%) больных. Первично был выявлен туберкулез органов дыхания у 74 (76,3%) из 97, причем у 23 (23,7%) больных заболевание манифестировало ВЛТ. Можно ли у больных сочетанным туберкулезом в статистических отчетах пренебречь внелегочной локализацией

процесса? ВОЗ отвечает: «Да!», поскольку заболевание инфекционное и важно, чтобы больной получал этиотропное лечение, которое будет воздействовать на все очаги как в легких, так и в других органах. Но на практике стандартной противотуберкулезной химиотерапии не всегда достаточно и необходим специальный комплекс патогенетических мероприятий, чтобы компенсировать осложнения процессов.

Таким образом, существующие парадоксы ВЛТ (как истинные, так и индуцированные различием эпидемиологических показателей) требуют обсуждения и выработки единых взглядов на эпидемиологию этого заболевания.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Жукова И. И., Кульчавеня Е. В., Холтобин Д. П. и др. Туберкулез мочеполовой системы сегодня // Урология. – 2013. – № 1. – С. 13-16.
2. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Скорняков С. Н. и др. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 34-38.
3. Молдобекова Э. М. Эпидемиология внелегочного туберкулеза // Наука и новые технологии. – 2011. – № 9. – С. 63.
4. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Ситникова С. В., Иванова О. Г. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 г. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106-109.
5. Мордык А. В., Яковлева А. А., Николаева И. Н., Леонтьев В. В. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 3 (61). – С. 19-21.
6. Мушкин А. Ю., Белиловский Е. М., Першин А. А. Внелегочный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга // Мед. альянс. – 2013. – № 1. – С. 80-85.
7. Нгхиитвиква Д., Беляева А. Ю. Туберкулез и меры борьбы с ним в Намибии // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150), 2015. – Vol. 5. – Issue 12. – P. 1714 (www.medconfer.com).
8. Петренко В. И., Тодорико Л. Д., Бойко А. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения внелегочного туберкулеза // Туб., легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2013. – № 3 (14). – С. 86-89.
9. Тарасенко Л. Ю., Уртенев Р. Х., Вышеславцев В. В., Харчев С. И. Эпидемиология туберкулеза внелегочных локализаций в Ставропольском крае // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 5 – С. 182.
10. Туктамышева Л. В., Азаматова М. М., Ягафарова Р. К. и др. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в Республике Башкортостан // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 5 – С. 192.
11. Яблонский П. К., Мушкин А. Я., Белиловский Е. М. и др. Туберкулез в Российской Федерации до 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в России. Раздел 6. Внелегочный туберкулез. – М., 2011. – С. 111-114.
12. Al-Hajoj S., Shoukri M., Memish Z. et al. Exploring the sociodemographic and clinical features of extrapulmonary tuberculosis in Saudi Arabia // PLoS One. – 2015. – 10(2):e0101667. doi: 10.1371/journal.pone.0101667. eCollection 2015.
13. Boulahbal F. Bacteriological aspects of extrapulmonary tuberculosis // Arch. Inst. Pasteur Alger. – 1977. – Vol. 52. – P. 37-53.
14. Cheng X. H., Bian S. N., Zhang Y. Q. et al. Diagnostic value of T-cell interferon-γ release assays on synovial fluid for articular tuberculosis: a pilot study // Chin. Med. J. (Engl.). – 2016. – Vol. 129, № 10. – P. 1171-1178. doi: 10.4103/0366-6999.181958.
15. D'Alfonso G., Bariffi F. Extrapulmonary tuberculosis in Italy and in the world. Statistical findings // Arch. Tisiol. Mal. Appar. Respir. – 1968. – Vol. 23, № 11. – P. 843-924.
1. Zhukova I.I., Kulchavenya E.V., Kholtochin D.P. et al. *Tuberkulyoz mocheполовой системы сегодня*. [Tuberculosis of genitourinary system nowadays]. *Urologiya*, 2013, no. 1, pp. 13-16. (In Russ.)
2. Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Skorniyakov S.N. et al. Current tendencies of epidemiological situation of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 12, pp. 34-38. (In Russ.)
3. Moldobekova E.M. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. *Nauka i Novye Tekhnologii*, 2011, no. 9, pp. 63. (In Russ.)
4. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Sitnikova S.V., Ivanova O.G. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Omsk Region from 2008 to 2012. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*. 2014, vol. 6, no. 2, pp. 106-109. (In Russ.)
5. Mordyk A.V., Yakovleva A.A., Nikolaeva I.N., Leontiev V.V. Criticality of extrapulmonary tuberculosis issue under current epidemiological conditions. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal*, 2015, no. 3 (61), pp. 19-21. (In Russ.)
6. Mushkin A.Yu., Belilovsky E.M., Pershin A.A. Extrapulmonary tuberculosis in the Russian Federation: comparison of official data and results of questionnaire screening. *Med. Alyans*, 2013, no. 1, pp. 80-85. (In Russ.)
7. Ngkhiitvikva D., Belyaeva A.Yu. Tuberculosis and its control in Namibia. *Bulletin of Medical Internet Conferences* (ISSN 2224-6150), 2015, vol. 5, issue 12, pp. 1714 (www.medconfer.com). (In Russ.)
8. Petrenko V.I., Todoriko L.D., Boyko A.V. Actual issues of detection, diagnostics and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tub., Legochnye Bbolezni, VICH-Infektsiya*, 2013, no. 3 (14), pp. 86-89. (In Russ.)
9. Tarasenko L.Yu., Urtenov R.Kh., Vysheslavtsev V.V., Kharchev S.I. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Stavropol Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 5, pp. 182. (In Russ.)
10. Tuktamyшева L.V., Azamatova M.M., Yagafarova R.K. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Bashkortostan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 5, pp. 192. (In Russ.)
11. Yablonsky P.K., Mushkin A.Ya., Belilovsky E.M. et al. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2010 g. Analitichesky obzor statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2010. Analytic review of tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation]. Part 6, Extrapulmonary tuberculosis. Moscow, 2011. pp. 111-114. (In Russ.)
12. Al-Hajoj S., Shoukri M., Memish Z. et al. Exploring the sociodemographic and clinical features of extrapulmonary tuberculosis in Saudi Arabia. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0101667. doi: 10.1371/journal.pone.0101667. eCollection 2015.
13. Boulahbal F. Bacteriological aspects of extrapulmonary tuberculosis. *Arch. Inst. Pasteur Alger*, 1977, vol. 52, pp. 37-53.
14. Cheng X.H., Bian S.N., Zhang Y.Q. et al. Diagnostic value of T-cell interferon-γ release assays on synovial fluid for articular tuberculosis: a pilot study. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2016, vol. 129, no. 10, pp. 1171-1178. doi: 10.4103/0366-6999.181958.
15. D'Alfonso G., Bariffi F. Extrapulmonary tuberculosis in Italy and in the world. Statistical findings. *Arch. Tisiol. Mal. Appar. Respir.*, 1968, vol. 23, no. 11, pp. 843-924.

16. Didilescu C., Tănăsescu M. Proportion and site distribution of extrapulmonary tuberculosis in 2007-2010 in Romania // *Pneumologia*. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 10-14.
17. Garcia de Viedma D., Lorenzo G., Cardona P. J. et al. Association between the infectivity of *Mycobacterium tuberculosis* strains and their efficiency for extrapulmonary infection // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192, № 12. – P. 2059-2065. Epub 2005 Nov 15.
18. Korzeniewska-Kosela M. Tuberculosis in Poland in 2013. *PRZEGL EPIDEMIOLOG* 2015; 69. – P. 277-282.
19. Peto H. M., Pratt R. H., Harrington T. A. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006 // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 9. – P. 1350-1357.
20. Sanches I., Carvalho A., Duarte R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? // *Rev. Port. Pneumol.* (2006). – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 90-93. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.06.010. Epub 2015 Feb 7.
16. Didilescu C., Tănăsescu M. Proportion and site distribution of extrapulmonary tuberculosis in 2007-2010 in Romania. *Pneumologia*, 2012, vol. 61, no. 1, pp. 10-14.
17. Garcia de Viedma D., Lorenzo G., Cardona P.J. et al. Association between the infectivity of *Mycobacterium tuberculosis* strains and their efficiency for extrapulmonary infection. *J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 192, no. 12, pp. 2059-2065. Epub 2005 Nov 15.
18. Korzeniewska-Kosela M. Tuberculosis in Poland in 2013. *PRZEGL EPIDEMIOLOG* 2015; 69. – P. 277-282.
19. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 49, no. 9, pp. 1350-1357.
20. Sanches I., Carvalho A., Duarte R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? *Rev. Port. Pneumol.*, (2006). 2015, vol. 21, no. 2, pp. 90-93. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.06.010. Epub 2015 Feb 7.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-89, 8 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Жукова Ирина Ивановна

ГБУЗ НСО «Новосибирский областной
противотуберкулезный диспансер»,
кандидат медицинских наук, заведующая отделением
внегочного туберкулеза.
630075, г. Новосибирск, ул. Александра Невского, д. 9/1.
Тел.: 8 (383) 277-50-51.
E-mail: urotub@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Ekaterina V. Kulchavenya

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Novosibirsk, Russia
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher.
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-89; +7 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Irina I. Zhukova

Novosibirsk Regional TB Dispensary,
Novosibirsk, Russia
Candidate of Medical Sciences,
Head of Extrapulmonary Tuberculosis Department.
9/1, Aleksandra Nevskogo St., Novosibirsk, 630075.
Phone: +7 (383) 277-50-51.
E-mail: urotub@yandex.ru

Поступила 29.06.2016

Submitted as of 29.06.2016

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-2-64-64

ЮБИЛЕЙ МАРИНЫ ЭДУАРДОВНЫ ЛОЗОВСКОЙ



Марина Эдуардовна Лозовская – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Родилась 4 ноября 1956 г. в г. Сыктывкаре Коми АССР в семье врачей. В 1974 г., после окончания с золотой медалью физико-математической школы в г. Ленинграде, Марина Эдуардовна осуществила свою мечту стать врачом, поступив в Первый Ленинградский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова. После окончания вуза (1980 г.) и клинической ординатуры (1982 г.) по специальности «Лечебное дело» Марина Эдуардовна работала врачом в клинике I ЛМИ. В 1985 г. поступила в аспирантуру Ленинградского НИИ фтизиопульмонологии по специальности «Фтизиатрия». Интерес к фтизиатрии был связан с личностью и научной деятельностью ее отца – Беллендира Эдуарда Николаевича (1926-2010), крупного ученого, специалиста по внелегочному туберкулезу, лауреата Государственной премии. В 1989 г. ею защищена кандидатская диссертация «Разработка и оценка эффективности методов терапии микобактериоза легких». В том же году М. Э. Лозовская по представлению профессора О. И. Король была избрана на должность ассистента кафедры туберкулеза Ленинградского педиатрического медицинского института. Вся дальнейшая судьба Марины Эдуардовны связана с этим учреждением (ныне – Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет) и старейшей в стране кафедрой детского туберкулеза, которую возглавляет с 2006 г.

М. Э. Лозовская – ученица одного из наиболее авторитетных детских фтизиатров РФ – профессора Оксаны Ивановны Король. В 2003 г. М. Э. Лозовская обобщила свой многолетний научный труд и практический опыт, защитив докторскую диссертацию «Туберкулез у детей и подростков на санаторном этапе лечения».

Марина Эдуардовна – автор более 170 научных и методических работ, посвященных в основном вопросам детского и подросткового туберкулеза. Имеет

два патента на изобретения. Наиболее значимой работой является руководство «Туберкулез у детей и подростков» под редакцией О. И. Король и М. Э. Лозовской (2005 г.). М. Э. Лозовской в соавторстве с О. И. Король и Ф. П. Паком написан справочник «Фтизиатрия» с CD-диском, содержащим 100 рентгенограмм больных туберкулезом; она автор глав монографий, посвященных туберкулезу у детей, ряда методических рекомендаций для обучения студентов.

Под руководством М. Э. Лозовской защищено четыре кандидатских диссертации, она руководит работой аспирантов, подготовила большое число клинических ординаторов и интернов по специальности «Фтизиатрия». В 2013 г. М. Э. Лозовской присвоено ученое звание профессора по кафедре фтизиатрии.

Научные интересы Марины Эдуардовны направлены на актуальные вопросы выявления туберкулезной инфекции, диагностики в детской фтизиатрии, санаторной реабилитации детей и подростков с туберкулезной инфекцией, ведению сочетанной патологии, в том числе при туберкулезе и ВИЧ-инфекции, лечению и профилактике туберкулеза.

Кафедра фтизиатрии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» во главе с профессором М. Э. Лозовской пользуется заслуженным авторитетом среди профильных кафедр вузов всей страны, особенно по вопросам преподавания фтизиатрии на педиатрических факультетах. К 85-летию кафедры под редакцией М. Э. Лозовской выпущен сборник «Противотуберкулезная помощь детям: традиции и современность» (2015).

В настоящее время М. Э. Лозовская – главный внештатный детский специалист-фтизиатр Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, председатель Центральной диагностической комиссии по детскому туберкулезу при Городском противотуберкулезном диспансере, член аттестационной комиссии по фтизиатрии Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга, член экспертной группы инфекционного профиля Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа, член ученого совета ГБОУ ВПО «СПбГПМУ», входит в состав редакционного совета журнала «Педиатр», принимает активное участие в работе российских и международных конференций по проблемам туберкулеза, болезней органов дыхания. Ей присущи широкий научный кругозор, незаурядный интеллект в сочетании с трудолюбием, добросовестностью, скромностью и доброжелательностью, увлеченностью и преданностью делу. Марина Эдуардовна пользуется любовью и уважением коллег по кафедре и университету, практических врачей, учеников и пациентов.

Коллектив кафедры фтизиатрии, администрация и профессорско-преподавательский состав ФГБОУ ВО «СПбГПМУ», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, СПбГБУЗ «ГПТД», фтизиопедиатры города, ученики и пациенты поздравляют Марину Эдуардовну с юбилеем, желают доброго здоровья и успехов во всех делах и начинаниях.

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-2-65-65

ЮБИЛЕЙ ФАРИТА АХАТОВИЧА БАТЫРОВА



Фарит Ахатович Батыров – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, врач-фтизиатр высшей категории, организатор здравоохранения высшей категории, член президиума РОФ, член редколлегии научно-практического журнала «Туберкулез и болезни легких», президент Благотворительного фонда борьбы с туберкулезом, лауреат премии города Москвы в области здравоохранения 2005 г., отличник здравоохранения РФ.

Родился в деревне Каралачик Федоровского района Башкирской АССР 25 февраля 1942 г. После окончания средней школы в 1959 г. поступил на лечебный факультет Башкирского государственного медицинского института, который закончил в 1965 г. Трудовой путь Фарит Ахатович начал в 1965 г. и отдал более 50 лет жизни профессии врача-фтизиатра. После прохождения первичной специализации по фтизиатрии в 1966 г. был назначен главным врачом противотуберкулезного диспансера г. Туймазы Башкирской АССР.

С 1968 по 1970 г. прошел профессиональную подготовку в клинической ординатуре и аспирантуре в Центральном НИИ туберкулеза Минздрава СССР. С 1970 по 1978 г. возглавлял организационно-методический отдел Башкирского республиканского противотуберкулезного диспансера и с 1978 по 1980 г. работал главным врачом Уфимского детского противотуберкулезного санатория. С 1981 по 1987 г. был главным врачом Московского НИИ туберкулеза Минздрава РСФСР. С 1987 г., более 26 лет, работал главным врачом городской клинической туберкулезной больницы № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы. За все время работы по профессии проявил себя талантливым и высококвалифицированным специалистом в области фтизиатрии и организации здравоохранения. Практически все годы трудовой деятельности занимался научными исследованиями в области фтизиатрии и организации здравоохранения. Параллельно занимался научно-педа-

гогической деятельностью на кафедре фтизиатрии РГМУ им. Н. И. Пирогова и на кафедре фтизиатрии РМАПО.

Его научно-практическая деятельность всегда посвящалась самым актуальным темам практической фтизиатрии. Им впервые во фтизиатрии изучена организация эффективного лечения больных туберкулезом лиц БОМЖ, научная работа завершилась в 1995 г. защитой кандидатской диссертации «Эффективность стационарного лечения туберкулеза легких у лиц без определенного места жительства в условиях многопрофильной туберкулезной больницы». Также впервые во фтизиатрии им изучена проблема организации лечебно-диагностической помощи больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы. По итогам данной работы в 2006 г. защищена докторская диссертация «Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы». Под руководством Ф. А. Батырова защищены 7 кандидатских и 3 докторских диссертации по актуальным темам фтизиатрии и организации здравоохранения.

Им опубликованы более 250 научно-практических работ в различных изданиях, в том числе практические рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, методическое письмо МЗ РФ по организации выявления и лечения больных туберкулезом лиц БОМЖ, монография «Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний» и др.

Заслуги в области организации здравоохранения и фтизиатрии оценены государственными и ведомственными наградами.

Редакция журнала «Туберкулез и болезни легких» от всей души поздравляет Фарита Ахатовича Батырова с 75-летием и желает благополучия, крепкого здоровья и долгих лет жизни.

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-2-66-66

ЮРИЙ ПЕТРОВИЧ ЧУГАЕВ
(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

YURY P. CHUGAEV
(CELEBRATING HIS 80TH ANNIVERSARY)



В марте 2017 г. исполняется 80 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному работнику Высшей школы РФ Юрию Петровичу Чугаеву – профессору кафедры фтизиатрии и пульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главному научному сотруднику Уральского

научно-исследовательского института фтизиопульмонологии. В юбилейный год Юрий Петрович отмечает и 55-летие врачебной и научно-педагогической деятельности, начавшейся сразу после окончания педиатрического факультета Свердловского государственного медицинского института и клинической ординатуры. Юрий Петрович Чугаев, в те годы молодой врач, аспирант, обладая с детства духом первооткрывателя и невероятной трудоспособностью, еще со студенческой скамьи проявляя огромный интерес к медицинской науке, всего через четыре года после окончания института защитил кандидатскую диссертацию. В стенах родной alma mater Ю. П. Чугаев прошел путь от помощника декана и ассистента кафедры туберкулеза до заведующего кафедрой, декана педиатрического факультета, декана факультета усовершенствования врачей. Юрий Петрович явился инициатором открытия на кафедре курса повышения квалификации фтизиатров и пульмонологов.

Возглавив кафедру в 1981 г., Ю. П. Чугаев развивает научное направление в изучении проблем детского туберкулеза. В этот период закладываются основы формирования научной школы «Уральская фтизиопедиатрия». Оригинальный научный труд Юрия Петровича и его учителя, прославленного детского фтизиатра, профессора Любови Александровны Митинской, посвященный изучению проблемы туберкулеза у детей раннего возраста, позволил получить ряд важнейших новых знаний, что оказало значительное влияние на организацию медицинской помощи детям этого крайне уязвимого к туберкулезной инфекции возраста. Защитив в 1987 г. докторскую диссертацию, Ю. П. Чугаев со своими учениками продолжает изучать актуальные вопросы детского туберкулеза – эффективность вакцинопрофилактики, поиск новых возможностей в химиопрофилактике, диагностике и лечении туберкулеза, изу-

чение особенностей течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Исследования Ю. П. Чугаева всегда отличает междисциплинарный подход к научному поиску. Юрий Петрович является примером высококвалифицированного специалиста, владеющего обширными знаниями по смежным медицинским дисциплинам, при этом всегда подчеркивающего, что на формирование его как личности и профессионала оказали значительное влияние его учителя: Л. В. Озерова, Л. А. Митинская, М. Л. Шулуток. В библиотеке юбиляра хранятся книги его учителей, которые не потеряли актуальности по сей день.

Активно пропагандируя важность вакцинации БЦЖ в профилактике туберкулеза у детей, Ю. П. Чугаев совместно с ведущими детскими фтизиатрами страны научно обосновал сокращение перечня противопоказаний для вакцинации, что позволило в 80-е годы XX в. значительно снизить заболеваемость туберкулезом среди детей раннего возраста. С 1995 по 1997 г. Юрий Петрович Чугаев был председателем Общества фтизиатров стран СНГ.

В сотрудничестве с фтизиатрами противотуберкулезного диспансера г. Свердловска Юрий Петрович разработал технологии диагностики и лечения туберкулеза у детей, внедрение которых позволило практически ликвидировать летальность при остропротекающих формах туберкулеза. Результаты глобального исследования особенностей течения туберкулезной инфекции у детей раннего возраста, проведенного Ю. П. Чугаевым, воплотились более чем в 60 научных публикациях, что сделало научную школу уральских фтизиопедиатров широко известной в Советском Союзе. Кафедра фтизиатрии и пульмонологии Уральского государственного медицинского университета под его руководством заслужила высокую оценку своей деятельности и в 2011 г. получила статус «золотой кафедры России».

Ю. П. Чугаев является автором более 200 научных публикаций, соавтором монографий и учебников, федеральных клинических рекомендаций.

Обладая несомненным даром педагога, Ю. П. Чугаев подготовил много высококвалифицированных врачей-фтизиатров, среди них 9 кандидатов и 3 доктора медицинских наук. Каждый уральский фтизиатр может с гордостью назвать себя учеником профессора Юрия Петровича Чугаева, мудрого, терпеливого наставника, щедро делящегося своим огромным научным и жизненным опытом. Юрий Петрович не мыслит себя вне фтизиатрии, вне науки и педагогики, без каждодневной помощи больным детям, это ученый и врач, встреча с которым на жизненном и профессиональном пути является подарком судьбы!

Сердечно поздравляем Юрия Петровича с юбилеем и желаем крепкого здоровья, благополучия, долгих лет жизни и творческих успехов!

Коллективы кафедр фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «УГМУ» и ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, коллеги, ученики и друзья.

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-2-67-67

**ЭРДНИ АББЯЕВИЧ ШОГДЖИЕВ
(60 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)****ERDNI A. SHOGDZHIEV
(CELEBRATING HIS 60TH ANNIVERSARY)**

13 января 2017 г. Эрдни Аббяевичу Шогджиеву исполнилось 60 лет. Вся его трудовая деятельность связана со здравоохранением Республики Калмыкия.

В 1980 г. молодой специалист, недавно закончивший Волгоградский медицинский институт, вернулся на свою малую родину в Яшкульский район, чтобы работать в Центральной районной больнице в должности врача-отоларинголога. Преданность делу, целеустремленность и организаторские способности Э. А. Шогджиева были замечены, через 2 года он был назначен заместителем главного врача этой больницы. С 1995 г. после клинической ординатуры во Втором Московском медицинском институте им. Н. И. Пирогова он начал работать во фтизиатрической службе, сначала в должности руководителя противотуберкулезного санатория «Лола», а затем главного врача Республиканского противотуберкулезного диспансера. За короткое время Эрдни Аббяевич сумел сплотить коллектив, создав профессиональную команду единомышленников фтизиатров, и провести организационные мероприятия, способствовавшие стабилизации, а затем и улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу в республике.

Успехи Эрдни Аббяевича в организации противотуберкулезной службы республики стали стартовой площадкой для его политической деятельности. Способность Э. А. Шогджиева за короткое время правильно выполнить необходимые для республики задачи высоко оценивалась избирателями. В 2009 г. Э. А. Шогджиев стал депутатом Элистинского городского собрания четвертого созыва, а в 2010 г. распоряжением главы Республики Калмыкия назначен министром здравоохранения и социального развития

республики. В 2011 г. Э. А. Шогджиев избран мэром г. Элисты.

С января 2016 г. вернулся к работе во фтизиатрической службе в должности главного врача Республиканского противотуберкулезного диспансера. За истекший год он сумел значительно улучшить материально-техническое оснащение вверенного ему учреждения: закончен капитальный ремонт основного здания, детско-подросткового отделения, открыто хирургическое отделение, приобретено новое диагностическое и лабораторное оборудование. Много сил уделялось подготовке кадров: проведены научно-практические конференции «Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в ЮФО и СКФО за 2015 г.», «Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезной инфекции у детей, подростков и взрослого населения» с участием главного детского фтизиатра Минздрава России, главного внештатного детского фтизиатра и главного фтизиатра ЮФО, руководителей противотуберкулезных учреждений ЮФО и СКФО, главных врачей и врачей-специалистов медицинских организаций республики, оказывающих первичную медико-санитарную помощь населению.

Э. А. Шогджиев придерживается профилактической направленности противотуберкулезной работы с населением. С учетом особой актуальности для территории санитарно-просветительской работы для районных и участковых педиатров, а также педиатров школьно-дошкольных учреждений, занимающихся ранним выявлением туберкулеза у детей и подростков г. Элисты, фтизиатров медицинских организаций республики по инициативе Эрдни Аббяевича разработан и проведен республиканский семинар «Раннее выявление туберкулеза у детей и подростков. Массовая иммунодиагностика».

Эрдни Аббяевич – заслуженный врач Республики Калмыкия, отличник здравоохранения Российской Федерации, человек, преданный своему делу, хороший руководитель, за плечами которого богатый жизненный, врачебный и политический опыт.

Коллектив Республиканского противотуберкулезного диспансера, друзья и коллеги из Южного, Северо-Кавказского и Центрального федеральных округов, Российское общество фтизиатров поздравляют Эрдни Аббяевича с юбилеем и желают здоровья, счастья и новых профессиональных успехов.

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

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

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

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

**Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 95, № 2, 2017**

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

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИ фтизиопульмонологии.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 — для индивидуальных подписчиков;

71461 — для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева
Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло
E-mail: TBL2015@yandex.ru

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

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

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова
E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная вёрстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 95, no. 2, 2017**

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

Phthisiopulmonology Research Institute,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILIEVA

Executive Secretary

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

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

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

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

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

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,
E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. A. Perunova
E-mail: Perunova@fiot.ru

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ. НИ ОДНА ЧАСТЬ ЭТОГО ИЗДАНИЯ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ЗАНЕСЕНА В ПАМЯТЬ КОМПЬЮТЕРА ЛИБО ВОСПРОИЗВЕДЕНА ЛЮБЫМ СПОСОБОМ БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПИСЬМЕННОГО РАЗРЕШЕНИЯ ИЗДАТЕЛЯ.

ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THE CONTENT OF THIS JOURNAL MAY BE DOWNLOADED AND REPRODUCED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, EXCEPT WITH THE PRIOR WRITTEN PERMISSION OF THE PUBLISHER.

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал
«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких» (2003 г. – 06.2009 г.)

с 07.2009 г. журнал выходит под названием «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

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

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: info@tibl-journal.com www.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