

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 94

4
2016

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

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

ЛОВАЧЕВА 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

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

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

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

ФАРМЕР Пол
профессор, Гарвардский университет,
Бостон, США

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович
д.м.н., профессор, директор 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 Давидовна
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

ОБЗОРЫ

Можокина Г. Н., Казаков А. В., Елистратова Н. А., Попов С. А.

Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Цыбикова Э. Б., Зубова Н. А.

Оценка эффективности массовых периодических осмотров, направленных на выявление туберкулеза. 13

Стогова Н. А., Чупис О. Н., Алимова О. С.

Эпидемиологические и медико-социальные аспекты заболевания туберкулезом студентов высших учебных заведений. 20

Антушева Е. В., Тарасова И. В., Елисеев П. И., Марьяндышев А. О.

Использование метода MIRU-VNTR для проведения молекулярно-эпидемиологических исследований туберкулеза 26

Бурдули Н. М., Габуева А. А.

Коррекция миелопероксидазной активности лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови 31

Белостоцкий А. В., Касаева Т. Ч., Казенный Б. Я., Кирьянова Е. В.

Оценка эффективности применения организационной формы «дневной стационар» в комплексе противотуберкулезных мероприятий в Орловской области 36

Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андриевская И. Ю., Киселева Е. А., Черноусова Л. Н.

Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий. 43

Линге И. А., Дятлов А. В., Кондратьева Е. В., Ант А. С., Кондратьева Т. К.При экспериментальной инфекции, вызванной *Mycobacterium avium*, образование скоплений В-лимфоцитов в легочной ткани – фактор патогенеза 51

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Бердников Р. Б., Гринберг Л. М., Евсеев А. Ю., Камаев Е. Ю., Кравченко М. А.

Летальный случай генерализованного микобактериоза у больного с терминальной стадией ВИЧ-инфекции. 57

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 94

4
2016

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

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

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 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 Phthysiology, 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 Phthysiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

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

CONTENTS

REVIEWS

- Mozhokina G. N., Kazakov A. V., Elistratova N. A., Popov S. A.**
 Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients6

ORIGINAL ARTICLES

- Tsybikova E. B., Zubova N. A.**
 Efficiency evaluation of regular mass screening aimed at tuberculosis detection ... 13
- Stogova N. A., Chupis O. N., Alimova O. S.**
 Epidemiological and medical social aspects of tuberculosis incidence among university students..... 20
- Antusheva E. V., Tarasova I. V., Eliseev P. I., Mariandyshv A. O.**
 MIRU-VNTR technique for molecular epidemiological studies of tuberculosis ... 26
- Burduli N. M., Gabueva A. A.**
 Management of myeloperoxidase activity of leukocytes in those suffering from community acquired pneumonia with the help of low-intesive lazer radiation of blood 31
- Belostotskiy A. V., Kasaeva T. Ch., Kazenny B. Ya., Kirianova E. V.**
 Efficiency evaluation of treatment in day hospital as one of tuberculosis control activities in Orel Region..... 36
- Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Smirnova T. G., Andrievskaya I. Yu., Kiseleva E. A., Chernousova L. N.**
 Drug susceptibility of low growing non-tuberculous mycobacteria 43
- Linge I. A., Dyatlov A. V., Kondratieva E. V., Apt A. S., Kondratieva T. K.**
 B-lymphocyte aggregation in the lung tissue is a pathogenic factor in experimental infection caused by *Mycobacterium avium*..... 51

CLINICAL CASE

- Berdnikov R. B., Grinberg L. M., Evseev A. Yu., Kamaev E. Yu., Kravchenko M. A.**
 The lethal case of generalized mycobacteriosis in the patient at the terminal stage of HIV-infection 57

СПАРФЛО®

СПАРФЛОКСАЦИН

Антибактериальное средство
группы фторхинолонов III поколения



Включен в
Методические рекомендации
по совершенствованию
диагностики и лечения
туберкулеза органов
дыхания: II-й и IV-й режимы
химиотерапии
(Приказ № 951
Минздрава России
от 29.12.2014)

Включен в проект
ЖНВЛП
с 2012 года



УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ

- Длительный период полувыведения (16–30 часов) – возможность приема 1 раз в сутки¹
- Крайне медленное развитие резистентности к спарфлоксацину, перекрестная резистентность к другим противомикробным препаратам не выявлена¹
- Отсутствие взаимодействий с СУРЗА4 – возможность комбинации с антиретровирусными средствами для лечения ко-инфекции: ВИЧ/туберкулёз²
- Высокое качество и доступная стоимость

¹ Информация из инструкции по медицинскому применению препарата Спарфло®

² Global overview of new anti-TB compounds.

Proceedings of the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemotherapy; 2007

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Др. Редди'с Лабораторис»:
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783-29-01
www.drreddys.ru

ФЕРМЕНТЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ПЕРСОНИФИКАЦИЯ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Г. Н. МОЖОКИНА, А. В. КАЗАКОВ, Н. А. ЕЛИСТРАТОВА, С. А. ПОПОВ

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Проанализированы данные литературы об особенностях метаболизма противотуберкулезных препаратов в зависимости от полиморфизма генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации, в частности изоферментов цитохрома P-450 и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы), в возникновении нежелательных реакций, в первую очередь гепатотоксических. Обсуждена возможность фармакогенетических исследований с оценкой генетической обусловленности возникновения побочных реакций на химиопрепараты для персонализированного подхода к эффективному и безопасному лечению больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные препараты, персонализированный подход к лечению, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, типы ацетилирования, фармакогенетика, полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

BIOTRANSFORMATION ENZYMES FOR XENOBIOTICS AND PERSONALIZATION OF TREATMENT REGIMENS FOR TUBERCULOSIS PATIENTS

G. N. MOZHOKINA, A. V. KAZAKOV, N. A. ELISTRATOVA, S. A. POPOV

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

The article presents the analysis of the literature on specific metabolism of anti-tuberculosis drugs depending on polymorphism of genes controlling synthesis and action of biotransformation enzymes, in particular cytochrome P-450 isozymes and enzymes of the II phase of biotransformation (N-acetyltransferase, glutathione S-transferase) respective adverse reactions development, first of all hepatotoxic ones. The possibility of pharmacogenetic studies with the evaluation of genetic predisposition to developing adverse reactions to medications has been discussed in respect of personalized approach to effective and safe treatment of tuberculosis patients.

Key words: tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, personalized approach to treatment, enzymes for xenobiotics biotransformation, acetylation types, pharmacogenetics, genetic polymorphism of xenobiotics biotransformation enzymes.

На необходимость использования принципов персонализированной медицины во фтизиатрии одним из первых обратил внимание академик РАМН М. И. Перельман. Безопасность и эффективность лекарственных средств в процессе лечения больных во многом зависят от биологических особенностей каждого человека. Выявление этих особенностей посредством геномных и молекулярных исследований позволяет определить оптимальную комбинацию лекарственных препаратов и уточнить рациональные дозы [8].

Технологии персонализации применения лекарственных средств на основе изучения индивидуальных особенностей пациентов были разработаны еще в XX в., но только сейчас они становятся более или менее доступными для практического здравоохранения [11, 28]. Ранее для обеспечения индивидуализированного подхода к назначению противотуберкулезных препаратов (ПТП) опирались на особенности их фармакокинетики и взаимодействия [9]. По фармакокинетическим параметрам выделены два основных фенотипа – быстрые и медленные ацетиляторы. Разработанные с учетом интенсивности ацетилирования изониазида индивидуализированные режимы лечения учитывали комбинацию препаратов, их суточные дозы, время и кратность введения. Строгое соблюдение режи-

ма обеспечивало эффективность лечения и препятствовало развитию вторичной лекарственной устойчивости возбудителя, а также способствовало профилактике нежелательных реакций.

Частые побочные реакции на ПТП и в современных условиях являются одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных туберкулезом. Наиболее распространены поражения печени, которая является центральным органом для биотрансформации и выведения большинства ксенобиотиков [2, 10]. Нередко при возникновении гепатотоксических реакций лечение прерывается до их устранения с применением препаратов патогенетической терапии. При этом пациент не получает полноценного противотуберкулезного лечения, что способствует увеличению риска развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

В связи с достижениями молекулярной медицины, прежде всего молекулярной генетики, появились инновационные технологии, благодаря которым стало возможным фармакогенетическое тестирование – выявление полиморфизмов генов, кодирующих ферменты, ответственные за фармакокинетику и фармакодинамику ПТП. Одно из направлений использования результатов фармакогенетических исследований – формирование

групп риска развития нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты.

Метаболизм изониазида

Основным путем метаболизма изониазида (и других гидразиновых производных) является ацетилирование, которое происходит при участии фермента N-ацетилтрансферазы 2-го типа (NAT2). В результате N-ацетилирования образуется малотоксичный метаболит ацетилизониазид, который под действием того же фермента превращается в ацетилгидразин, а затем в нетоксичный диацетилгидразин. При недостаточной активности фермента NAT2 либо его относительной недостаточности из-за избытка изониазида препарат подвергается гидролизу под действием фермента амидазы с образованием токсичного гидразина, который так же под воздействием NAT2 должен подвергаться ацетилированию с образованием ацетилгидразина [36, 37]. Соотношение количества метаболитов гидразина и ацетилгидразина напрямую зависит от соотношения активности ферментов NAT2 и амидазы [6]. До настоящего времени не выделен конкретный ген, кодирующий активность амидазы [3]. Таким образом, у медленных ацетиляторов фермент NAT2 ацетилюет медленнее не только изониазид, но и ацетилгидразин в нетоксичный диацетилгидразин [13, 20], что приводит к накоплению у таких пациентов токсичных метаболитов. Фармакокинетические исследования показали, что концентрация гидразина в сыворотке крови была значительно выше у медленных ацетиляторов, чем у быстрых. Это подтверждает тот факт, что у медленных ацетиляторов замедлено не только ацетилирование изониазида, но и ацетилирование гидразина до ацетилгидразина, не наблюдаемое у быстрых ацетиляторов [14, 29].

Однако метаболизм ацетилгидразина возможен путем окисления с помощью изоформы цитохрома P450 – CYP2E1 до токсичных промежуточных продуктов (ацетилдиазен, ион ацетилония, кетен) [27]. Реакция окисления ацетилгидразина при высокой активности CYP2E1 приводит к ковалентному связыванию этих вторичных метаболитов с внутриклеточными белками, что ведет к нарушению ионных градиентов и снижению уровня АТФ с последующим лизисом клеток [35]. Активность фермента CYP2E1 определяется полиморфизмом гена CYP2E1, отвечающего за изменение экспрессии и активности данного белка.

Влияние рифампицина на метаболизм изониазида

Рифампицин является индуктором экспрессии ряда ферментов, осуществляющих реакцию окисления целого ряда лекарственных средств в микросомах гепатоцитов (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19,

CYP3A4) [4]. В результате проявления активности ферментов метаболизм лекарственных средств – субстратов соответствующих ферментов – ускоряется, а фармакологическая активность, как правило, снижается. Рифампицин обладает свойствами самоиндукции, то есть ускоряет собственную биотрансформацию, в результате чего системный клиренс после повторного приема значительно возрастает. Индукция синтеза ферментов рифампицином развивается быстро, через 2-4 дня приема, и наиболее выражена через 6-10 дней. Интенсивность экспрессии ферментов метаболизма у различных индивидуумов варьирует. Кроме цитохромов, на метаболизм рифампицина влияет состав трансмембранных транспортных белков. Так, выявленный полиморфизм гена *SLCOB1B1* отвечает за метаболизм рифампицина, его биодоступность и время системной экспозиции. Определение характера генетического полиморфизма, по мнению авторов, позволит провести коррекцию дозировок препарата для эффективного и безопасного режима лечения [24, 33].

При изучении фармакокинетики рифампицина установлено, что ее вариабельность ассоциирована с фенотипом ацетилирования. Высокая и стабильная концентрация в сыворотке крови характерна для медленных ацетиляторов, более низкая концентрация – для быстрых ацетиляторов и самая низкая – для медленных, но с резко ускоренной экскрецией. Выявлено, что вариабельность концентрации рифампицина объясняется различной скоростью его экскреции при разных типах ацетилирования [9].

Фенотипы и генотипы ацетилирования

По активности фермента NAT2 выделяют 2 фенотипа – быстрого и медленного ацетилирования. Использование молекулярно-генетических методов исследования гена, кодирующего активность NAT2, позволило установить, что гомозиготные носители аллелей *4, *12 являются быстрыми ацетиляторами; носители аллелей *5a, *5b, *5c, *6, *7 – медленными ацетиляторами; в гетерозиготном состоянии быстрые ацетиляторы являются доминирующими. В исследовании Ж. Мугайхана [7] показано, что генотипам NAT2*4/NAT2*4, NAT2*4/NAT2*7 в 100% случаев соответствует фенотип быстрого ацетилирования, а генотипам NAT2*5/NAT2*5, NAT2*5/NAT2*7 и NAT2*6/NAT2*6 – фенотип медленного ацетилирования. Генотипы NAT2*4/NAT2*5, NAT2*4/NAT2*6, NAT2*5/NAT2*6 распределены между фенотипами быстрого и медленного ацетилирования в соотношениях 8 : 2, 3 : 7 и 6 : 4 соответственно. С. И. Макаровой [6] проведено сопоставление генотипа NAT2 и фенотипа ацетилирования. Наиболее вариабельным (минимальный и максимальный процент ацетилирования отличался в 13,8 раза) фенотип ацетилирования был у пациентов с генотипом, со-

четающим в себе гомозиготу по мутантному аллелю *NAT2(C481T)(10)* и гомозиготу по аллелю дикого типа *NAT2(G590A)(11)*. Генотипы, в составе которых имеются аллели дикого типа, ассоциированы в основном с фенотипом быстрого ацетилятора, а гомозиготы по мутантным аллелям – с фенотипом медленного ацетилятора.

Основной причиной изменений активности *N*-ацетилтрансферазы являются единичные точечные мутации в структурной области гена *NAT2*. Самыми распространенными мутациями гена *NAT2* являются две: S1 – в первичной последовательности гена *NAT2* присутствует тимин вместо цитозина в 481-й позиции, встречается в кластере аллелей *NAT2*5* (*NAT2*5A*, *NAT2*5B* и *NAT2*5C*); S2 – аденин в 590-й позиции вместо гуанина, в синтезируемом белке аминокислота аргинин заменяется глицином, встречается в кластере аллелей *NAT2*6* (*NAT2*6A* и *NAT2*6B*) [5].

Полиморфизм генов биотрансформации и гепатотоксичность

Активно изучается роль генов, контролирующей синтез и работу ферментов биотрансформации ПТП, в частности изоферментов цитохрома P-450 [15] и ферментов II фазы биотрансформации (*N*-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы), в возникновении нежелательных реакций при химиотерапии туберкулеза, в первую очередь гепатотоксических. В исследованиях, проведенных в азиатской популяции, выявлена ассоциация медленного фенотипа ацетилирования с повышенным риском развития гепатотоксичности [16, 23]. Этот вывод был подтвержден в ряде других исследований, проведенных в разных популяциях [12, 19, 30]. Однако в более ранних работах [22, 38] исследователи указывали на большую частоту гепатотоксических реакций у быстрых ацетиляторов либо на отсутствие связи между статусом ацетилирования и гепатотоксичностью [25, 31]. Причинами различий в полученных результатах и выводах, вероятно, служат используемые методы фенотипирования и генотипирования. В некоторых исследованиях фенотипы ацетилирования были установлены с помощью ферментативного метода, который может быть недостаточно точным [22, 31, 40]. В других случаях исследователи выбирали недостаточное количество олигонуклеотидных последовательностей [31, 38].

Тем не менее, согласно результатам метаанализа [39], в котором проанализированы 14 исследований, проведенных с 2000 по 2011 г., установлено, что частота развития гепатотоксических реакций при приеме изониазида была значительно выше у медленных ацетиляторов, чем у ацетиляторов быстрого или промежуточного типа, как в азиатских, так и в не азиатских популяциях. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что статус ацетилято-

ра может быть фактором риска для развития нежелательных побочных эффектов со стороны печени при приеме изониазида [34].

В большинстве отечественных исследований подтверждается вывод о связи генотипических и фенотипических особенностей с частотой развития побочных реакций при лечении больных туберкулезом. В исследовании Ж. Мутайхана [7] установлено, что чувствительными к токсическому воздействию комплекса ПТП оказались медленные ацетиляторы изониазида – носители аллелей *NAT2*5* и *NAT2*6*. У этих пациентов определяли более высокие уровни сывороточных активностей трансаминаз, даже если эти уровни находились в границах клинической нормы. По данным Д. С. Суханова [10], больные туберкулезом органов дыхания с *slow*-генотипом *NAT2* (медленным фенотипом *N*-ацетилирования) предрасположены к раннему (1-й мес. лечения) и более частому появлению гепатотоксических реакций на фоне основного курса химиотерапии, что позволяет выделить их в группу риска развития лекарственных поражений печени.

В исследовании С. И. Макаровой [6] показано, что медленные ацетиляторы, идентифицированные как на основании оценок генетического полиморфизма *NAT2*, так и оценок фармакокинетики изониазида, более подвержены гепатотоксичности в сравнении с быстрыми ацетиляторами. У медленных ацетиляторов раньше повышался уровень АЛТ крови и держался дольше, несмотря на лечебные мероприятия, особенно при ежедневном приеме препаратов, в сравнении с интермиттирующим. Автор делает выводы, что определение генотипов, ведущих к проявлению фенотипа медленного ацетилятора, может быть предложено в качестве предварительной оценки возможных нежелательных последствий лекарственной терапии с целью повышения безопасности лечения. Однако для корректировки лечения с целью повышения эффективности терапии лучше использовать фармакокинетические оценки.

В ряде исследований установлена связь между риском развития повреждения печени изониазидом и диким типом генотипа *CYP2E1* (аллель *CYP2E1*1A/CYP2E1*1A*) [18, 26, 38]. Так, у пациентов с гомозиготным диким генотипом *CYP2E1* c1/c1 риск развития гепатотоксичности выше, чем у лиц с мутантным аллелем c2 (*CYP2E1* c1/c2 или c2/c2) [17]. Однако в других исследованиях [12, 34] связь между гепатотоксическими реакциями и генотипом *1A/*1A при лечении больных туберкулезом не подтвердилась. В исследованиях А. В. Кудряшова и др. [3] обнаружена связь полиморфизма *CYP2E1* с увеличением активности АЛТ в сыворотке больных туберкулезом при лечении с интермиттирующим или ежедневным приемом препаратов по 1-му режиму. Наиболее выраженное токсическое действие ПТП наблюдалось у пациентов с гетерозиготным генотипом

CYP2E1*7632TA, причем даже при интермиттирующем приеме препаратов. При ежедневном приеме препаратов повышение активности АЛТ уже в 1-й мес. лечения наблюдалось у лиц, гетерозиготных по CYP2E1*7632TA, с генотипами 7632TA или -71GT, или 1C/1D в сочетании с аллелями дикого типа.

В условиях комплексной химиотерапии, особенно с применением рифампицина, риск развития нежелательных явлений значительно возрастает, особенно у больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями, что обусловлено особым статусом препарата для целого ряда изоферментов цитохрома P450 [4]. При совместном использовании изониазида с рифампицином повреждающее действие изониазида возрастает вчетверо. Сейчас ясно, что это пример взаимодействия ферментов первой и второй фаз метаболизма ксенобиотиков: NAT2 осуществляет процесс детоксификации метаболитов изониазида путем двухступенчатого его ацетилирования, а цитохром CYP3A4, индуцируемый рифампицином, – преобразование ацетилгидразина в токсичное производное. В случае фенотипа медленного ацетилятора при одновременном применении рифампицина и изониазида наблюдаются снижение эффективности детоксикации и усиление токсификации, что приводит к возрастанию риска повреждения печени у пациентов, принимающих изониазид [5].

Выведение токсичных метаболитов зависит от активности ферментов семейства глутатион-S-трансфераз (GST), катализирующих процесс связывания глутатиона с компонентами метаболитов, что приводит к образованию менее реактивных и более водорастворимых продуктов, которые легко выводятся из организма. На экспериментальных моделях поражения печени была установлена связь между гепатотоксичностью изониазида и снижением активности GST и с истощением глутатиона у животных [32].

У человека описаны восемь генов семейства растворимых GST, из которых наиболее изучены GSTM-, GSTT- и GSTP-гены. В первую очередь, предрасположенность к развитию гепатотоксичности, вызванной ксенобиотиками, связывают с наличием нулевых аллелей GSTT1*0 или GSTM1*0. В некоторых исследованиях повышенный риск гепатотоксичности при приеме ПТП наблюдался у пациентов, гомозиготных по GSTM1*0 [18, 21]. Однако в исследовании [21] повышенный риск развития гепатотоксичности, индуцированной ПТП, отмечался только у людей с GSTT1*0, а связи между GSTM1*0 генотипа и поражения печени не наблюдалось. Е. Ю. Брагина [1] установила связь повышения уровня АЛТ у больных туберкулезом легких с полиморфизмом гена GSTP1 (313A > G).

Таким образом, продукция и элиминация токсических метаболитов ПТП зависят от активности

нескольких ферментов, таких как NAT2, изоферменты цитохрома P450 и глутатион S-трансферазы (GST). Вариации генома в этих локусах модулируют активность соответствующих ферментов и влияют на риск гепатотоксичности [27].

Заключение

Сейчас не вызывает сомнений, что мутациями генов, которые определяют повышение или снижение количественного содержания фермента и/или его активности, обусловлены особенности распределения, биотрансформации и выведения препаратов [4].

Накопленные знания в области фармакогенетического тестирования дают возможность формировать группы риска по развитию токсических реакций на препараты и прогнозировать эффективность лечения больных туберкулезом. Так, в ряде исследований выявление пациентов с генотипами медленного ацетилирования позволило своевременно назначить им гепатопротекторы, что привело к улучшению переносимости химиотерапии. Однако следует отметить, что гепатотоксические реакции могут возникать у быстрых и очень быстрых ацетиляторов изониазида, особенно с сопутствующей патологией печени [9], что также требует применения гепатопротекторов. Однако в настоящее время назначение гепатопротекторов происходит больше эмпирически, поэтому важными задачами исследователей, изучающих гепатозащитные свойства препаратов, являются определение полиморфизма генов, ответственных за возникновение токсических реакций, и научно обоснованный выбор гепатопротектора. Выявление фармакогенетических особенностей пациентов и подбор соответствующих гепатопротекторов для профилактики и коррекции поражения печени позволят осуществить персонализированный подход к эффективному лечению больных туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брагина Е. Ю. Сравнительный анализ структуры наследственной компоненты подверженности к бронхиальной астме и туберкулезу по геном ферментов метаболизма ксенобиотиков: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2005.
2. Возненко А. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.
3. Кудряшов А. В., Вавилин В. А., Колпакова Т. А. и др. Связь полиморфизма CYP2E1 с повышением активности АЛТ при лечении больных туберкулезом легких // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 6. – С. 689-694.
4. Кукес В. Г., Сычев Д. А., Раменская Г. В. и др. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // Биомедицина. – 2007. – № 6. – С. 29-47.
5. Макарова С. И. Полиморфизм ариламинов N-ацетилтрансферазы и его связь с некоторыми распространенными заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2000.
6. Макарова С. И. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к atopическим заболеваниям и гепатотоксичности к противотуберкулезным препаратам: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2011.

7. Мутаихан Ж. Переносимость противотуберкулезных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом легких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007.
8. Перельман М. И., Богадельникова И. В. Стандарт и персональная медицина в диагностике и лечении больных // Туб. – 2013. – № 1. – С. 3-9.
9. Соколова Г. Б. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. в виде научного доклада. – М., 2000.
10. Суханов Д. С. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом легких и гепатопротективная терапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008.
11. Сычев Д. А., Сулейманов С. Ш., Кулес В. Г. Персонализированная медицина как путь к рациональному применению лекарственных средств: предпосылки, реалии, проблемы и перспективы для отечественной системы здравоохранения // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2010. – № 1. – С. 2-7.
12. Cho H. J., Koh W. J., Ryu Y. J. et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis // Tuberculosis. – 2007. – Vol. 87. – P. 551-556.
13. Ellard G. A., Gammon P. T. Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man // J. Pharmacokinet. Biopharmaceut. – 1976. – Vol. 4. – P. 83-113.
14. Fukino K., Sasaki Y., Hirai S. et al. Effects of NAT2, CYP2E1 and GST genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients // J. Toxicological Sci. – 2008. – Vol. 33. – P. 187-195.
15. Guengerich F. P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? // Drug. Metab. Rev. – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 159-197.
16. Huang Y. S., Chern H. D., Su W. J. et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 883-889.
17. Huang Y. S., Chern H. D., Su W. J. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis // Hepatology. – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 924-930.
18. Huang Y. S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury // Exp. Opin. Drug Metabolism & Toxicology. – 2007. – Vol. 3. – P. 1-8.
19. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49. – P. 1733-1738.
20. Lauterburg B. H., Smith C. V., Todd E. L. et al. Pharmacokinetics of the toxic hydrazine metabolites formed from isoniazid in humans // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1985. – Vol. 235. – P. 566-570.
21. Leiro V., Fernandez-Villar A., Valverde D. et al. Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasian population // Liver Internat. – 2008. – Vol. 28. – P. 835-839.
22. Mitchell J. R., Thorgeisson U. P., Black M. et al. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydralazine metabolites // Clin. Pharmacology & Therapeutics. – 1975. – Vol. 18. – P. 70-79.
23. Ohno M., Yamaguchi I., Yamamoto I. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 2000. – Vol. 4. – P. 256-261.
24. Ramamoorthy A., Liu Y., Philips S. et al. Regulation of microRNA expression by rifampin in human hepatocytes // Drug Metab. Dispos. – 2013. – Vol. 41, № 10. – P. 1763-1768.
25. Roy B., Chowdhury A., Kundu S. et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 «null» mutation // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 16. – P. 1033-1037.
26. Roy B., Ghosh S. K., Sutraghar D. et al. Predisposition of antituberculosis drug induced hepatotoxicity by cytochrome P450 2E1 genotype and haplotype in pediatric patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 21. – P. 781-786.
27. Roy P. D., Majumder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 311-321.
28. Samani N. J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalised medicine? // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9725. – P. 1497-1498.
29. Sarma G. R., Immanuel C., Kailasam et al. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin // Am. Rev. Respir. Dis. – 1986. – Vol. 133. – P. 1072-1075.
30. Shimizu Y., Dobashi K., Mita Y. et al. DNA microarray genotyping of N-acetyltransferase 2 polymorphism using carbodiimide as the linker for assessment of isoniazid hepatotoxicity // Tuberculosis. – 2006. – Vol. 86, № 5. – P. 374-381.
31. Singh J., Arora A., Garg P. K. et al. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors // Postgraduate Med. J. – 1995. – Vol. 71. – P. 359-362.
32. Sodhi C. P., Rana S. V., Mehta S. K. et al. Study of oxidative stress in isoniazid-induced hepatic injury in young rats with and without protein-energy malnutrition // J. Biochem. Molec. Toxicology. – 1996. – Vol. 11. – P. 139-146.
33. Takahashi K., Tatsumi N., Fukami T. et al. Integrated analysis of rifampicin-induced microRNA and gene expression changes in human hepatotoxicity // Drug. Metab. Pharmacokinet. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 333-340.
34. Teixeira R. L., Morato R. G., Cabello P. H. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients // Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2011. – Vol. 106, № 6. – P. 716-724.
35. Teixeira R. L., Lopes M., Suffys Ph. et al. Tuberculosis Pharmacogenetics: State of The Art, Tuberculosis – Current Issues in Diagnosis and Management (2013).
36. Timbrell J. A., Wright J. M., Baillie T. A. Monoacetylhydrazine as a metabolite of isoniazid in man // Clin. Pharmacol. Therap. – 1977. – Vol. 22. – P. 602-608.
37. Timbrell J. A., Mitchell J. R., Snodgrass W. R. et al. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism *in vivo* // J. Pharmacol. Experim. Therapeutics. – 1980. – Vol. 213. – P. 364-369.
38. Vuilleumier N., Rossier M. F., Chiappe A. et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis // Europ. J. Clin. Pharmacology. – 2006. – Vol. 62. – P. 423-429.
39. Wang P. Y., Xie S. Y., Hao Q. et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 589-595.
40. Yamamoto T., Suou T., Hirayama C. Elevated serum aminotransferase induced by isoniazid in relation to isoniazid acetylator phenotype // Hepatology. – 1986. – Vol. 6. – P. 295-298.

REFERENCES

1. Bragina E.Yu. *Sravnitel'ny analiz struktury nasledstvennoy komponenty podverzhennosti k bronkhialnoy astme i tuberkulezu po genam fermentov metabolizma ksenobiotikov*. Diss. kand. biol. nauk. [Comparative analysis of genetic predisposition structure to asthma and tuberculosis as per enzyme genes of xenobiotics metabolism. Cand. Diss.]. Tomsk, 2005.
2. Voznenko A.A. *Lekarstvennoindutsirovannye porazheniya pecheni u bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya i puti ikh preodoleniya*. Diss. kand. med. nauk. [Drug-induced liver lesions in respiratory tuberculosis patients and ways of their management. Cand. Diss.]. Moscow, 2012, 24 p.
3. Kudryashov A.V., Vavilin V.A., Kolpakova T.A. et al. Relations of CYP2E1 polymorphism with increase of ALAT activity when treating pulmonary tuberculosis patients. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, 2011, vol. 151, no. 6, pp. 689-694. (In Russ.)
4. Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. et al. Pharmacogenetics of biotransformation and drug transporters system: from theory to practice. *Biomeditsina*, 2007, no. 6, pp. 29-47. (In Russ.)
5. Makarova S.I. *Polimorfizm arilamin N-atsetiltransferazy i ego svyaz s nekotorymi rasprostranennymi zabolevaniyami*. Diss. kand. biol. nauk. [Polymorphism of arylamin N-acetyltransferase and its relation with certain frequent diseases. Cand. Diss.]. Tomsk, 2000.
6. Makarova S.I. *Polimorfizm genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov v predispozitsionnosti k atopicheskim zabolevaniyam i gepatotoksichnosti k protivotuberkuleznym preparatam*. Diss. dokt. med. nauk. [Role of genetic polymorphism of xenobiotics biotransformation enzymes in predisposition to atopic diseases and hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis drugs. Doct. Diss.]. Ufa, 2011.
7. Mutaykhan J. *Perenosimost protivotuberkuleznykh preparatov i individualnye kharakteristiki ikh metabolizma u bolnykh tuberkulezom legkikh s latentno protekayuschimi khronicheskimi virusnymi gepatitami i zabolevaniyami pishch-*

- evaritelnogo trakta. Diss. kand. med. nauk.* [Tolerance of TB drugs and individual parameters of their metabolism in pulmonary tuberculosis patients with latent hepatitis viruses and digestive system disorders. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2007.
8. Perelman M.I., Bogadelnikova I.V. Standard and personalized medicine in diagnostics and treatment of patients. *Tub.*, 2013, no. 1, pp. 3-9. (In Russ.)
 9. Sokolova G.B. *Individualizirovannaya khimioterapiya tuberkuleza legkikh (eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie). Diss. dokt. med. nauk.* [Personalized chemotherapy of pulmonary tuberculosis (experimental clinical study). Doct. Diss.]. Moscow, 2000.
 10. Sukhanov D.S. *Lekarstvennyye porazheniya pecheni u bol'nykh tuberkulezom legkikh i gepatoprotektivnaya terapiya. Diss. kand. med. nauk.* [Drug-induced liver lesion in pulmonary tuberculosis patients and hepato-protective therapy. Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2008.
 11. Sychev D.A., Suleymanov S.Sh., Kukles V.G. Personalized medicine as a way to rational use of medications: background, reality, problems and perspectives of the Russian health care system. *Zdravookhraneniye Dalnego Vostoka*, 2010, no. 1, pp. 2-7. (In Russ.)
 12. Cho H.J., Koh W.J., Ryu Y.J. et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*, 2007, vol. 87, pp. 551-556.
 13. Ellard G.A., Gammon P.T. Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man. *J. Pharmacokinet. Biopharmaceut.*, 1976, vol. 4, pp. 83-113.
 14. Fukino K., Sasaki Y., Hirai S. et al. Effects of NAT2, CYP2E1 and GST genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients. *J. Toxicological Sci.*, 2008, vol. 33, pp. 187-195.
 15. Guengerich F.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? *Drug. Metab. Rev.*, 2004, vol. 36, no. 2, pp. 159-197.
 16. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 2002, vol. 35, pp. 883-889.
 17. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 2003, vol. 37, no. 4, pp. 924-930.
 18. Huang Y.S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury. *Exp. Opin. Drug Metabolism & Toxicology*, 2007, vol. 3, pp. 1-8.
 19. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, pp. 1733-1738.
 20. Lauterburg B.H., Smith C.V., Todd E.L. et al. Pharmacokinetics of the toxic hydrazine metabolites formed from isoniazid in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1985, vol. 235, pp. 566-570.
 21. Leiro V., Fernandez-Villar A., Valverde D. et al. Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasian population. *Liver Internat.*, 2008, vol. 28, pp. 835-839.
 22. Mitchell J.R., Thorpe U.P., Black M. et al. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydralazine metabolites. *Clin. Pharmacology & Therapeutics*, 1975, vol. 18, pp. 70-79.
 23. Ohno M., Yamaguchi I., Yamamoto I. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung Disease*, 2000, vol. 4, pp. 256-261.
 24. Ramamoorthy A., Liu Y., Philips S. et al. Regulation of microRNA expression by rifampin in human hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.*, 2013, vol. 41, no. 10, pp. 1763-1768.
 25. Roy B., Chowdhury A., Kundu S. et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 «null» mutation. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, vol. 16, pp. 1033-1037.
 26. Roy B., Ghosh S.K., Sutraghar D. et al. Predisposition of antituberculosis drug induced hepatotoxicity by cytochrome P450 2E1 genotype and haplotype in pediatric patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, vol. 21, pp. 781-786.
 27. Roy P.D., Majumder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics*, 2008, vol. 9, no. 3, pp. 311-321.
 28. Samani N.J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalised medicine? *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9725, pp. 1497-1498.
 29. Sarma G.R., Immanuel C., Kailasam et al. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, vol. 133, pp. 1072-1075.
 30. Shimizu Y., Dobashi K., Mita Y. et al. DNA microarray genotyping of N-acetyltransferase 2 polymorphism using carbodiimide as the linker for assessment of isoniazid hepatotoxicity. *Tuberculosis*, 2006, vol. 86, no. 5, pp. 374-381.
 31. Singh J., Arora A., Garg P.K. et al. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgraduate Med. J.*, 1995, vol. 71, pp. 359-362.
 32. Sodhi C.P., Rana S.V., Mehta S.K. et al. Study of oxidative stress in isoniazid-induced hepatic injury in young rats with and without protein-energy malnutrition. *J. Biochem. Molec. Toxicology*, 1996, vol. 11, pp. 139-146.
 33. Takahashi K., Tatsumi N., Fukami T. et al. Integrated analysis of rifampicin-induced microRNA and gene expression changes in human hepatocytes. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 333-340.
 34. Teixeira R.L., Morato R.G., Cabello P.H. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2011, vol. 106, no. 6, pp. 716-724.
 35. Teixeira R.L., Lopes M., Suffys Ph. et al. Tuberculosis Pharmacogenetics: State of The Art, Tuberculosis – Current Issues in Diagnosis and Management (2013).
 36. Timbrell J.A., Wright J.M., Baillie T.A. Monoacetylhydrazine as a metabolite of isoniazid in man. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1977, vol. 22, pp. 602-608.
 37. Timbrell J.A., Mitchell J.R., Snodgrass W.R. et al. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism *in vivo*. *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*, 1980, vol. 213, pp. 364-369.
 38. Vuilleumier N., Rossier M.F., Chiappe A. et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Europ. J. Clin. Pharmacology*, 2006, vol. 62, pp. 423-429.
 39. Wang P.Y., Xie S.Y., Hao Q. et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 589-595.
 40. Yamamoto T., Suou T., Hirayama C. Elevated serum aminotransferase induced by isoniazid in relation to isoniazid acetylator phenotype. *Hepatology*, 1986, vol. 6, pp. 295-298.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, 127994, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, заведующая отделом лабораторно-диагностических методов исследования. Тел./факс: 8 (495) 688-41-85; 8 (495) 681-59-88. E-mail: mojokina@mail.ru

Казаков Алексей Владимирович

кандидат медицинских наук, докторант. Тел.: 8 (495) 681-92-36.

Елистратова Наталья Александровна

старший научный сотрудник. Тел./факс: 8 (495) 688-41-85; 8 (495) 681-59-88.

Попов Сергей Александрович

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

Поступила 18.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

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

Galina N. Mozhokina

*Doctor of Medical Sciences,
Head of Laboratory Testing and Diagnostics Department.
Phone/Fax: +7 (495) 688-41-85; +7 (495) 681-59-88.
E-mail: mojokina@mail.ru*

Alexey V. Kazakov

*Candidate of Medical Sciences, Doctoral Student.
Phone: +7 (495) 681-92-36.*

Nataliya A. Elistratova

*Senior Researcher.
Phone/Fax: +7 (495) 688-41-85; +7 (495) 681-59-88.*

Sergey A. Popov

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

Submitted on 18.03.2016

© Э. Б. ЦЫБИКОВА, Н. А. ЗУБОВА, 2015

УДК 614.2:616-002.5

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-4-13-19

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАССОВЫХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Э. Б. ЦЫБИКОВА¹, Н. А. ЗУБОВА²¹ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва²ГКУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Республика Мордовия, г. Саранск

В России за последние 15 лет заболеваемость туберкулезом снизилась в 1,5 раза и составила в 2014 г. 59,5 на 100 тыс. населения. При этом за последние 5 лет доля населения, охваченного массовыми периодическими осмотрами, возросла в 1,1 раза и достигла в 2014 г. 67,7%. Доля выявленных больных туберкулезом за этот же период, напротив, снизилась в 1,3 раза и в 2014 г. составляла всего 0,044% от общего числа осмотренных лиц. Подобная ситуация свидетельствует о том, что использование скрининга на фоне ежегодно снижающейся заболеваемости туберкулезом является экономически неэффективным из-за многократно возрастающих затрат на выявление одного случая заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, скрининг, флюорография, выявление.

EFFICIENCY EVALUATION OF REGULAR MASS SCREENING AIMED AT TUBERCULOSIS DETECTION

E. B. TSYBIKOVA¹, N. A. ZUBOVA²¹Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia²Republican TB Dispensary, Mordovia Republic, Saransk, Russia

For the last 15 years the incidence of tuberculosis decreased 1.5 fold in Russia and in 2014 it made 59.5 per 100,000 population. And for the last 5 years the part of the population covered by regular mass screening increased by 1.1 fold and achieved 67.7% in 2014. On the contrary the number of tuberculosis patients detected during the same period decreased 1.3 fold and in 2014 it made 0.044% out of the total number of those screened. This situation provides evidence that given tuberculosis incidence decreasing every year, screening is ineffective from economic point of view since the costs of one TB case detection multiply increase.

Key words: tuberculosis, screening, fluorography, detection.

В России основным методом выявления туберкулеза у населения остаются массовые периодические осмотры, основанные на скрининге с использованием флюорографии и бактериологических методов [2-4]. Обследование осуществляется всеми лечебно-диагностическими организациями системы здравоохранения [2-4]. Вместе с тем в последние годы в России наблюдается ежегодное снижение заболеваемости туберкулезом, суммарные темпы которого с 2000 по 2014 г. составляли 34,4%, а ее значение в 2014 г. достигло 59,5 на 100 тыс. населения. В работах ряда авторов [1, 6-10] показано, что при снижении уровня распространения туберкулеза среди населения эффективность методов выявления, основанных на скрининге, снижается, а рост стоимости затрат на их проведение, напротив, многократно возрастает.

Цель исследования: оценка эффективности массовых периодических осмотров, направленных на выявление туберкулеза у населения России.

Материалы и методы

Использованы показатели, рассчитанные на основании данных, полученных из годовых отчетных форм Росстата № 8, 30 и 33. Для расчетов исполь-

зовали данные Росстата о численности населения. Для сравнительного анализа результатов наблюдений применяли точный метод Фишера для сравнения таблиц 2 × 2 в программе EPI INFO, Version 3 (EPO CDC, 1988).

Результаты исследования

В России для выявления туберкулеза проводят ежегодные массовые осмотры населения. С 2010 по 2014 г. доля населения, охваченного осмотрами, возросла в 1,1 раза и достигла в 2014 г. 67,7% (табл. 1). Суммарные темпы роста данного показателя за весь период наблюдения составили 7%.

Среди осмотренных лиц подавляющее большинство составляли взрослые лица (18 лет и старше), доля которых за последние годы почти не изменилась и в 2014 г. составляла 75,5% от общего числа осмотренных лиц. Суммарные темпы роста данного показателя за весь период наблюдения были низкими и составляли 2,7%. Доля детей в возрасте 0-17 лет за этот же период времени снизилась и в 2014 г. составляла 24,7% (в 2010 г. – 26,7%) от общего числа осмотренных лиц. Суммарные темпы снижения данного показателя за весь период наблюдения составили 7,5%.

Таблица 1. Доля населения, осмотренного на туберкулез, Россия, 2010-2014 гг., %

Table 1. The part of population screened for tuberculosis, Russia, 2010-2014, %

Наименование	Годы				
	2010	2011	2012	2013	2014
Население (абс.)	142 856 536	142 865 433	143 056 383	143 347 059	143 666 931
из них осмотрено на ТБ	90 526 779	92 106 833	94 086 275	94 344 878	97 306 521
доля лиц, осмотренных на ТБ, %	63,4	64,5	65,8	65,8	67,7

Примечание: здесь и далее ТБ – туберкулез.

Основным методом выявления туберкулеза среди населения России остается флюорография. В динамике за 2010-2014 гг. доля лиц, осмотренных с помощью метода флюорографии, ежегодно возрастала и в 2014 г. составляла 76% от общего числа осмотренных лиц (табл. 2). Суммарный темп роста данного показателя за весь вышеуказанный период времени составил 2,6%.

В России использование бактериологических методов для выявления туберкулеза у населения не получило широкого распространения. За последние 3 года доля лиц, осмотренных с помощью данных методов, была крайне низкой и в среднем за весь период не превышала 1,2% от общего числа осмотренных лиц (табл. 2).

Таким образом, в России за 2010-2014 гг. доля населения, охваченного периодическими осмотрами, возросла в 1,1 раза и достигла в 2014 г. 67,7%. Среди осмотренных лиц ежегодно возрастала доля тех из них, кто был осмотрен с использованием флюорографии, достигшая в 2014 г. 76% от их общего числа.

Несмотря на ежегодное возрастание охвата населения массовыми периодическими осмотрами, это не привело к росту числа выявленных больных туберкулезом. Напротив, имелась тенденция к их постоянному снижению, в 2014 г. их число составило 42 954 человека. Суммарные темпы снижения данного показателя за 2010-2014 гг. составили 18,8%.

Доля выявленных больных туберкулезом среди общего числа осмотренных лиц к 2014 г. снизилась

в 1,3 раза, достигнув 0,044% (табл. 3). Суммарные темпы снижения данного показателя за весь период наблюдения составили 24,1%.

Доля больных туберкулезом, выявленных методом флюорографии, также была крайне низкой, имела тенденцию к ежегодному снижению, достигнув в 2014 г. 0,052% от общего числа лиц, осмотренных с помощью данного метода (табл. 3). Суммарные темпы снижения данного показателя за весь период наблюдения составили 26,8%.

Доля больных туберкулезом, выявленных бактериологическими методами, также была низкой, находилась в интервале от 0,064 до 0,089%, со средним значением, равным 0,077% (табл. 3).

Таким образом, с 2010 по 2014 г. в России наблюдалось ежегодное возрастание доли населения, охваченного массовыми периодическими осмотрами, которые не привели к увеличению доли выявленных больных туберкулезом. Доля больных туберкулезом, выявленных методом флюорографии, также снижалась, суммарные темпы снижения за весь период наблюдения составили 24,1%. Использование бактериологических методов в качестве скрининга является нецелесообразным из-за низкого охвата населения данными методами и крайне малой доли выявленных больных туберкулезом.

Сравнение числа лиц, обследованных при периодических осмотрах, и выявленных больных туберкулезом показало, что в 2010 г. в 42 субъектах РФ, в которых доля осмотренных лиц была ниже, чем по России (< 74,1%), было выявлено достовер-

Таблица 2. Доля лиц, осмотренных с помощью метода флюорографии и бактериологических методов, Россия, 2010-2014 гг., %

Table 2. The part of those screened by fluorography and bacteriological techniques, Russia, 2010-2014, %

Наименование	Годы				
	2010	2011	2012	2013	2014
Осмотрено на ТБ, всего (абс. число), из них	90 526 779	92 106 833	94 086 275	94 344 878	97 306 521
– методом флюорографии	67 118 798	68 415 230	70 307 570	71 224 853	73 997 334
– бактериологическими методами	–	–	1 269 572	1 107 571	1 024 574
Доля* лиц, осмотренных методом флюорографии, %	74,1	74,3	74,7	75,5	76,0
Доля* лиц, осмотренных бактериологическими методами, %	–	–	1,3	1,2	1,1

Примечание: * – % от общего числа осмотренных лиц.

Таблица 3. Доля выявленных больных туберкулезом среди лиц, осмотренных на туберкулез, Россия, 2010-2014 гг., %

Table 3. The part of detected tuberculosis patients among those screened for tuberculosis, Russia, 2010-2014, %

Наименование	Годы				
	2010	2011	2012	2013	2014
Доля больных ТБ среди общего числа осмотренных лиц	0,058	0,054	0,051	0,047	0,044
Доля больных ТБ среди общего числа лиц, осмотренных методом флюорографии	0,071	0,066	0,061	0,056	0,052
Доля больных ТБ среди общего числа лиц, осмотренных бактериологическими методами	–	–	0,064	0,077	0,089

но больше больных туберкулезом по сравнению с 32 субъектами РФ, в которых доля осмотренных лиц была выше, чем по России ($> 74,1\%$) ($p = 0,03$), Odds ratio = 0,83 ($0,70 < OR < 0,99$) (табл. 4).

Сравнение числа лиц, обследованных при периодических осмотрах в 2014 г., и выявленных больных туберкулезом не обнаружило достоверных различий по числу выявленных больных туберкулезом между 32 субъектами РФ, в которых доля осмотренных лиц была выше, чем по России ($> 76\%$), и 49 субъектами РФ, в которых доля таких лиц была ниже ($p = 0,35$) (табл. 5).

Таким образом, результаты сравнительного анализа показали, что ежегодное увеличение доли населения, охваченного массовыми периодическими осмотрами на туберкулез, не приводит к увеличению доли выявленных больных даже в тех субъектах РФ, где охват периодическими осмотрами возрастает наиболее интенсивно.

В течение последних 5 лет, начиная с 2010 г., в России наблюдается ежегодный прирост величины соотношения между числом осмотренных лиц и впервые выявленными больными туберкулезом (табл. 6).

Если в 2010 г. для выявления одного больного туберкулезом требовалось осмотреть 1 710 здоровых лиц, то в 2014 г. их число возросло в 1,3 раза

и составило 2 265 лиц, то есть дополнительно потребовалось осмотреть 555 здоровых лиц (табл. 6). Такая же тенденция наблюдалась и среди больных туберкулезом, выявленных методом флюорографии. Если в 2010 г. для выявления одного больного туберкулезом требовалось осмотреть данным методом 1 407 здоровых лиц, то в 2014 г. их число возросло до 1 930 человек, или в 1,4 раза, то есть дополнительно потребовалось осмотреть 523 здоровых лица (табл. 6). Среди больных туберкулезом, выявленных бактериологическими методами, наблюдалась обратная тенденция, обусловленная ежегодным сокращением числа лиц, осмотренных с использованием данных методов. Если в 2012 г. для выявления одного больного туберкулезом требовалось осмотреть бактериологическими методами 1 558 здоровых лиц, то в 2014 г. их число сократилось до 1 128 человек, или в 1,4 раза, то есть число осмотренных лиц уменьшилось на 430 человек.

Таким образом, в России в 2010-2014 гг. сложилась негативная тенденция, в результате которой для выявления одного больного туберкулезом требовалось ежегодно осматривать все большее число здоровых лиц.

Среди впервые выявленных больных туберкулезом доля больных, выявленных при профилактических осмотрах, составляет около половины

Таблица 4. Сравнение субъектов РФ, в которых доля лиц, осмотренных на туберкулез, превышала и была ниже, чем по России, 2010 г.

Table 4. The comparison of Russian regions in which the part of those screened for tuberculosis was higher or lower than in Russia, 2010

Показатель	Осмотрено лиц	Выявлено больных ТБ*	OR	p
32 субъекта РФ, в которых доля осмотренных лиц была выше, чем по России ($> 74,1\%$)	35 685 661	25 694	0,70 < OR < 0,99 OR = 0,83	0,03
42 субъекта РФ, в которых доля осмотренных лиц была ниже, чем по России ($< 74,1\%$)	31 331 067	27 188		

Таблица 5. Сравнение числа субъектов РФ, в которых доля лиц, осмотренных на туберкулез, превышала и была ниже, чем по России, 2014 г.

Table 5. The comparison of Russian regions in which the part of those screened for tuberculosis was higher or lower than in Russia, 2014

Показатель	Осмотрено лиц	Выявлено больных ТБ*	p
32 субъекта РФ, в которых доля осмотренных лиц была выше, чем по России ($> 76\%$)	35 783 631	17 542	0,35
49 субъектов РФ, в которых доля осмотренных лиц была ниже, чем по России ($< 76\%$)	37 155 406	20 019	

Таблица 6. Соотношение числа лиц, осмотренных на туберкулез, и впервые выявленных больных туберкулезом, Россия, 2010-2014 гг., абс.**Table 6.** The ratio of those screened for tuberculosis and new tuberculosis cases, Russia, 2010-2014, abs. figures

Наименование	Годы				
	2010	2011	2012	2013	2014
Из числа лиц, осмотренных на ТБ					
Осмотрено чел., всего	90 526 779	92 106 833	94 086 275	94 355 878	97 306 521
Выявлено больных ТБ	52 928	50 173	47 859	44 260	42 954
Величина соотношения лиц, осмотренных на ТБ, и выявленных с ТБ	1 710	1 836	1 966	2 132	2 265
Из числа лиц, осмотренных на ТБ методом флюорографии					
Осмотрено методом флюорографии, всего	67 118 798	68 415 230	70 307 570	71 224 853	73 997 334
Выявлено больных ТБ	47 696	44 948	42 577	39 758	38 339
Величина соотношения лиц, осмотренных на ТБ методом флюорографии, и выявленных с ТБ	1 407	1 522	1 651	1 791	1 930
Из числа лиц, осмотренных на ТБ бактериологическими методами					
Осмотрено бактериологическими методами, всего	–	–	1 269 572	1 107 571	1 024 574
Выявлено больных ТБ	–	–	968	849	908
Величина соотношения лиц, осмотренных на ТБ бактериологическими методами, и выявленных с ТБ	–	–	1 312	1 305	1 128

Таблица 7. Доля больных туберкулезом, выявленных при периодических осмотрах, среди общего числа впервые выявленных больных туберкулезом, Россия, 2010-2014 гг., %**Table 7.** The part of tuberculosis patients detected during the preventive screening out of the total number of newly detected tuberculosis cases, Russia, 2010-2014, %

Наименование	2010	2011	2012	2013	2014
Доля больных ТБ, всего	48,2	48,1	49,1	48,9	49,4
Доля больных ТБ с МБТ+ от общего числа больных с МБТ+	2,8	2,4	2,4	2,2	2,4
Доля больных ТБ с МБТ+ (методом микроскопии мокроты) от общего числа больных с МБТ+ (микроскопией мокроты)	3,2	2,9	3,0	2,8	3,2

от их общего числа, что в среднем с 2010 по 2014 г. составляло 48,7% (табл. 7).

Доля больных туберкулезом с бактериовыделением (МБТ+), определяемым любыми методами, среди впервые выявленных больных туберкулезом с МБТ+ была крайне низкой и составляла в среднем за весь период наблюдения всего 2,4%. Доля больных туберкулезом с МБТ+, определяемым методом микроскопии мокроты, среди общего числа таких больных также была крайне низкой и составляла в среднем за весь период наблюдения всего 3,0% (табл. 7).

Таким образом, несмотря на то что среди впервые выявленных больных туберкулезом доля пациентов, выявленных при осмотрах, составляла около 50%, среди них подавляющее большинство составляли пациенты с ограниченными формами туберкулеза и без бактериовыделения (МБТ-).

Среди впервые выявленных больных туберкулезом доля пациентов, выявленных при обращении в лечебно-профилактические организации с клиническими проявлениями заболевания, составляла около 50% (табл. 8). Среди них подавляющее

большинство – больные туберкулезом с МБТ+, в том числе определяемым простой микроскопией мокроты. По данным авторов [5], основным источником туберкулезной инфекции являются пациенты, в мокроте которых микобактерии туберкулеза определяются методом простой микроскопии и на которых приходится до 90% всех случаев заражения туберкулезом.

Таким образом, наиболее опасными в эпидемиологическом плане являются больные туберкулезом, выявленные при обращении в лечебно-профилактические организации с клиническими проявлениями заболевания, среди которых доля пациентов с МБТ+ достигает 90% и более.

Исследование показало, что ежегодный рост доли населения, охваченного периодическими осмотрами на туберкулез в последние годы в России, не приводит к увеличению числа выявленных больных туберкулезом. Подобная тенденция обусловлена тем, что в России за последние 15 лет заболеваемость туберкулезом снизилась в 1,5 раза – с 90,7 в 2000 г. до 59,5 на 100 тыс. населения в 2014 г., при этом суммарные темпы снижения составили 34,4% (рис. 1).

Таблица 8. Доля больных туберкулезом, выявленных по обращаемости, среди общего числа впервые выявленных больных туберкулезом, Россия, 2010-2014 гг., %

Table 8. The part of tuberculosis patients detected by self-referral out of the total number of newly detected tuberculosis cases, Russia, 2010-2014, %

Наименование	2010	2011	2012	2013	2014
Доля больных ТБ, всего	51,8	51,9	50,9	51,1	50,6
Доля больных ТБ с МБТ+ от общего числа больных с МБТ+	97,2	97,6	97,6	97,8	97,6
Доля больных ТБ с МБТ+ (методом микроскопии мокроты) от общего числа больных с МБТ+ (микроскопией мокроты)	96,8	97,1	97,0	97,2	96,8

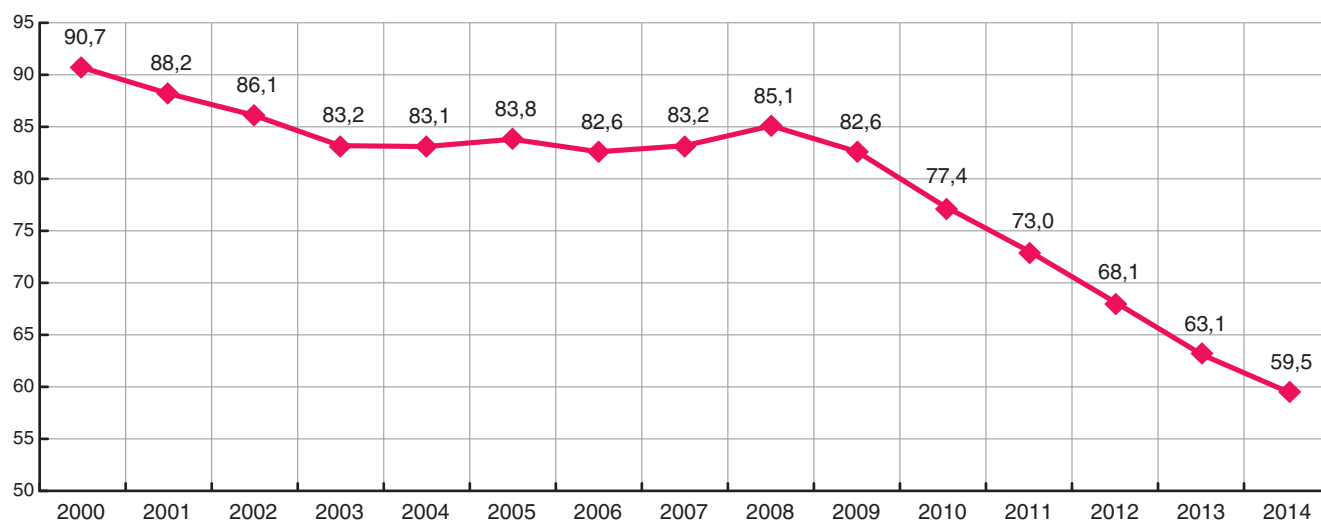
**Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом, Россия, 2000-2014 гг., показатель на 100 тыс. населения**

Fig. 1. Tuberculosis incidence, Russia, 2000-2014, per 100,000 pop.

На фоне ежегодно снижающейся заболеваемости туберкулезом для выявления одного больного туберкулезом требуется ежегодно осматривать все большее число здоровых лиц, что приводит к многократному возрастанию затрат на выявление одного больного. Возможно, это как-то компенсируется снижением затрат на лечение, так как подавляющее большинство этих больных имеют ограниченные формы туберкулеза с МБТ-.

Сегодня в России сложилась ситуация, когда в тех субъектах РФ, где уровень заболеваемости туберкулезом значительно снизился и составляет менее 40 на 100 тыс. населения, наблюдается самый высокий охват населения периодическими осмотрами, в результате которого для выявления одного больного туберкулезом осматривают от 2 141 до 5 681 здоровых лиц (рис. 2).

В тех же субъектах РФ, где имеет место высокий уровень заболеваемости туберкулезом (более 50 на 100 тыс. населения), охват населения периодическими осмотрами неуклонно снижается, достигая самых низких значений в тех из них, где наблюдается самый высокий уровень заболеваемости туберкулезом (100 и более на 100 тыс. населения), в которых для выявления одного больного туберкулезом осматривают менее 1 тыс. здоровых лиц (рис. 3).

Сложившаяся ситуация диктует необходимость внесения изменений в существующую стратегию выявления больных туберкулезом среди населе-

ния с использованием массовых периодических осмотров в связи со снижением их эффективности и многократного возрастания затрат на их проведение. Использование скрининга является оправданным только в тех субъектах РФ, где сохраняется высокий уровень заболеваемости туберкулезом, превышающий 50 на 100 тыс. населения. Сегодня в РФ насчитывается 53 субъекта РФ, в которых уровень заболеваемости находится в интервале от 50 до 169 на 100 тыс. населения. В тех же 28 субъектах РФ, где заболеваемость туберкулезом ежегодно снижается и ее уровень не превышает 50 на 100 тыс. населения, использование скрининга является оправданным только в целевых группах населения. В этих субъектах РФ основные усилия должны быть направлены на организацию мероприятий по выявлению больных туберкулезом из числа лиц, находившихся в непосредственном контакте с больными туберкулезом с МБТ+ [5, 6, 11].

Выводы

1. В России за 2010-2014 гг. доля населения, охваченного массовыми периодическими осмотрами, возросла в 1,1 раза и достигла в 2014 г. 67,7%.

2. Доля выявленных больных туберкулезом за этот же период времени, напротив, снизилась в 1,3 раза и в 2014 г. составляла всего 0,044% от общего числа осмотренных лиц.

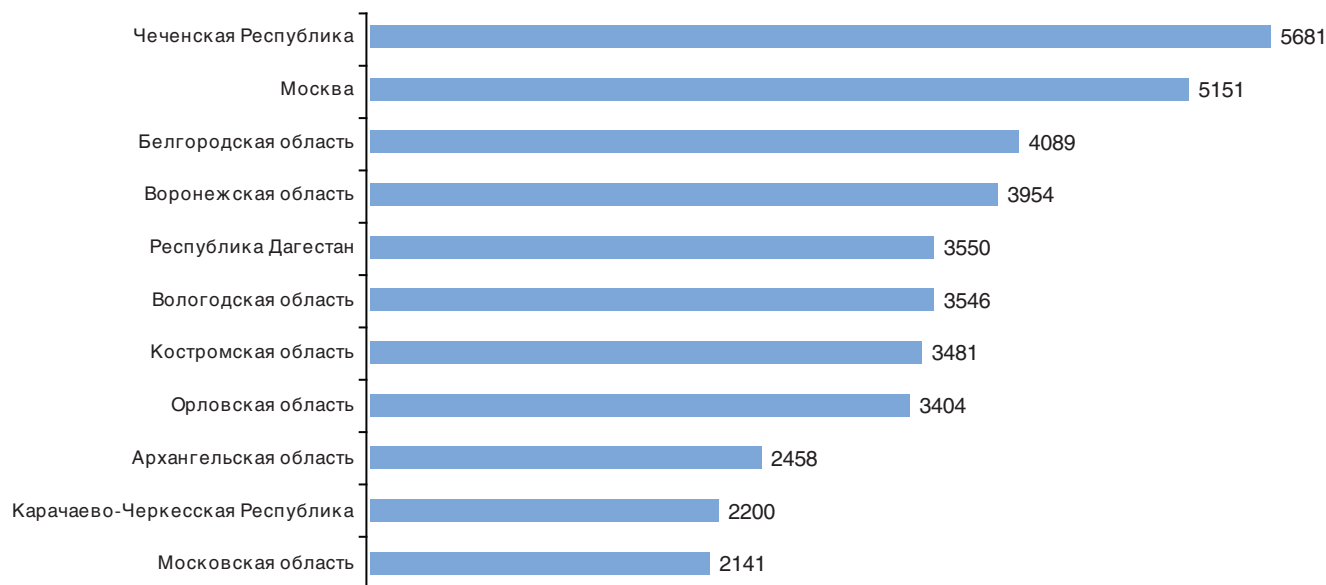


Рис. 2. Величина соотношения между лицами, осмотренными на туберкулез, и выявленными больными туберкулезом, 11 субъектов РФ (заболеваемость туберкулезом в диапазоне от 28 до 37 на 100 тыс. населения), 2014 г.

Fig. 2. The ratio of those screened for tuberculosis and detected tuberculosis cases, 11 Russian regions (tuberculosis incidence varies from 28 to 37 per 100,000 pop), 2014

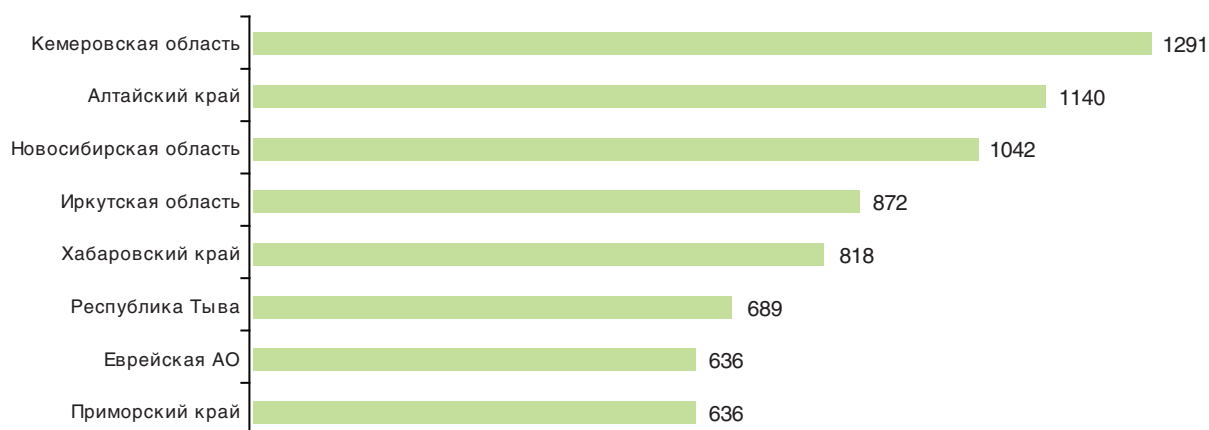


Рис. 3. Величина соотношения между лицами, осмотренными на туберкулез, и выявленными больными туберкулезом, 8 субъектов РФ (заболеваемость туберкулезом в диапазоне от 106 до 169 на 100 тыс. населения), 2014 г.

Fig. 3. The ratio of those screened for tuberculosis and detected tuberculosis cases, 8 Russian regions (tuberculosis incidence varies from 106 to 169 per 100,000 pop), 2014

3. Результаты сравнительного анализа показали, что ежегодное увеличение доли населения, охваченного массовыми периодическими осмотрами, не приводит к увеличению доли выявленных больных, особенно в тех субъектах РФ, где охват осмотрами возрастает наиболее интенсивно.

4. Использование скрининга для выявления больных туберкулезом на фоне ежегодно снижающейся заболеваемости туберкулезом является экономически неэффективным из-за многократно возрастающих затрат на его проведение.

5. В 28 субъектах РФ, в которых уровень заболеваемости туберкулезом является низким (< 40

на 100 тыс. населения), мероприятия по выявлению больных туберкулезом, в том числе с использованием бактериологических методов, должны проводиться среди целевых групп населения, а также среди лиц, находившихся в непосредственном контакте с больными туберкулезом с МБТ+.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дятлова Н. С. Заболеваемость туберкулезом на спаде эндемии: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974. – 268 с.
2. Приказ МЗ СР «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21 марта 2003 г. № 109.

3. Федеральный закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М.–Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2014. – 56 с.
5. Grzybowski S., Barnett G. D., Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis // Bulletin of the International Union Against Tuberculosis. – 1975. – Vol. 50. – P. 90-106.
6. Harries F. D. et al. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi: testing different strategies // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene. – 1997. – Vol. 91. – P. 416-419.
7. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
8. Nyboe J. Results of the international study on x-ray classification // Bulletin of the International Union Against Tuberculosis. – 1968. – Vol. 41. – P. 115-124.
9. Springett V. H. Results of the international study on x-ray classification. Conclusions // Bulletin of the International Union Against Tuberculosis. – 1968. – Vol. 41. – P. 110-114.
10. Toman K. Mass radiography in tuberculosis control // WHO Chronicle. – 1976. – Vol. 30. – P. 51-57.
11. WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report. Geneva, World Health Organization, 1074 (WHO Technical Report Series, № 552).

REFERENCES

1. Dyatlova N.S. *Zabolevaemost' tuberkulezom na spade endemii. Diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis incidence at reduction of endemia. Doct. Diss.]. Moscow, 1974, 268 p.
2. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
3. Federal Law no. 77-FZ as of June 18, 2001 On Tuberculosis Transmission Prevention in the Russian Federation. (In Russ.)
4. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculous in HIV patients]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 56 p.
5. Grzybowski S., Barnett G.D., Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1975, vol. 50, pp. 90-106.
6. Harries F.D. et al. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi: testing different strategies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene*, 1997, vol. 91, pp. 416-419.
7. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
8. Nyboe J. Results of the international study on x-ray classification. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, vol. 41, pp. 115-124.
9. Springett V.H. Results of the international study on x-ray classification. Conclusions. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, vol. 41, pp. 110-114.
10. Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle*, 1976, vol. 30, pp. 51-57.
11. WHO Expert Committee on Tuberculosis. Ninth report. Geneva, World Health Organization, 1074 (WHO Technical Report Series, № 552).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Цыбикова Эржени Батожаргаловна
 ФГБУ «Центральный НИИ организации
 и информатизации здравоохранения» Минздрава России,
 доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
 отдела анализа статистики здоровья населения,
 заместитель заведующего отделом нормирования труда
 медицинских работников.
 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
 Тел./факс: 8 (495) 619-38-40.
 E-mail: erzheny@bk.ru

Зубова Наталья Анатольевна
 ГКУЗ «РПТД» Республики Мордовия,
 заместитель главного врача по организационно-методической
 работе, главный внештатный специалист по фтизиатрии
 Министерства здравоохранения Республики Мордовия.
 430032, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 34.
 Тел./факс: 8 (342) 32-01-16.
 E-mail: zubovanarptd@yandex.ru

Поступила 11.12.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Erzheni B. Tsybikova,
 Central Research Institute for Public Health Organization
 and Informatization, Russian Ministry of Health,
 Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Public
 Health Statistic Analysis Department, Deputy Head
 of Department for Medical Workers Labor Norms.
 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.
 Phone/Fax: +7 (495) 619-38-40.
 E-mail: erzheny@bk.ru

Natalya A. Zubova
 Republican TB Dispensary, Mordovia Republic,
 Deputy Chief Doctor for Reporting and Recording, Chief TB
 Doctor of Ministry of Health of Mordovia Republic.
 34, Ulyanova St., Saransk, Mordovia Republic, 430032.
 Phone/Fax: +7 (342) 32-01-16
 E-mail: zubovanarptd@yandex.ru

Submitted on 11.12.2015

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Н. А. СТОГОВА¹, О. Н. ЧУПИС², О. С. АЛИМОВА²

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж

²Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой, г. Воронеж

Проведен анализ наличия неблагоприятных эпидемиологических, медико-биологических и социальных факторов развития туберкулеза органов дыхания у студентов высших учебных заведений г. Воронежа. Наличие одного или нескольких факторов установлено у 92,59% студентов. Выявление и учет наличия факторов, способствующих развитию туберкулеза у студентов, – важная задача врачей студенческих поликлиник и учреждений общей лечебной сети по обеспечению профилактики и ранней диагностики туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, студенты, причины заболевания, выявление.

EPIDEMIOLOGICAL AND MEDICAL SOCIAL ASPECTS OF TUBERCULOSIS INCIDENCE AMONG UNIVERSITY STUDENTS

N. A. STOGOVA¹, O. N. CHUPIS², O. S. ALIMOVA²

¹Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Regional Clinical TB Dispensary named after N. S. Pokhvisneva, Voronezh, Russia

The presence of unfavorable epidemiological, medico-biological and social factors promoting development of respiratory tuberculosis has been analyzed among university students in Voronezh. The presence of one or several factors has been detected in 92.59% of students. Detection and recording of the factors promoting tuberculosis development among students is the main task of doctors in students' polyclinics and general medical services for tuberculosis prevention and early diagnostics.

Key words: tuberculosis, students, causes of the disease, detection.

В последние годы, несмотря на снижение в России напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу, инфицированность и заболеваемость студентов сохраняются на достаточно высоком уровне [2, 3, 4, 7]. Так, инфицированность студентов старших курсов медицинских вузов в настоящее время составляет 76,8-86,0% [4, 6]. Инфицированность студентов 4-6-х курсов Воронежского государственного медицинского университета в 2012-2014 гг. составляла 74,5-78,5%. Установлено, что воздействие на организм инфицированных людей неблагоприятных эпидемиологических, медико-биологических и социальных факторов увеличивает вероятность развития туберкулеза [1, 5, 8]. Таким образом, проблема раннего выявления и профилактики туберкулеза у студентов сохраняет актуальность.

Цель исследования: изучение причин и факторов, способствующих заболеванию студентов вузов туберкулезом органов дыхания, особенностей выявления и клинических проявлений заболевания.

Задачи:

1. Провести анализ эпидемиологических, социальных и медико-биологических факторов, приведших к заболеванию студентов вузов г. Воронежа туберкулезом органов дыхания.

2. Сравнить причины заболевания и структуру клинических форм туберкулеза органов дыхания у студентов вузов и у лиц молодого возраста среди других групп населения.

3. Оценить своевременность выявления туберкулеза органов дыхания у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт 108 студентов в возрасте 17-27 лет из 34 гражданских вузов г. Воронежа, заболевших туберкулезом органов дыхания в течение 2008-2014 гг. (1-я группа). Среди них было 66 (61,11%) студентов мужского пола и 42 (38,89%) – женского, жителей Российской Федерации – 61 (56,48%), прибывших на учебу из стран ближнего и дальнего зарубежья – 47 (43,52%). Учились на подготовительных факультетах вузов 26 студентов, на 1-м курсе – 20, на 2-м – 18, на 3-м – 19, на 4-м – 11, на 5-м – 9, на 6-м – 5 студентов. Сравнение проведено с данными историй болезни и амбулаторных карт 100 больных туберкулезом органов дыхания в возрасте 17-27 лет, заболевших в течение 2008-2014 гг., но не являющихся студентами вузов (2-я группа). Среди них было 60 (60,00%) больных мужского пола и 40 (40,00%) – женского, жителей Российской Федерации – 94 (94,00%), прибывших на работу из стран ближнего зарубежья – 6 (6,00%).

На больных обеих групп были заполнены анкеты, содержащие 45 различных показателей. В процессе анализа выделены наиболее существенные эпидемиологические, социальные и медико-биоло-

гические факторы, способствующие заболеванию туберкулезом лиц молодого возраста. Для сравнения данных между группами применяли вариационно-статистический метод с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Заболеваемость студентов рассчитывали исходя из ежегодных данных о числе заболевших и общего числа обучающихся в 34 гражданских вузах г. Воронежа.

Результаты исследования

Анализ показал, что заболеваемость студентов всех вузов г. Воронежа в течение 2008-2013 гг. находилась в пределах 36,1-20,0 со снижением в 2014 г. до 13,4 на 100 тыс. студентов. При этом в Воронежской области заболеваемость лиц в возрасте 18-24 лет в течение 2008-2014 гг., по данным Воронежского областного клинического противотуберкулезного диспансера, составляла 45,5-17,5 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Таким образом, заболеваемость туберкулезом студентов вузов в последние годы всего лишь в 1,2 раза ниже, чем всего населения аналогичного возраста.

Установлено, что студенты чаще заболевают туберкулезом в течение первых лет учебы в вузе, т. е. в период адаптации поступившего в вуз подростка к нагрузкам и условиям взрослой жизни. Так, на подготовительном факультете и первых трех курсах заболели 83 (76,85%), в то время как на 4-6-м курсах – только 25 (23,15%) студентов ($p < 0,05$). У 103 (95,37%) студентов туберкулез был выявлен впервые, у 5 (4,63%) – обнаружен рецидив туберкулеза, перенесенного в детстве (3 студента) или в студенческие годы (2 студента). При проверочных флюорографических осмотрах туберкулез был выявлен у 87 (80,56%) студентов, при обращении к врачам общей лечебной сети – у 21 (19,44%). До выявления заболевания 26 (24,07%) студентов из разных вузов не были обследованы флюорографическим методом 2 года и более, в том числе 4 российских студента и 22 – из других стран. При этом из 22 иностранных студентов 18 (81,82%) были слушателями подготовительных факультетов 7 вузов города, были приняты в вузы и заселены в общежития без данных о флюорографическом обследовании.

Во 2-й (контрольной) группе у 90 (90,00%) больных туберкулез был выявлен впервые, у 10 (10,00%) – рецидив туберкулеза, перенесенного ранее. У 7 больных рецидив процесса отмечен во время наблюдения их в 3-й группе диспансерного учета, у 3 – после снятия с учета. При проверочных флюорографических осмотрах активный туберкулез был выявлен у 85 (85,00%), при обращении к врачам общей лечебной сети – у 15 (15,00%) человек. При этом до выявления заболевания 16 (16,00%) заболевших не были обследованы флюорографическим методом 2 года и более, в том числе 8 – нера-

ботающие, 6 – мигранты, прибывшие на сезонные работы из стран ближнего зарубежья, 2 – работники мелких частных фирм.

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания, выявленного у студентов вузов, представлена в табл. 1. Преобладающей клинической формой был инфильтративный туберкулез легких, который установлен у 85 (78,70%) студентов ($p < 0,05$). Деструктивные формы туберкулеза выявлены у 57 (52,78%), выделение микобактерий туберкулеза (МБТ) с мокротой установлено у 48 (44,44%) студентов. При этом среди иностранных студентов туберкулез легких с наличием деструкции легочной ткани установлен у 27 (57,45%) больных, с наличием МБТ в мокроте – у 16 (34,04%), среди российских студентов – у 30 (49,18%) и 32 (52,46%) больных соответственно. Редкое обнаружение МБТ в мокроте у иностранных студентов, вероятно, обусловлено некачественным сбором мокроты из-за непонимания инструкций на русском языке.

Лекарственная устойчивость МБТ выявлена у 9 (18,75%) студентов, из которых 4 студента имели тесный семейный контакт с больными активным туберкулезом, у 2 – заболевание явилось рецидивом перенесенного ранее туберкулеза. Монорезистентность к стрептомицину (S) установлена у 1 (2,08%), множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – у 8 (16,67%) из 48 студентов с бактериовыделением, в том числе к изониазиду (H) и рифампицину (R) – у 1, к H, R и S – у 5, к H, R, S и пиперазиду (Z) – у 1, к H, R, S, этамбутолу (E), канамицину (Km), амикацину (Am) и протионамиду (Pto) – у 1 студента. Анализ показал, что лекарственная устойчивость МБТ была выявлена только у российских студентов, у иностранных студентов выделенные МБТ были чувствительны ко всем противотуберкулезным препаратам.

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания, выявленного у лиц 2-й группы, представлена в табл. 2. Преобладающей клинической формой был инфильтративный туберкулез, который установлен у 87 (87,00%) больных ($p < 0,05$). Деструктивные формы туберкулеза были выявлены у 51 (51,00%), выделение МБТ установлено у 54 (54,00%) больных.

Лекарственная устойчивость МБТ установлена у 37 (68,52%) больных 2-й группы, выделяющих МБТ с мокротой, среди которых 6 заболевших имели тесный семейный контакт с больными активным туберкулезом, у 5 – заболевание явилось рецидивом туберкулезного процесса, у 3 из которых при первичном заболевании определялась монорезистентность МБТ (к S – у 2 и к E – у 1 больного). Монорезистентность МБТ установлена у 8 (14,81%) из 54 больных, в том числе к S – у 4, H – у 3, E – у 1 больного. Полирезистентность МБТ обнаружена у 11 (20,37%) больных, в том числе к H, S – у 5, R, S – у 2, H, Km – у 1, R, S, E – у 1, R, S, Km – у 1, S, H, E, Pas, Cap, Am – у 1. МЛУ возбудителя опреде-

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у студентов вузов**Table 1.** Clinical forms of respiratory tuberculosis among university students

Клиническая форма	Число больных		Наличие деструкции (каверн)		МБТ+		Сочетание с экссудативным плевритом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	1	0,93	–	–	–	–	–	–
Первичный туберкулезный комплекс	2	1,85	2	100,0	–	–	–	–
Очаговый туберкулез	10	9,26	–	–	1	10,00	1	10,00
Инфильтративный туберкулез	85	78,70	49	57,65	40	47,06	1	1,18
Диссеминированный туберкулез	6	5,55	5	83,33	5	83,33	–	–
Туберкулезный плеврит как самостоятельная форма	2	1,85	–	–	1	50,00	–	–
Туберкулема	1	0,93	–	–	–	–	–	–
Фиброзно-кавернозный туберкулез	1	0,93	1	100,0	1	100,0	–	–
Итого	108	100,0	57	52,78	48	44,44	2	1,85

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у больных 2-й (контрольной) группы**Table 2.** Clinical forms of respiratory tuberculosis among patients of the 2nd group (control group)

Клиническая форма	Число больных		Наличие деструкции (каверн)		МБТ+		Сочетание с экссудативным плевритом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Очаговый туберкулез	5	5,00	1	20,00	1	20,00	–	–
Инфильтративный туберкулез	87	87,00	46	52,87	48	55,17	1	1,15
Диссеминированный туберкулез	5	5,00	4	80,00	4	80,00	–	–
Туберкулезный плеврит как самостоятельная форма	3	3,00	–	–	1	33,33	–	–
Итого	100	100	51	51,00	54	54,00	1	1,00

лена у 18 (33,33%) больных, в том числе к Н, R – у 1 и к сочетанию Н, R с другими препаратами – у 17 больных. Не выявлены МБТ с широкой лекарственной устойчивостью.

Анализ клинических форм туберкулеза по критериям своевременности выявления показал, что только у 40 (37,04%) студентов туберкулез был выявлен своевременно, т. е. это были ограниченные формы туберкулеза легких без деструкции, без осложнений и без бактериовыделения. У 67 (62,04%) студентов отмечено несвоевременное выявление туберкулеза, так как это были распространенные или осложненные формы, с наличием деструкции и/или бактериовыделения, у 1 (0,93%) студента с фиброзно-кавернозным туберкулезом, прибывшего из Колумбии и принятого на подготовительный факультет вуза без данных о флюорографическом обследовании, заболевание выявлено поздно. Во 2-й группе у 36 (36,00%) больных туберкулез был выявлен своевре-

менно, у 64 (64,00%) – отмечено несвоевременное выявление туберкулеза и не было случаев позднего выявления заболевания.

Анализ причин и факторов, способствующих развитию туберкулеза у студентов, показал, что эпидемиологический фактор, т. е. тесный контакт с больными активным туберкулезом легких, был отмечен у 13 (12,04%) студентов, в том числе был болен туберкулезом легких отец у 7, мать – у 1, бабушка – у 1, дядя – у 2, родная сестра – у 1, сосед, проживающий с ним в одной комнате съемной квартиры, – у 1 студента. В анамнезе у 5 (4,63%) студентов имелся перенесенный ранее туберкулез органов дыхания, в том числе у 2 – туберкулезный плеврит, у 1 – первичный туберкулезный комплекс, у 2 – инфильтративный туберкулез.

Кроме того, ряд студентов прибыли из регионов, неблагополучных в эпидемиологическом отношении по туберкулезу. Так, 32 (29,63%) студента

прибыли из стран дальнего зарубежья (Индия – 4, Индонезия – 1, Монголия – 2, Гвинея-Бисау – 2, Непал – 1, Сирия – 2, Китай – 4, Ирак – 3, Конго – 7, Кения – 1, Колумбия – 1, Нигерия – 1, Сомали – 1, Мадагаскар – 1, Эквадор – 1) и 15 (13,89%) студентов – из стран ближнего зарубежья с высокой заболеваемостью по туберкулезу (Туркменистан – 9, Азербайджан – 2, Таджикистан – 3, Молдова – 1).

Во 2-й группе эпидемиологический фактор, т. е. тесный контакт с больными активным туберкулезом легких людьми, имелся у 8 (8,00%) заболевших, в том числе у 5 – больны туберкулезом легких родители, у 2 – супруги и у 1 имелся профессиональный контакт с больными туберкулезом. В анамнезе у 10 (10,00%) заболевших имелся перенесенный ранее туберкулез органов дыхания. Кроме того, 6 человек прибыли из стран ближнего зарубежья с высокой заболеваемостью по туберкулезу.

В 1-й группе наличие социальных факторов, способствующих заболеванию туберкулезом, отмечено у 71 (65,74%) студента. Так, проживал в общежитиях учебных заведений (57 студентов) или съемных квартирах отдельно от родителей (4 студента) и испытывал материальные затруднения 61 (56,48%) студент; проживали дома, но жилищные условия и материальное положение семьи были неудовлетворительными, 10 (9,26%) студентов, в том числе 2 из них были из многодетной семьи. При этом студенты, проживающие в общежитиях, до выявления заболевания представляли высокую эпидемиологическую опасность, так как они контактировали со здоровыми учащимися как в учебных аудиториях, так и в общежитии. Анализ показал, что из 57 студентов, проживающих в общежитиях, у 30 (52,63%) имелась деструкция легочной ткани и у 22 (38,60%) в мокроте обнаружены МБТ. Среди студентов не было лиц, имеющих судимость.

Во 2-й группе наличие социальных факторов установлено у 70 (70,00%) больных. Так, 30 (30,00%) заболевших проживали в общежитиях или имели неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, 2 (2,00%) – проживали в многодетных семьях, 54 (54,00%) – не имели постоянного места работы, испытывали материальные затруднения и не имели средств для полноценного питания. Пребывание в местах лишения свободы в анамнезе отмечено у 7 (7,00%) больных.

В 1-й группе наличие одного или нескольких медико-биологических факторов, способствующих заболеванию туберкулезом, установлено у 30 (27,78%) студентов. Так, гиперергическая чувствительность к туберкулину с детства (по данным пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л) наблюдалась у 3 (2,78%) студентов, сопутствующие хронические заболевания – у 20 (18,52%), в том числе хронические неспецифические воспалительные заболевания легких с частыми обострениями наблюдались у 2, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 3, бронхиальная астма с детства – у 5, сахарный диабет

1-го типа – у 2, язвенная болезнь желудка – у 3, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 2, психоневрологическая патология – у 1, ревматизм – у 1, хронический тиреоидит – у 1 студента. Неоднократные аборт в анамнезе отмечены у 2 студенток, беременности, закончившиеся рождением детей, – у 3, злоупотребляли алкогольными напитками, но не имели алкогольной зависимости 2 (1,89%) студента. Среди студентов не было лиц с ВИЧ-инфекцией и имеющих алкогольную или наркотическую зависимость.

Во 2-й группе наличие медико-биологических факторов установлено у 32 (32,00%) больных. Так, ХОБЛ отмечена у 2 больных, бронхиальная астма с детства – у 1, сахарный диабет 1-го типа – у 2, язвенная болезнь желудка – у 1, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 3, заболевания органов мочевыводящей системы – у 2, психоневрологическая патология – у 4, хронический панкреатит – у 2, хронический гепатит С – у 7, ВИЧ-инфекция – у 2, подтвержденные наркологом алкогольная зависимость – у 14 и опийная наркомания – у 5 больных.

Наличие одной или нескольких причин заболевания туберкулезом отмечено у 100 (92,59%) студентов и у 84 (84,00%) больных 2-й группы.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что в течение 2011-2014 гг. у 6 (5,56%) студентов, заболевших в 2009-2011 гг., после окончания эффективного курса лечения произошел рецидив заболевания. Все (100,0%) студенты с рецидивом туберкулеза имели факторы, способствующие его развитию: 1 (16,67%) – эпидемиологический (проживал в семье с больным фиброзно-кавернозным туберкулезом), 3 (50,0%) – социальные (из малообеспеченных семей) и 2 (33,33%) – неспецифические медико-биологические факторы (у 1 – ХОБЛ, у 1 – язвенная болезнь желудка, беременность и роды). В контрольной группе рецидивы туберкулеза в течение 2011-2014 гг. произошли у 5 (5,00%) человек, заболевших в 2008-2011 гг.

Сравнительный анализ показал, что несмотря на отсутствие среди студентов лиц, имевших судимость, ВИЧ-инфекцию, алкогольную и наркотическую зависимость, доля лиц, имеющих факторы, способствующие заболеванию туберкулезом, среди них выше, чем среди населения аналогичного возраста других категорий ($p < 0,05$). При этом структура клинических форм туберкулеза органов дыхания по тяжести и распространенности процесса и частота рецидивов не имеют статистически достоверных различий ($p > 0,05$), но лекарственная устойчивость МБТ у студентов выявляется значительно реже ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, в настоящее время у лиц молодого возраста (1-я и 2-я группы) туберкулез органов дыхания в большинстве случаев (80,56 и 85,00% соответственно) выявляется при проверочных флюорографических осмотрах. Однако среди выявленных больных наблюдается значительная доля

Таблица 3. Сравнительная характеристика клинических форм туберкулеза органов дыхания и факторов, способствующих развитию заболевания у больных основной и контрольной групп

Table 3. Comparative characteristics of clinical forms of respiratory tuberculosis and factors promoting the development of the disease in the patients of the main and control groups

Показатель	1-я группа, n = 108		2-я группа, n = 100		p
	абс.	%	абс.	%	
Клинические формы туберкулеза органов дыхания:					
туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	1	0,93	–	–	> 0,05
первичный туберкулезный комплекс	2	1,85	–	–	> 0,05
очаговый туберкулез	10	9,26	5	5,00	> 0,05
инфильтративный туберкулез	85	78,70	87	87,00	> 0,05
диссеминированный туберкулез	6	5,55	5	5,00	> 0,05
туберкулезный плеврит как самостоятельная форма	2	1,85	3	3,00	> 0,05
туберкулема	1	0,93	–	–	> 0,05
фиброзно-кавернозный туберкулез	1	0,93	–	–	> 0,05
Наличие деструкции (каверн)	57	52,78	51	51,00	> 0,05
МБТ+	48	44,44	54	54,00	> 0,05
Лекарственная устойчивость МБТ	9	18,75	37	68,52	< 0,05
Сочетание с экссудативным плевритом	2	1,85	1	1,00	> 0,05
Факторы, способствующие развитию туберкулеза:					
1) эпидемиологические:					
- контакт с больными туберкулезом	13	12,04	8	8,00	> 0,05
- перенесенный ранее туберкулез органов дыхания	5	4,63	10	10,00	> 0,05
2) медико-биологические	30	27,78	32	32,00	> 0,05
3) социальные	71	65,74	70	70,00	> 0,05
Наличие одного или нескольких факторов	100	92,59	84	84,00	< 0,05

лиц, не обследованных этим методом 2 года и более (24,07 и 16,00% соответственно). Среди студентов это главным образом лица, недавно прибывшие из других стран, где не проводится ежегодная про-верочная флюорография населения, среди больных 2-й группы – неработающие и мигранты. Среди лиц молодого возраста установлена высокая частота распространенных форм туберкулеза, относящихся к категории несвоевременно выявленных (62,97 и 64,00%), что, по-видимому, объясняется преобладанием в этом возрасте экссудативного типа мор-фологических изменений в легких, склонностью к раннему распаду и диссеминации туберкулезного процесса. Все это требует повышения эффектив-ности работы врачей студенческих поликлиник, здравпунктов, учреждений общей лечебной сети, врачей-фтизиатров, эпидемиологов и администра-ции вузов по раннему выявлению и профилактике туберкулеза у студентов.

Выводы

1. Среди заболевших туберкулезом студентов ву-зов эпидемиологические факторы, способствующие заболеванию, имели 16,98%, социальные – 66,04% и неспецифические медико-биологические – 25,47% студентов.

2. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у студентов вузов и лиц других групп населения не имеет статистически достовер-ных различий по тяжести и распространенности процесса ($p > 0,05$).

3. С целью обеспечения раннего выявления ту-беркулеза у студентов необходимо при приеме в вуз и заселении в общежития строго контролировать наличие данных о флюорографическом обследо-вании абитуриентов, особенно прибывших из других стран, с последующим обязательным ежегодным флюорографическим осмотром студентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Севостьянова Т. А. Профилактика и раннее выявление туберкулеза у детей и подростков. – М.: Миклош, 2010. – 200 с.
2. Большакова И. А., Корецкая Н. М. К вопросу о целесообразности вакцинопрофилактики туберкулеза студентам медицинского вуза // Туберкулез в России. Год 2007: материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – С. 12.
3. Большакова И. А., Корецкая Н. М. Туберкулез органов дыхания и его выявление у студентов медицинского вуза // Туб. – 2011. – № 4. – С. 59.
4. Гавришева Н. В., Новикова Т. И., Новиков В. С. Инфицированность туберкулезом лиц молодого возраста // Туб. – 2011. – № 4. – С. 97.
5. Николаев В. А., Клименко Г. Я. Индивидуальная профилактика туберкулеза органов дыхания с учетом медико-социальных факторов риска (методические указания). – Воронеж, 2011. – 42 с.
6. Сенчихин П. В., Бирон Э. В., Богадельникова И. В. Диагностика латентной туберкулезной инфекции у студентов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 81-82.
7. Ягафарова Р. К., Аминев Х. К., Позолотина О. В. и др. Инфицированность туберкулезом лиц молодого возраста // Туберкулез в России. Год 2007: материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – 42 с.
8. Lienhardt C. Investigation of the risk factors for tuberculosis a case-control study in three countries in West Africa // Intern. J. Epidemiol. – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 914-923.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostianova T.A. *Profilaktika i vyavleniye tuberkuleza u detei i podrostkov*. [Tuberculosis prevention and treatment in children and adolescents]. Moscow, Miklosh Publ., 200 p.
2. Bolshakova I.A., Koretskaya N.M. On feasibility of vaccination against tuberculosis among university students. *Tuberkulez v Rossii. God 2007. Materialy VIII Rossiyskogo s'ezda ftiziatrov*. [Tuberculosis in Russia. Year of 2007. Materials of the VIIIth Conference of Russian TB Doctors]. Moscow, ООО Idea Publ., 2007, pp. 12. (In Russ.)
3. Bolshakova I.A., Koretskaya N.M. Respiratory tuberculosis and its detection in students of a medical university. *Tub.*, 2011, no. 4, pp. 59. (In Russ.)
4. Gavrishcheva N.V., Novikova T.I., Novikov V.S. The prevalence of tuberculous infection in the young people. *Tub.*, 2011, no. 4, pp. 97. (In Russ.)
5. Nikolaev V.A., Klimenko G.Ya. *Individualnaya profilaktika tuberkuleza organov dykhaniya s uchetom mediko-sotsialnykh faktorov riska (metodicheskie ukazaniya)*. [Individual prevention of respiratory tuberculosis with the consideration of medical and social risk factors (guidelines)]. Voronezh, 2011, 42 p.
6. Senchikhin P.V., Biron E.V., Bogadelnikova I.V. Diagnostics of latent tuberculous infection among students. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2013, no. 2, pp. 81-82. (In Russ.)
7. Yagafarova R.K., Aminev K.K., Pozolotina O.V. et al. The prevalence of tuberculous infection in the young people. *Tuberkulez v Rossii. God 2007. Materialy VIII Rossiyskogo s'ezda ftiziatrov*. [Tuberculosis in Russia. Year of 2007. Materials of the VIIIth Conference of Russian TB Doctors]. Moscow, ООО Idea Publ., 2007, 42 p. (In Russ.)
8. Lienhardt C. Investigation of the risk factors for tuberculosis a case-control study in three countries in West Africa. *Intern. J. Epidemiol.*, 2005, vol. 34, no. 4, pp. 914-923.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стогова Наталья Аполлоновна

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»,
профессор кафедры фтизиатрии.
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел./факс: (473) 2-37-28-53, (473) 2-53-00-05.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

КУЗ ВОКПТД им. Н. С. Похвисневой,
394068, г. Воронеж, ул. Шишкова, д. 58.
Тел./факс: (473) 2-37-28-97, (473) 2-34-50-82.

Чупис Ольга Николаевна

заведующая диспансерным отделением.
E-mail: vokpd@vmail.ru

Алимова Ольга Сергеевна

участковый врач-фтизиатр.
E-mail: vokpd@vmail.ru

Поступила 25.05.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Natalya A. Stogova

Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko,
Russian Ministry of Health,
Professor of Tuberculosis Department.
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.
Phone/Fax: +7 (473) -37-28-53; +7 (473) -53-00-05.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

Voronezh Regional Clinical TB Dispensary named
after N. S. Pokhvisneva,
58, Shishkova St., Voronezh, 394068.
Phone/Fax: (473) 2-37-28-97, (473) 2-34-50-82.

Olga N. Chupis

Head of Dispensary Department.
E-mail: vokpd@vmail.ru

Olga S. Alimova

Head TB Doctor.
E-mail: vokpd@vmail.ru

Submitted on 25.05.2015

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА MIRU-VNTR ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Е. В. АНТУШЕВА¹, И. В. ТАРАСОВА², П. И. ЕЛИСЕЕВ², А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ¹

¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск

Цель исследования: изучить эффективность применения молекулярно-генетического метода MIRU-VNTR при молекулярно-эпидемиологических исследованиях у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы: 20 больных с рецидивом туберкулеза легких; 12 больных туберкулезом с гетерорезистентным результатом теста на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ); 7 человек, заболевших туберкулезом во время нахождения в медико-социальном учреждении; взрослый и ребенок из семейного очага туберкулеза, связь между заболеванием которых была сомнительной. Проводили сравнение генетического паттерна штаммов МБТ по 9-10 локусам MIRU-VNTR.

Результаты. Рецидивы туберкулеза в 55% случаев связаны с заражением новым штаммом МБТ, остальные случаи – реактивация эндогенного штамма МБТ. При гетерорезистентных результатах тестов на лекарственную чувствительность МБТ лишь у 1 (8,3%) из 12 пациентов обнаружено смешанное инфицирование двумя штаммами МБТ, в остальных случаях были МБТ одного генотипа, но с разной лекарственной устойчивостью. Расследование вспышки туберкулеза (7 заболевших) в закрытом медико-социальном учреждении доказало наличие нескольких разных источников заражения. Расследование семейного контакта доказало факт передачи инфекции в семейном очаге и установило источник заражения.

Ключевые слова: молекулярно-генетические методы, микобактерии туберкулеза, туберкулез легких, рецидив туберкулеза, вспышка туберкулеза в закрытых учреждениях.

MIRU-VNTR TECHNIQUE FOR MOLECULAR EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF TUBERCULOSIS

E. V. ANTUSHEVA¹, I. V. TARASOVA², P. I. ELISEEV², A. O. MARIANDYSHEV¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²Regional Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

Goal of the study: to study the efficiency of using MIRU-VNTR molecular genetic technique for molecular epidemiological studies among pulmonary tuberculosis patients.

Materials and methods: 20 patients with pulmonary tuberculosis relapses, 12 pulmonary tuberculosis patients with hetero-resistant results of drug susceptibility testing, 7 patients who developed tuberculosis during staying in a medical social unit, one adult and one child exposed to tuberculosis in their families with doubtful correlation between their diseases. The genetic pattern of *M. tuberculosis* strains for MIRU-VNTR 9-10 loci have been compared.

Results. 55% of tuberculosis relapses are related to infection with a new *M. tuberculosis* strain, the remaining cases belong to re-activation of the endogenous strain of *M. tuberculosis*. In case of hetero-resistant results of DST the mixed infection with two strains of *M. tuberculosis* was found only in 1 (8.3%) out of 12 patients, in the remaining cases *M. tuberculosis* belonged to the one genotype but with different resistance patterns. Contact tracing of tuberculosis break-out (7 patients) in the closed medical social unit proved the presence of several sources of the infection. Contract tracing of the family exposure proved the actual infection transmission in the family and the source of the infection was identified.

Key words: molecular genetic techniques, tuberculous mycobacteria, pulmonary tuberculosis, tuberculosis relapse, tuberculosis break-out in closed units.

Молекулярно-генетические методы (МГМ) исследования микобактерий туберкулеза (МБТ) все шире применяются в изучении эпидемического процесса при туберкулезе [2]. МГМ позволяют достоверно подтвердить источник инфекции и установить скрытые контакты, что важно как на популяционном уровне, так и в индивидуальных случаях внутри очагов инфекции [4]. Одним из самых важных вопросов фтизиатрии является распространенность повторного заражения МБТ (так называемая «суперинфекция») при рецидиве туберкулеза [5]. МГМ позволяют сравнить генотипы микобактерий у впервые выявленных больных и при последующем рецидиве заболевания [3].

Трудности в трактовке лекарственной чувствительности МБТ, определяемой методом Genotype MTBDRplus, возникают при получении гетерорезистентного результата, что может быть обусловлено как присутствием в организме разных штаммов МБТ, так и ошибкой проведения теста. Инфицирование несколькими штаммами МБТ является клинически значимым явлением и может влиять на динамику заболевания. Провести дифференциальную диагностику и определить наличие нескольких штаммов МБТ у больного невозможно без применения методов молекулярно-эпидемиологических исследований [7].

МГМ MIRU-VNTR позволяет визуально оценить сходства и различия штаммов МБТ и может

использоваться в молекулярно-эпидемиологических исследованиях.

Цель исследования: изучить эффективность применения МГМ MIRU-VNTR при молекулярно-эпидемиологических исследованиях у больных туберкулезом легких, связанных с определением частоты повторного заражения МБТ при рецидиве заболевания, при трактовке гетерорезистентных результатов тестов лекарственной чувствительности МБТ, при расследовании вспышек туберкулеза в закрытых учреждениях и семейных очагах.

Материалы и методы

В ГБУЗ АО «АКПТД» в 2010, 2011, 2013, 2014 г. было зарегистрировано 120 пациентов с рецидивом туберкулеза. Для проведения сравнения генотипов микобактерий у больных туберкулезом при впервые выявленном заболевании (первый эпизод) и при рецидиве туберкулеза (рецидив) было необходимо наличие замороженных культур МБТ по обоим эпизодам, что имело место лишь у 20 пациентов, которые и включены в данное исследование.

В исследование были включены все 12 человек, у которых в 2013 г. методом Genotype MTBDRplus был выявлен гетерорезистентный результат теста на лекарственную чувствительность МБТ.

На возможность включения в исследование были проанализированы данные 9 человек, заболевших туберкулезом с 2009 по 2011 г. в период нахождения в закрытом медико-социальном учреждении. Критерием исключения было отсутствие бактериовыделения, поэтому в исследование вошли 7 человек.

В исследование были включены 2 пациента (взрослый и ребенок) из семейного очага туберкулеза, связь между заболеванием которых была сомнительной.

Всего в исследование был включен 41 больной туберкулезом.

При изучении источника инфекции, вызвавшего рецидив туберкулеза, с использованием молекулярно-генетического типирования по MIRU-VNTR [6] проводили сравнение генетического паттерна двух штаммов МБТ: первого – из материала больного, полученного при первом эпизоде туберкулеза, и второго, полученного при рецидиве туберкулеза. Сравнение проводили по 9 локусам MIRU-VNTR. Расхождение количества аллелей более чем по 1 локусу свидетельствовало, что рецидив заболевания был вызван другим штаммом МБТ.

При изучении случаев гетерорезистентных результатов тестов на лекарственную чувствительность выполняли генотипирование каждого штамма по 9 локусам MIRU-VNTR. Визуализировалось наличие одного или двух аллелей по каждому локусу. Наличие двух аллелей по одному локусу или более свидетельствовало о присутствии в материале от больного двух штаммов МБТ.

При изучении вспышки туберкулеза в закрытом медико-социальном учреждении было проведено сравнение по 10 локусам MIRU-VNTR образцов ДНК МБТ, полученных от 7 пациентов. Одинаковый паттерн свидетельствовал об инфицировании МБТ из одного источника, различия в паттерне – о наличии разных источников заражения [1].

Тот же принцип использовали при изучении материала, полученного от 2 пациентов из семейного очага.

Результаты исследования

При изучении рецидивов туберкулеза различия в паттерне штаммов МБТ по 2-7 локусам были обнаружены у 11 (55%) больных из 20 (рис. 1-2). Это доказывает, что рецидив туберкулеза у них явился следствием повторного заражения новым штаммом МБТ, несмотря на наличие эндогенной инфекции МБТ, с которой был связан первый эпизод заболевания. У остальных пациентов рецидив туберкулеза был вызван реактивацией эндогенного штамма МБТ. У 7 (63,6%) из 11 больных, заболевших в результате повторного заражения МБТ, не совпала лекарственная устойчивость МБТ, полученных в первом эпизоде и при рецидиве, у 2 (18,2%) – совпала, еще у 2 – совпала частично.

При изучении случаев гетерорезистентных результатов теста лекарственной чувствительности МБТ наличие двух аллелей по 5 из 9 локусов MIRU было обнаружено у 1 (8,3%) из 12 пациентов (рис. 3). Это свидетельствует о том, что лишь у этого пациента заболевание было вызвано двумя штаммами МБТ, у остальных 11 пациентов были МБТ одного генотипа, но с разной лекарственной устойчивостью.

При изучении вспышки туберкулеза в закрытом медико-социальном учреждении было выявлено, что одинаковый паттерн по 9 локусам MIRU-VNTR имеется у 5 из 7 больных. Из оставшихся 2 больных у одного паттерн ДНК отличался по 3 из 10 локусов, еще у одного обнаружено присутствие двух штаммов МБТ, о чем свидетельствовала визуализация двух аллелей по 7 из 10 локусов MIRU, при этом ни один из штаммов не совпадал по паттерну с таковыми у других пациентов (табл.). Это доказывало наличие разных источников инфекции, вызвавших вспышку туберкулеза в этом учреждении.

При расследовании случая заболевания туберкулезом в семейном очаге туберкулеза путем сравнения культур МБТ, полученных от предполагаемого источника инфекции (взрослого) и заболевшего (ребенка), различий в паттерне ДНК МБТ не было. Несмотря на то что больной (предполагаемый источник инфекции изучаемого семейного контакта) проживал в отдаленной местности и отрицал тесный контакт с заболевшим ребенком, методом MIRU-VNTR была выявлена идентичность штаммом МБТ в обоих

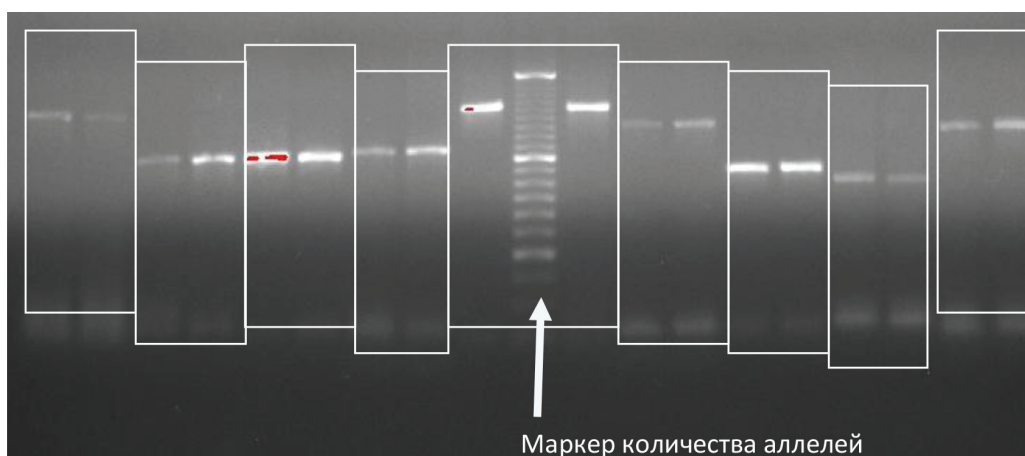


Рис. 1. Снимок агарозного геля с результатом генотипирования двух штаммов МБТ (первый эпизод и рецидив) одного из пациентов. Образцы ДНК МБТ первого эпизода и рецидива расположены попарно (обведены). Штрихи расположены на одном уровне – различий в количестве аллелей по 9 локусам MIRU нет, паттерн ДНК МБТ одинаков при первом эпизоде и рецидиве

Fig. 1. Image of agarose gel with genotyping results of two strains of *M. tuberculosis* (new disease and relapse) of the same patient. DNA samples of *M. tuberculosis* of the new disease and relapse are located as pairs (in square). The streaks are located on the same level – there is no difference in the number of alleles for 9 MIRU loci, DNA pattern of *M. tuberculosis* is identical in the new disease and relapse

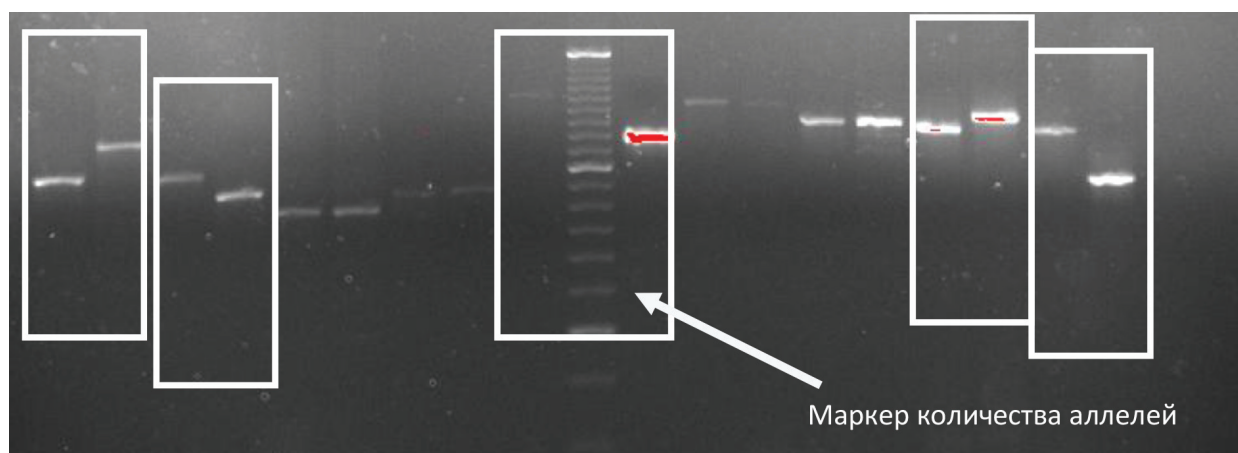


Рис. 2. Снимок агарозного геля с результатом генотипирования двух штаммов МБТ (первый эпизод и рецидив) одного из пациентов. Образцы ДНК МБТ первого эпизода и рецидива расположены попарно. Пять пар штрихов расположены на разном уровне – выявлены различия по 5 из 9 локусов MIRU (обведены), что является признаком изменения паттерна ДНК МБТ при рецидиве заболевания

Fig. 2. Image of agarose gel with genotyping results of two strains of *M. tuberculosis* (new disease and relapse) of the same patient. DNA samples of *M. tuberculosis* of the new disease and relapse are located as pairs. Five pairs of streaks are located at different levels – difference was found in 5 out of 9 MIRU loci (in square), which the symptom of the change in *M. tuberculosis* DNA pattern in case of relapse

случаях, что доказало путь передачи инфекции и источник заражения (рис. 4).

Заключение

Молекулярно-генетическое типирование МБТ по MIRU-VNTR было успешно применено при молекулярно-эпидемиологическом расследовании и установило следующее:

- Более половины (55%) случаев рецидива туберкулеза было связано с повторным заражением новым штаммом МБТ. Остальные случаи были обусловлены реактивацией эндогенного штамма МБТ.
- При расследовании случаев гетерорезистентных результатов тестов на лекарственную чувствитель-

ность лишь у 1 (8,3%) пациента было обнаружено смешанное инфицирование двумя штаммами МБТ, в остальных случаях это было обусловлено присутствием МБТ одного генотипа, но с разной лекарственной устойчивостью.

- Расследование вспышки туберкулеза (7 заболевших) в закрытом медико-социальном учреждении доказало наличие нескольких разных источников заражения.
- Расследование семейного контакта доказало факт передачи инфекции в семейном очаге и установило источник заражения.
- Молекулярно-генетическое типирование по MIRU-VNTR необходимо проводить всем больным туберкулезом с бактериовыделением, выяв-

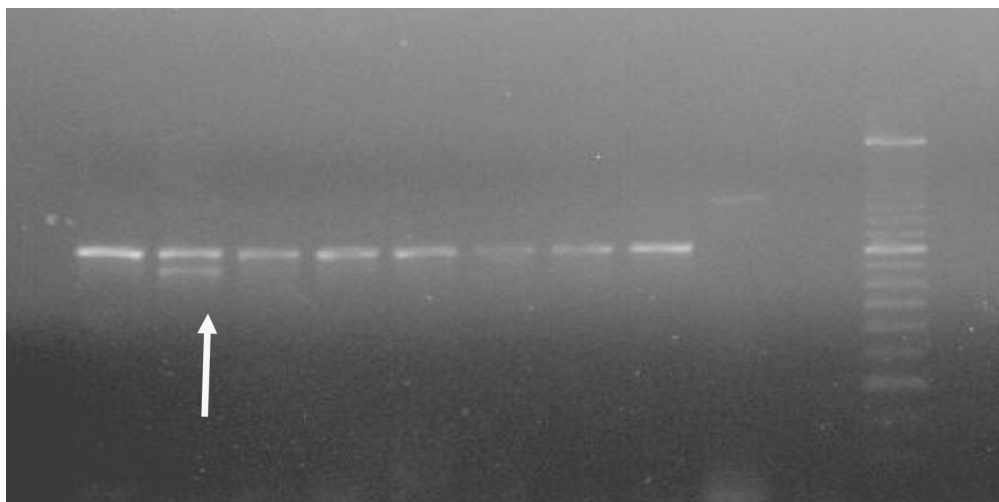


Рис. 3. Снимок агарозного геля с результатами генотипирования образцов ДНК МБТ с гетерорезистентным результатом ТЛЧ по локусу MIRU 2. Стрелкой указано наличие двух аллелей по данному локусу в одном из исследуемых образцов – признак двух видов ДНК в материале

Fig. 3. Image of agarose gel with genotyping results of *M. tuberculosis* DNA samples with hetero-resistant DST results for MIRU 2 locus. The arrow points at two alleles in this locus in one of the tested samples – it is the sign of two types of DNA in the sample

Таблица. Количество аллелей по 9 локусам MIRU-VNTR (МБТ) у 7 пациентов закрытого медико-социального учреждения

Table. Number of alleles in 9 MIRU-VNTR loci (*M. tuberculosis*) in 7 patients from the closed medical social unit.

№	MIRU 16	MIRU 2	MIRU 10	MIRU 4	MIRU 23	MIRU 40	MIRU 27	MIRU 24	MIRU 31	MIRU 26
1	1	2	2	2	5	1	3	1	3	5
	2	3	3	2	6	1	3	1	3	6
2	3	2	2	2	5	3	3	1	5	7
3	3	2	2	2	5	3	3	1	5	7
4	3	2	2	2	5	3	3	1	5	7
5	3	2	2	2	5	3	3	1	5	7
6	3	2	3	2	5	3	3	2	5	5
7	3	2	2	2	5	3	3	1	5	7

Примечание: полужирным шрифтом указаны различия паттерна.

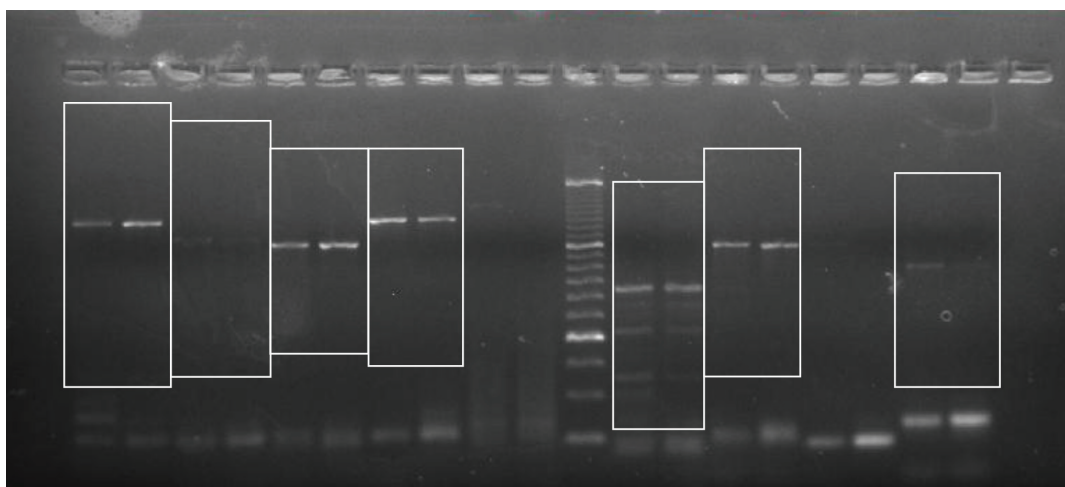


Рис. 4. Снимок агарозного геля с результатами генотипирования культур МБТ пациентов из семейного очага. Образцы ДНК МБТ от обоих пациентов расположены попарно (обведены). Различий по 7 локусам MIRU не выявлено

Fig. 4. Image of agarose gel with genotyping results of *M. tuberculosis* cultures of the patients exposed to TB in the family. DNA samples of *M. tuberculosis* of both patients are located as pairs (in circles). No difference has been found in 7 MIRU loci.

ленным в регионе, что позволит создать базу данных всех штаммов МБТ, циркулирующих в данной местности, и выявить пути распространения инфекции, что позволит полнее описать эпидемический процесс в регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антушева Е. В., Миرونюк О. М., Тарасова И. В. и др. Расследование вспышки туберкулеза в медико-социальном учреждении Архангельской области с использованием молекулярно-генетических методов // Туб. – 2014. – Т. 91, № 3. – С. 36-39.
2. Баранов А. А., Марьяндышев А. О. Применение методов молекулярной биологии для исследования микобактерий туберкулеза // Туб. – 2008. – Т. 85, № 4. – С. 3-7.
3. Bryant J. M., Harris S. R., Parkhill J. et al. Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective observational study // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 1, № 10. – P. 786-792.
4. Genewein A., Telenti A., Bernasconi C. et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 841-844.
5. Lambert M. L., Hasker E., Van Deun A., Roberfroid D. et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? // *Lancet Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 282-287.
6. Supply P., Lesjean S., Savine E. et al. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 39. – P. 3563-3571.
7. Yeh R. W., Hopewell P. C., Daley C. L. Simultaneous infection with two strains of *Mycobacterium tuberculosis* identified by restriction fragment length polymorphism analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – P. 537-539.

REFERENCES

1. Antusheva E.V., Mironyuk O.M., Tarasova I.V. et al. Investigation of tuberculosis break-out in medical social units of Arkhangelsk Region with the use of molecular genetic techniques. *Tub.*, 2014, vol. 91, no. 3, pp. 36-39. (In Russ.)
2. Baranov A.A., Mariandyshv A.O. Use of molecular biology techniques for investigation of tuberculous mycobacteria. *Tub.*, 2008, vol. 85, no. 4, pp. 3-7. (In Russ.)
3. Bryant J.M., Harris S.R., Parkhill J. et al. Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2013, vol. 1, no. 10, pp. 786-792.
4. Genewein A., Telenti A., Bernasconi C. et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. *Lancet*, 1993, vol. 342, pp. 841-844.
5. Lambert M.L., Hasker E., Van Deun A., Roberfroid D. et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect. Dis.*, 2003, vol. 3, no. 5, pp. 282-287.
6. Supply P., Lesjean S., Savine E. et al. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, vol. 39, pp. 3563-3571.
7. Yeh R.W., Hopewell P.C., Daley C.L. Simultaneous infection with two strains of *Mycobacterium tuberculosis* identified by restriction fragment length polymorphism analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, vol. 3, pp. 537-539.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»,
163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Антушева Елена Владимировна

аспирант.

Тел.: 8 (8182) 68-37-67.

E-mail: antu6@yandex.ru

Марьяндышев Андрей Олегович

член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.

Тел.: 8 (8182) 66-05-64.

E-mail: maryandyshv@mail.ru

ГБУЗ АО «Архангельский клинический

противотуберкулезный диспансер»,
163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Тарасова Ирина Викторовна

заведующая клинко-диагностической лабораторией.

Елисеев Платон Иванович

врач клинко-диагностической лаборатории.

E-mail: pediatrics@yandex.ru

Поступила 18.02.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Northern State Medical University,
28, Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002.

Elena V. Antusheva,

Post-Graduate Student.

Phone: +7 (8182) 68-37-67.

E-mail: antu6@yandex.ru

Andrey O. Maryandyshv,

Correspondent Member of RAMS, Head of Phthisiopulmonology Department.

Phone: +7 (8182) 66-05-64.

E-mail: maryandyshv@mail.ru

Arkhangelsk Clinical TB Dispensary,

28, Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002

Irina V. Tarasova

Head of Clinical Diagnostic Laboratory.

Platon I. Yeliseev

Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory.

E-mail: pediatrics@yandex.ru

Submitted on 18.02.2016

КОРРЕКЦИЯ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ПОМОЩЬЮ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

Н. М. БУРДУЛИ, А. А. ГАБУЕВА

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ

Цель исследования: изучение влияния низкоинтенсивного лазерного облучения крови на уровень миелопероксидазы у больных внебольничной пневмонией.

Материалы и методы. В исследование включено 78 пациентов, 52 из которых получали процедуры внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) по методике ВЛОК-405 в течение 7 дней. Уровень миелопероксидазы определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа крови до и после лечения.

Результаты. При анализе результатов исследования выявлено достоверное улучшение показателей миелопероксидазы в группе больных, получавших дополнительно процедуры ВЛОК.

Выводы. Использование ВЛОК в комплексной терапии больных внебольничной пневмонией способствует нормализации показателей миелопероксидазы.

Ключевые слова: лазерная терапия, миелопероксидаза, внебольничная пневмония.

MANAGEMENT OF MYELOPEROXIDASE ACTIVITY OF LEUKOCYTES IN THOSE SUFFERING FROM COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA WITH THE HELP OF LOW-INTENSIVE LASER RADIATION OF BLOOD

N. M. BURDULI, A. A. GABUEVA

Northern Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Goal of the study: to investigate the effect of low-intense laser radiation of blood on the level myeloperoxidase in those suffering from community-acquired pneumonia.

Materials and methods. 78 patients were enrolled into the study, 52 of them received the intravenous laser radiation of blood (VLOK) as per VLOK-405 technique during 7 days. The level of myeloperoxidase was tested with the help of reagents kit for blood enzyme multiplied immunoassay before and after the treatment.

Results. The analysis of the study results detected the confident improvement of myeloperoxidase rates in the group of patients receiving additional VLOK treatment.

Conclusions. Using VLOK as a part of integral therapy of those suffering from community-acquired pneumonia promotes the normalization of myeloperoxidase rates.

Key words: lazer therapy, myeloperoxidase, community-acquired pneumonia.

Внебольничная пневмония (ВП) остается одним из самых распространенных острых неспецифических заболеваний легких и представляет важнейшим социально значимым инфекционным заболеванием населения всех возрастов и профессий. Учитывая тяжесть клинического течения, частое развитие осложнений и возможный затяжной характер воспалительного процесса возникает необходимость в более глубоком изучении и постоянном совершенствовании методов, позволяющих судить об активности воспалительного процесса, а также в поиске способов его скорейшего разрешения.

Как известно, развитие и исходы острого воспаления зависят от функционального состояния нейтрофилов, ответственных за процесс фагоцитоза и внутриклеточное переваривание возбудителей инфекционных заболеваний. В результате гиперактивации нейтрофилов происходит высвобождение

ферментов и факторов бактерицидности во внеклеточное пространство [3].

По данным клинических исследований, при наличии воспалительного процесса уровень свободной миелопероксидазы (МПО) в крови повышается. Будучи катионным белком, МПО может связываться с отрицательно заряженной клеточной мембраной, в частности эндотелиальной, и при наличии субстрата может вызывать окислительные повреждения тканей организма в очагах воспаления [5]. Кроме того, показано, что при хронических бронхолегочных заболеваниях происходит снижение активности МПО, обусловленное истощением данной ферментативной системы при ее многолетнем функционировании в режиме высокой активности [2].

По данным литературы, одним из механизмов повреждения ткани легких при пневмонии является дополнительный прирост в плазме крови концен-

трации МПО. Избыточная аккумуляция полиморфно-ядерных лейкоцитов в легочных капиллярах и паренхиме приводит не только к уничтожению возбудителей инфекции, но и повреждению компонентов сурфактанта, базальной мембраны альвеол, эндотелиоцитов [7].

В последние годы большое внимание уделяется использованию лазерной терапии в лечении бронхолегочных заболеваний. В результате клинических исследований показано, что применение внутрисосудистого лазерного облучения крови активизирует иммунную систему, вызывает усиление бактерицидной активности сыворотки крови и системы комплемента, улучшает динамику показателей функции внешнего дыхания, способствует уменьшению тяжести заболевания [1].

Несмотря на имеющиеся данные, остаются не до конца изученными вопросы применения низкоинтенсивного лазерного облучения в комплексной терапии ВП, а именно: влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональную активность нейтрофилов, оцениваемую по уровню МПО.

В связи с этим цель работы – изучение влияния низкоинтенсивного лазерного облучения крови на уровень МПО у больных ВП.

Материалы и методы

В исследование включено 78 больных ВП в возрасте от 22 до 75 лет (средний возраст 56 ± 13), находившихся на лечении в первом терапевтическом отделении РКБСМП г. Владикавказа. Из них 50 (64,1%) человек – мужчины, 28 (35,9%) – женщины. Все больные разделены случайным методом на две группы: основную (55 человек) и контрольную (23 человека). Обе группы были сопоставимы по возрасту больных, полу, тяжести состояния, показателям функции внешнего дыхания, центральной и периферической гемодинамики. Группу сравнения составили 30 практически здоровых лиц, которые были обследованы для получения средних нормальных значений изучаемых показателей.

В соответствии с рекомендациями МАКМАХ [8] диагноз ВП устанавливали на основании: жалоб на повышение температуры тела, кашель с отделением мокроты, боль в грудной клетке, связанную с дыханием или кашлем; физикальных данных, показателей лабораторных методов исследования, свойственных данной патологии, а также инфильтративных изменений на рентгенограмме.

Больные основной и контрольной групп в зависимости от тяжести состояния разделены на две подгруппы: 1-ю подгруппу составили пациенты со среднетяжелым (42 человека в основной группе и 18 человек в контрольной) течением ВП, во 2-ю подгруппу включены больные с тяжелой

ВП (13 человек в основной группе и 5 человек в контрольной).

Медикаментозную терапию в соответствии со стандартом лечения ВП проводили всем больным в течение 10-14 дней.

Антибактериальную терапию назначали эмпирически. Из антибиотиков чаще назначали макролиды и бета-лактамы.

Пациентам основной группы дополнительно к традиционной терапии назначали процедуры внутривенного лазерного облучения крови. Для внутривенной лазерной терапии использовали аппарат Матрикс-ВЛОК («Матрикс», Россия) с длиной волны 0,405 мкм, выходной мощностью на торце магистрального световода 1 мВт [4]. Лазерное облучение проводили в течение 5-7 мин в непрерывном режиме излучения, курс лечения составлял 7 ежедневных процедур.

Обследование больных проводили утром в 1-2-й день госпитализации и через 3-4 дня после окончания лечения.

МПО в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа крови (производство R&DSystems, США).

Полученные данные обрабатывали по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Для оценки статистической значимости различий средних величин в случаях двух выборок использовали t -критерий (критерий Стьюдента). Различия считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

В обеих подгруппах при оценке результатов клинического анализа крови (табл. 1) выявлены изменения, указывающие на наличие выраженной воспалительной реакции в виде лейкоцитоза с увеличением уровня палочкоядерных нейтрофилов и умеренной лимфопенией, повышения СОЭ. Также у большинства пациентов определялась токсическая зернистость нейтрофилов, что, возможно, являлось отражением функциональной незрелости фагоцитирующих клеток.

Динамика уровня МПО у больных ВП с учетом тяжести течения представлена в табл. 2.

У пациентов основной и контрольной групп как со среднетяжелым, так и с тяжелым течением ВП до лечения наблюдали снижение миелопероксидазной активности нейтрофилов, более выраженное у пациентов с тяжелой ВП. Данные изменения не противоречат данным литературы [6] и свидетельствуют о наличии активного воспалительного процесса, сопровождающегося депрессией фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови в сравниваемых группах ($M \pm m$)
Table 1. Changes in the rate of the clinical blood test in the compared groups of patients ($M \pm m$)

Показатель	Среднетяжелое течение, $n = 60$				Тяжелое течение, $n = 18$			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
Эритроциты $4,65 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$	$4,2 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,9$	$4,5 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,5^{##}$	$3,2 \pm 0,3^{##}$	$4,48 \pm 0,40^*$	$4,52 \pm 0,50^*$
Гемоглобин $132,0 \pm 6,7 г/л$	$126,0 \pm 7,1$	$128,0 \pm 7,3$	$130,0 \pm 6,6$	$125,0 \pm 6,8$	$112,0 \pm 6,5^{##}$	$110,0 \pm 6,8^{##}$	$132,0 \pm 7,1^*$	$130,0 \pm 6,6^*$
Лейкоциты $4,5 \pm 0,4 \times 10^9/л$	$8,9 \pm 0,7^{###}$	$9,14 \pm 0,80^{###}$	$5,80 \pm 0,81$	$4,7 \pm 0,6^{***}$	$13,50 \pm 1,04^{###}$	$13,6 \pm 1,1^{###}$	$9,60 \pm 1,03$	$5,1 \pm 0,8^{***}$
$n/\bar{x} 3,6 \pm 0,4\%$	$9,8 \pm 4,1^{##}$	$9,5 \pm 3,4^{##}$	$6,0 \pm 1,4$	$4,0 \pm 0,7$	$14,0 \pm 2,3^{###}$	$14,7 \pm 3,1^{\#}$	$8,1 \pm 2,4$	$4,6 \pm 1,3$
$c/\bar{x} 61,0 \pm 4,7\%$	$57,0 \pm 4,4$	$59,0 \pm 4,3$	$59,0 \pm 5,0$	$60,0 \pm 4,5$	$52,0 \pm 2,8^{##}$	$52,4 \pm 2,3^{##}$	$59,2 \pm 3,6$	$60,0 \pm 3,1^*$
Лимфоциты $23,0 \pm 3,1\%$	$23,4 \pm 2,9$	$23,0 \pm 2,7$	$25,0 \pm 3,1$	$27,0 \pm 3,2$	$14,7 \pm 1,9^{##}$	$15,1 \pm 1,8^{##}$	$18,4 \pm 3,3$	$22,7 \pm 3,2^*$
СОЭ $13,0 \pm 0,7 мм/ч$	$33,3 \pm 3,5^{###}$	$36,9 \pm 3,5^{##}$	$24,2 \pm 2,9^{**}$	$14,5 \pm 2,7^{***}$	$41,0 \pm 6,3^{###}$	$40,0 \pm 4,5^{##}$	$26,0 \pm 4,9$	$16,0 \pm 2,8^{***}$

Примечание: $^{\#} - p < 0,01$, $^{##} p < 0,05$, $^{###} p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых; $^* - p < 0,05$, $^{**} p < 0,01$, $^{***} p < 0,001$ различия до и после лечения в пределах одной группы.

Таблица 2. Динамика показателей уровня МНО (нг/мл) у больных ВП ($M \pm m$)
Table 2. Changes in MPO (ng/ml) in those suffering from community-acquired pneumonia ($M \pm m$)

Группы пациентов	Основная группа		Контрольная группа		Здоровые ($n = 30$)
	После лечения		После лечения		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Среднетяжелое течение ($n = 60$)	$16,1 \pm 1,2^{##}$ (14,3; 17,5)	$21,0 \pm 1,4^*$ (19,5; 23,1)	$15,8 \pm 1,3^{##}$ (13,7; 17,2)	$17,4 \pm 1,4$ (15,3; 19,7)	$20,57 \pm 1,64$ (18,6; 23,8) нг/мл
Тяжелое течение ($n = 18$)	$13,10 \pm 1,12^{\#}$ (11,6; 14,7)	$20,0 \pm 1,7^*$ (18,6; 22,1)	$13,06 \pm 1,40^{\#}$ (11,15; 15,3)	$16,4 \pm 1,9$ (14,5; 18,6)	

Примечание: $^{\#} - p < 0,01$ – различия до и после лечения в пределах одной группы; $^* - p < 0,05$; $^{##} - p < 0,05$ – различия с группой здоровых.

После лечения отмечена положительная динамика показателей МПО и общего анализа крови у пациентов обеих групп. Так, у пациентов основной группы, получавших курсы внутривенной лазерной терапии, к концу лечения, независимо от тяжести состояния, наблюдалась достоверная нормализация как уровня МПО, так и лейкоцитов и СОЭ. У пациентов контрольной группы хоть и наметилась тенденция к повышению МПО, но нормальные значения к моменту выписки не достигнуты. Показатели гемоглобина и эритроцитов, которые были несколько снижены до лечения, нормализовались, но уровень лейкоцитов и СОЭ у пациентов с тяжелой ВП к концу лечения превышал уровень нормы.

Помимо положительной лабораторной динамики, отмечалось улучшение клинической картины заболевания. Так, у пациентов основной группы уже к 5-6-му дню терапии наблюдали нормализацию температуры тела, уменьшение одышки и кашля, исчезновение болей в грудной клетке. У пациентов контрольной группы, получавших традиционную медикаментозную терапию, вышеуказанные изменения отмечались в более поздние сроки.

Таким образом, результаты данного исследования показали, что ВП среднетяжелого и в большей степени тяжелого течения сопровождается депрессией фагоцитарной функции нейтрофилов в виде снижения миелопероксидазной активности. Стандартная медикаментозная терапия больных ВП, проводимая в течение 10-14 дней, не приводит к достоверной нормализации содержания МПО в плазме крови, в то время как у больных, дополнительно получавших сеансы внутривенного лазерного облучения крови, отмечается достоверная нормализация уровня МПО и показателей клинического анализа крови, что свидетельствует о корригирующем действии ВЛОК на функциональную активность нейтрофилов. С нашей точки зрения, это способствует более активному уничтожению и разрушению поглощенных бактерий и обеспечивает успешное завершение воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурдули Н. М., Пилиева Н. Г. Изменение состояния микроциркуляторного русла у больных внебольничной пневмонией и возможности их коррекции // Владикавказ. мед.-биол. вестн. – 2007. – Т. VII, № 13. – С. 218-221.
- Варьянская Н. В., Ямкина Н. С., Санжаровская М. С. и др. Миелопероксидазная активность нейтрофилов различных регионов при хронической обструктивной болезни легких и в группе высокого риска // Матер. VII конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск: СибГМУ, 2006. – 167 с.
- Галкин А. А., Демидова В. С. Роль адгезии в активации нейтрофилов и цитотоксическом взаимодействии нейтрофилов с эндотелием // Успехи совр. биологии. – 2011. – Т. 131, № 1. – С. 62-78.
- Гейниц А. В., Москвин С. В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405». – М.–Тверь: Триада, 2010.
- Горудко И. В., Черкалина О. С. и др. Новые подходы к определению концентрации и пероксидазной активности миелопероксидазы в плазме крови человека // Биоорг. химия. – 2009. – Т. 35, № 5. – С. 1-11.
- Губжогова Е. Б. Состояние функционально-метаболической активности лейкоцитов при бронхолегочных заболеваниях бактериальной и вирусной этиологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нальчик, 2004.
- Пруткина Е. В., Цыбиков Н. Н. и др. Внутри- и внеклеточная концентрация медиаторов нейтрофилов и hsp-70 при развитии респираторного дистресс-синдрома, осложняющего течение вирусной пневмонии // Фундаментал. исследования. – 2012. – № 2. – С. 338-342.
- Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2010. – 82 с.

REFERENCES

- Burduli N.M., Piliyeva N.G. Changes in microvasculature state in those suffering from community-acquired pneumonia and opportunities for their management. *Vladikavkaz. Med. Biol. Vestn.*, 2007, vol. VII, no. 13, pp. 218-221. (In Russ.)
- Varvyanskaya N.V., Yamkina N.S., Sanzharovskaya M.S. et al. Myeloperoxidase activity of neutrophils of various regions in those suffering of chronic obstructive pulmonary disease and high risk group. *Mater. VII kongressa molodykh uchenykh i spetsialistov*. [Materials of the VIIth Conference of Young Scientists and Specialists]. Tomsk, SibGMU Publ., 2006, 167 p. (In Russ.)
- Galkin A.A., Demidova V.S. Role of adhesion in neutrophils activation and cytotoxic interaction of neutrophils with endothelium. *Uspekhi Sovr. Biologii*, 2011, vol. 131, no. 1, pp. 62-78. (In Russ.)
- Geynits A.V., Moskvina S.V. *Novye tekhnologii vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krvi: VLOK+UFOK i VLOK-405*. [New technologies of intravenous laser blood radiation: VLOK+UFOK and VLOK-405]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2010.
- Gorudko I.V., Cherkalina O.S. et al. New approach to testing the concentration and peroxidase activity of myeloperoxidase in human blood plasma. *Bioorg. Khimiya*, 2009, vol. 35, no. 5, pp. 1-11. (In Russ.)
- Gubzhokova E.B. *Sostoyaniye funktsionalno-metabolicheskoy aktivnosti leykotsitov pri bronkholegichnykh zabolevaniyakh bakterialnoy i virusnoy etiologii: Diss. kand. med. nauk*. [State of functional-metabolic leukocyte activity in bronchial and pulmonary diseases of bacterial and viral etiology. Cand. Diss.]. Nalchik, 2004.
- Prutkina E.V., Tsybikov N.N. et al. Intra- and extracellular concentration of neutrophils and hsp-70 mediators in case of respiratory distress syndrome, complicating the course of viral pneumonia. *Fundamental. Issledovaniya*, 2012, no. 2, pp. 338-342. (In Russ.)
- Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al. *Vnebolnichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike*. [Community-acquired pneumonia: practical guidelines on diagnostics, treatment and prevention]. Moscow, 2010, 82 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
362019, РСО–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40.

Бурдули Николай Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 5.
Тел.: 8 (8672) 76-86-49.

Габуева Алла Александровна

заочный аспирант кафедры внутренних болезней № 5.
E-mail: gabueva.alla.a@mail.ru

Поступила 08.06.2015

FOR CORRESPONDENCE:

*Northern Ossetian State Medical Academy,
Russian Ministry of Health,
40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz,
Northern Ossetia Republic – Alania, 362019.*

Nikolay M. Burduli
*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of General Medicine Department no. 5.
Phone: +7 (8672) 76-86-49.*

Alla A. Gabueva

*Post-Graduate Student of General Medicine Department no. 5.
E-mail: gabueva.alla.a@mail.ru*

Submitted on 08.06.2015

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ ФОРМЫ «ДНЕВНОЙ СТАЦИОНАР» В КОМПЛЕКСЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А. В. БЕЛОСТОЦКИЙ¹, Т. Ч. КАСАЕВА¹, Б. Я. КАЗЕННЫЙ², Е. В. КИРЬЯНОВА²

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

²БУЗ «Орловский противотуберкулезный диспансер», г. Орел

С целью изучения эффективности организационной формы «дневной стационар» при лечении больных туберкулезом легких проведен анализ данных за 10-летний период.

Материалы и методы: проанализированы эпидемиологические показатели по Орловской области за 10-летний период. Описана организация стационарзамещающей формы лечения туберкулеза «дневной стационар». На основании данных 734 больных, зарегистрированных для лечения в дневном стационаре за 10 лет, проведен анализ эффективности лечения.

Результаты. Выявлена тенденция к росту числа больных туберкулезом, получающих лечение по режиму «дневной стационар» (с 9,7 до 14,9%), эффективность лечения в дневном стационаре была высокой: в среднем 92,0% (по Орловской области – 80,2%, $p < 0,001$) при низком проценте отрыва от лечения, средний показатель – 1,2% (по Орловской области – 2,4%; $p = 0,35$).

Анализ других стационарзамещающих организационных форм лечения выявил уменьшение числа больных, получающих лечение в кабинетах специализированной противотуберкулезной помощи и фельдшерско-акушерских пунктах (с 13,0% в 2004 г. до 3,8% в 2013 г.), что связано со сложностью организации в них контролируемого лечения. Полноценное использование стационарзамещающих форм, предусматривающих ежедневный контроль за приемом противотуберкулезных препаратов, обеспечивает высокие показатели эффективности лечения, в том числе и у сложных в социальном плане пациентов, что положительно влияет на эпидемическую ситуацию в регионе.

Ключевые слова: туберкулез, дневной стационар, эффективность лечения, организация лечения, контроль за приемом противотуберкулезных препаратов, эпидемическая ситуация.

EFFICIENCY EVALUATION OF TREATMENT IN DAY HOSPITAL AS ONE OF TUBERCULOSIS CONTROL ACTIVITIES IN OREL REGION

A. V. BELOSTOTSKIY¹, T. CH. KASAEVA¹, B. YA. KAZENNY², E. V. KIRIANOVA²

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

²Orel TB Dispensary, Orel, Russia

In order to evaluate the efficiency of treatment in day hospital for pulmonary tuberculosis patients the data for 10 years have been analyzed.

Materials and methods: epidemiological rates in Orel Region for the last 10 years have been analyzed. Day hospital has been described as a treatment format substituting the in-patient treatment. Basing of the data of 734 patients registered for treatment in day hospital for 10 years the treatment efficiency has been analyzed.

Results. The tendency towards the increase in the number of TB patients receiving treatment in day hospital (from 9.7 to 14.9%), treatment efficiency in day hospital was high: the average rate made 92.0% (the same rate for Orel Region made – 80.2%, $p < 0.001$) with the low default rate, on the average it made – 1.2% (for Orel Region it made – 2.4%; $p = 0.35$).

The analysis of the other hospital substituting treatment forms detected the decrease in the number of patients receiving treatment in TB treatment rooms and feldscher stations (from 13.0% in 2004 to 3.8% in 2013) which is due to the difficulties in the provision of directly observed treatment in these units. The comprehensive use of the hospital substituting forms with the provision of the daily observation of TB drugs in-take assures high treatment efficiency rates, including in socially marginalized patients which provides the positive impact on the epidemic situation in the region.

Key words: tuberculosis, day hospital, treatment efficiency, treatment organisation, direct observation of TB drugs intake, epidemic situation.

Низкая приверженность к лечению больных туберкулезом остается одной из актуальных проблем борьбы с туберкулезом и является основной причиной досрочного прекращения пациентом лечения, что значительно повышает риск неблагоприятного течения заболевания [1, 2, 5]. Госпитализация больного туберкулезом в специализированные стационары – важный этап лечения, позволяющий обеспечить лечебно-охранительный режим, контролируемый прием химиопрепаратов, постоянный мониторинг общего состояния больного, выявление нежелательных побочных явлений на противотуберкулезные

препараты и их своевременную коррекцию. При этом длительное пребывание в стационаре может вызывать негативные психологические и социальные последствия для самого пациента и его семьи [3], а социально дезадаптированные лица, не выдерживая предписанный режим, зачастую самовольно покидают противотуберкулезные учреждения, прерывая лечение [6]. Чтобы провести таким пациентам полный курс химиотерапии с контролируемым приемом препаратов, требуется совершенствование организационных форм лечения, исключающих пребывание в круглосуточном стационаре.

Подход, ориентированный на пациента и использующий для повышения мотивации к лечению социальную поддержку больных, являлся одним из ключевых компонентов стратегии плана Всемирной организации здравоохранения «Остановить туберкулез 2006-2015» [4] и включен в Глобальный план по элиминации туберкулеза, принятый на 67-й Всемирной ассамблее здравоохранения на 2016-2035 гг.

Цель исследования: изучить эффективность организационной формы «дневной стационар» при лечении больных туберкулезом легких за 10-летний период, провести сравнительный анализ эффективности использования стационарзамещающих организационных форм при лечении туберкулеза на примере Орловской области.

Материалы и методы

Оценку эффективности организационной формы лечения «дневной стационар» проводили на базе бюджетного учреждения здравоохранения Орловской области «Орловский противотуберкулезный диспансер».

Орловская область в Российской Федерации является одной из самых благополучных по туберкулезу [7]. Динамика заболеваемости туберкулезом населения Орловской области и Российской Федерации с 2004 по 2013 г. представлена на рис. 1. Как видно из рис. 1, в области за этот период отмечалось стабильное снижение заболеваемости на 38,4% (с 61,4 в 2004 г. до 37,8 в 2013 г. на 100 тыс. населения). Этот показатель в регионе в 1,7 раза ниже, чем средний по Российской Федерации.

Распространенность туберкулеза среди населения Орловской области с 2004 по 2013 г. (рис. 2) снизилась на 55,9% и составила 75,9 на 100 тыс. населения. Это ниже, чем в целом по Российской Федерации, в 1,9 раза (147,5 на 100 тыс. населения).

Динамика показателя смертности от активного туберкулеза в Орловской области и Российской Федерации с 2004 по 2013 г. представлена на рис. 3. Как видно из рис. 3, смертность от туберкулеза в Орловской области уменьшилась на 58,9% и составила в 2013 г. 2,3 на 100 тыс. населения, что ниже в 4,7 раза, чем в целом по Российской Федерации.

Численность больных активным туберкулезом органов дыхания в Орловской области с 2004 по 2013 г. снизилась в 2,3 раза – с 1 389 до 589. При этом число больных с бактериовыделением уменьшилось с 696 до 199, а число больных с наличием распада в легком – с 355 до 111. Число больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя на территории Орловской области снизилось со 112 до 53 и в последние три анализируемых года сохранялось практически на одном уровне.

Одним из основных факторов, способствовавших снижению эпидемиологических показателей по туберкулезу, явилась организация полноценного контролируемого лечения всех без исключения больных туберкулезом.

Для этого фтизиатрическая служба Орловской области в полном объеме использовала хорошо организованные стационарзамещающие формы лечения «дневной стационар» и «лечение в поликлинике, кабинетах специализированной противотуберкулезной помощи (КСПП) и фельдшерско-акушерских пунктах (ФАП)».

Лечение больных в дневном стационаре было в Орловском областном противотуберкулезном диспансере впервые организовано в 1993 г. До 2004 г. дневной стационар входил в состав диагностического отделения, а затем был выделен как самостоятельное структурное подразделение на 110 пациенто-мест Бюджетного учреждения здравоохранения Орловской области «Областной противотуберкулезный диспансер». Организация

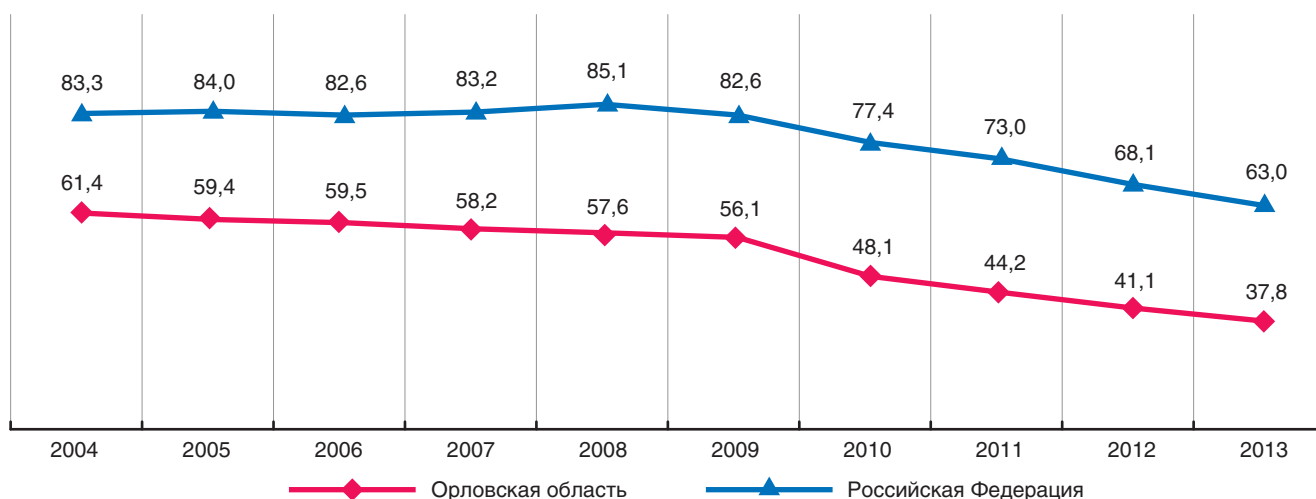


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом населения Орловской области и Российской Федерации с 2004 по 2013 г.

Fig. 1. Changes in tuberculosis incidence in Orel Region and Russian Federation from 2004 to 2013

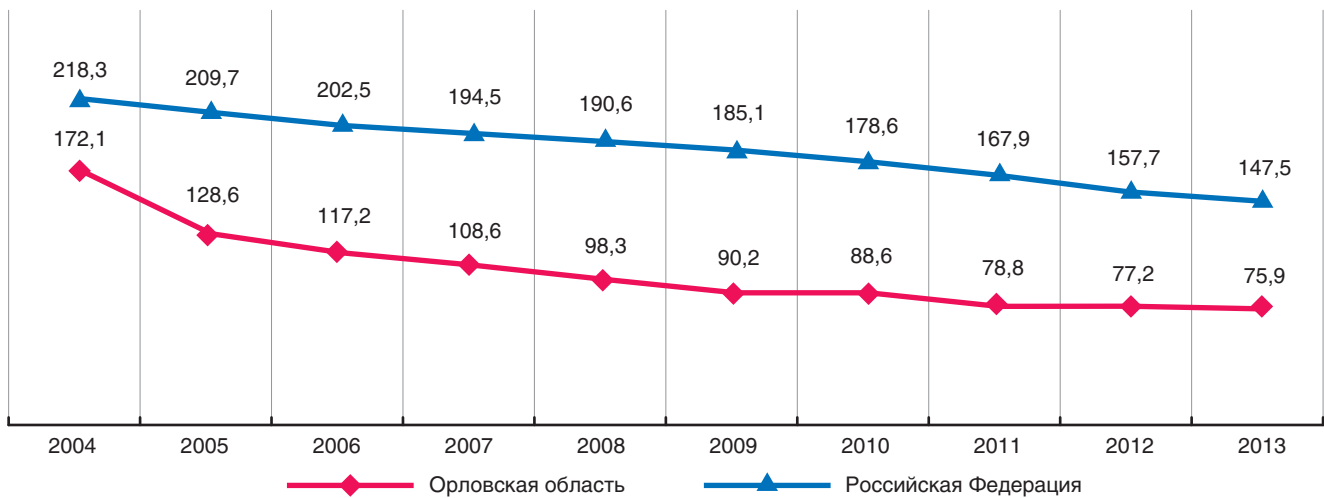


Рис. 2. Динамика распространенности туберкулеза среди населения Орловской области и Российской Федерации с 2004 по 2013 г.

Fig. 2. Changes in tuberculosis prevalence in Orel Region and Russian Federation from 2004 to 2013

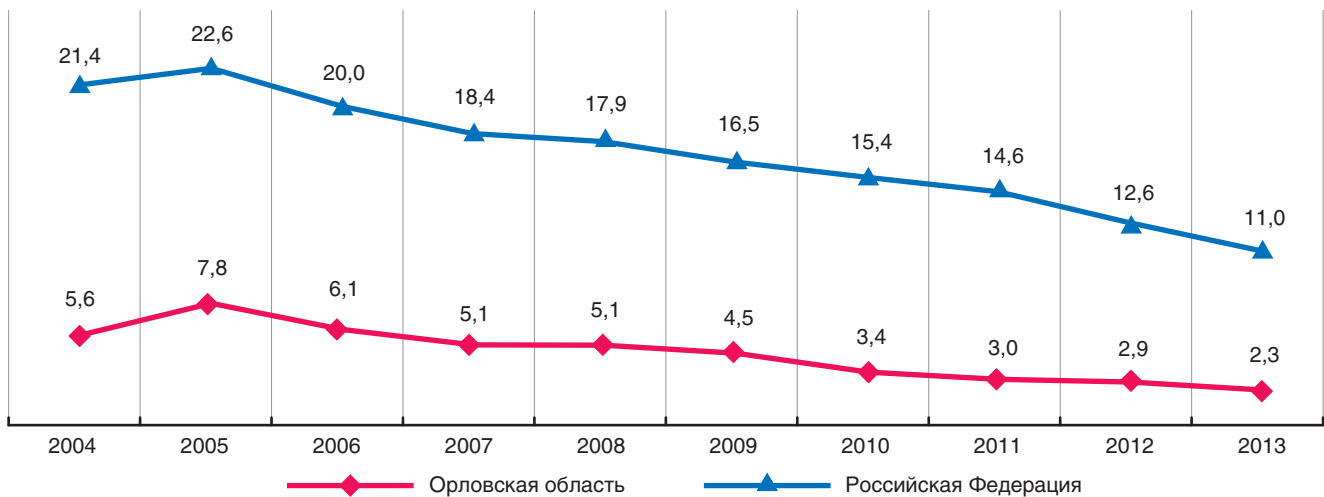


Рис. 3. Динамика показателя смертности от активного туберкулеза в Орловской области и Российской Федерации с 2004 по 2013 г.

Fig. 3. Changes in mortality due to active tuberculosis in Orel Region and Russian Federation from 2004 to 2013

лечения в дневном стационаре имеет высокую экономическую и клиническую эффективность и повышает приверженность больных к лечению, позволяя находиться большую часть суток в домашней обстановке [8].

В штатном расписании данного подразделения имеются: ставка заведующего отделением, ставки врачей-фтизиатров, старшей медицинской сестры, среднего и младшего медицинского персонала в количестве, соответствующем «Порядку оказания медицинской помощи больным туберкулезом» от 15.11.2012 г. № 932н.

Направление пациентов в дневной стационар осуществляли врачи-фтизиатры поликлиники ОПТД после обследования, определения показаний для лечения в дневном стационаре (оформляли

бланк-направление, универсальное для всех подразделений диспансера). В дневной стационар направляли жителей г. Орла и ближайшего пригорода. Для лечения в дневном стационаре могли переводить больных из отделений с круглосуточным пребыванием после достижения прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом микроскопии. В дневном стационаре проходили лечение пациенты с туберкулезом органов дыхания и внелегочным туберкулезом, в том числе с МЛУ возбудителя, если им не требовалось круглосуточное медицинское наблюдение и отсутствовала эпидемическая опасность распространения инфекции. Также в дневной стационар направляли пациентов для проведения пробной химиотерапии при определении активности туберкулезного процесса (0А группа учета), хи-

миофилактики и сезонных противорецидивных курсов химиотерапии. Кроме этого, лечение в дневном стационаре получали больные без бактериовыделения, которые по разным причинам отказывались от госпитализации в круглосуточный стационар.

На пациентов дневного стационара оформляли историю болезни и вели ту же документацию, что и в подразделениях круглосуточного стационара. Лечение пациентов в дневном стационаре осуществлялось с 8:30 до 18:00 ч, включая субботу и воскресенье. В рамках соблюдения инфекционного контроля в дневном стационаре были разграничены потоки больных в зависимости от наличия/отсутствия МЛУ возбудителя.

Пациенты дневного стационара принимали препараты под непосредственным наблюдением медицинского работника, то есть осуществлялось контролируемое лечение. Врач-фтизиатр осматривал пациентов при поступлении и далее ежедневно. В условиях дневного стационара был возможен прием препаратов 2 раза в день. Проводили ежемесячный лабораторный и инструментальный контроль наличия нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты. В случае появления тяжелых, неустраняемых побочных реакций пациента переводили в круглосуточный стационар. Лабораторное и инструментальное обследования проводили в параклинических подразделениях БУЗ Орловской области «ОПТД». В дневном стационаре при необходимости осуществляли консультации врачи узких специальностей. Торакальный хирург проводил консультацию для отбора на хирургическое лечение в первые 30 дней с момента госпитализации, а затем после очередного рентгенологического контроля. При отсутствии врача-специалиста пациента направляли на консультацию в поликлинику общей лечебной сети по месту жительства.

В отделении пациентов обеспечивали завтраками, им предоставляли социальную поддержку (продуктовые и гигиенические наборы и оплата проезда до места лечения и обратно, две поездки в день). Продуктовые и гигиенические наборы больные получали самостоятельно в кабинете социальной поддержки ОПТД. Социальная поддержка пациентам дневного стационара была организована в соответствии с регламентирующими документами.

Обеспечение дневного стационара противотуберкулезными препаратами, а также лекарственными средствами для симптоматической терапии, купирования побочных реакций, лечения сопутствующей патологии было централизованным и осуществлялось через аптеку ОПТД. В функции медицинских работников дневного стационара также входил оперативный поиск пациентов, не явившихся на лечение, что осуществлялось в день пропуска путем связи по телефону с самим больным, его родственниками, через участковую фтизиатрическую службу.

В среднем в дневном стационаре одновременно проходили лечение 110 человек, из них 6-8 пациентов имели лекарственную устойчивость возбудителя, в том числе МЛУ.

Результаты исследования

Всего за указанный период в дневном стационаре получили химиотерапию 2 055 человек, включая пробные и профилактические курсы: в 2004 г. – 199 (9,7%) человек, в 2005 г. – 152 (7,4%), в 2006 г. – 157 (7,6%), в 2007 г. – 166 (8,1%), в 2008 г. – 192 (9,3%), в 2009 г. – 189 (9,2%), в 2010 г. – 195 (9,5%), в 2011 г. – 251 (12,2%), в 2012 г. – 247 (12,0%), в 2013 г. – 307 (14,9%). За последние три года произошло увеличение числа больных, получивших лечение в дневном стационаре (со 195 до 307 человек), что свидетельствует о востребованности этой организационной формы. Из них 734 пациента получали основной курс химиотерапии по поводу активного туберкулеза (зарегистрированы для проведения химиотерапии по учетной форме № 01-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом» в соответствии с приказом Минздрава России № 50 от 13 февраля 2004 г.).

При анализе социальной характеристики установлено, что чаще всего пациенты дневного стационара, зарегистрированные для проведения лечения по учетной форме № 01-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом», были трудоспособного возраста, которые до болезни относились к категории «неработающие» – 44,8% (329 человек), категории «работающие» – 37,1% (272 человека), пенсионеров было 6,8% (50 человек), учащихся – 6,0% (44 человека), без определенного места жительства (БОМЖ) – 5,3% (39 человек). Лица БОМЖ не выдерживали режим круглосуточного стационара, но смогли пройти лечение в дневном стационаре, который являлся для них привлекательным за счет более свободного режима и оказываемой социальной поддержки.

При сравнении социальной характеристики всех зарегистрированных для лечения больных туберкулезом, получавших лечение в дневном стационаре, и всех остальных зарегистрированных для лечения больных туберкулезом Орловской области в 2004-2013 гг. выявлено, что социальный состав больных дневного стационара был более благоприятным: работающих и учащихся было больше (37,1% против 20,2% соответственно, $p < 0,001$; 6,0% против 2,7% соответственно, $p > 0,05$), неработающих – меньше (44,8% против 51,9% соответственно, $p < 0,05$), также меньше было пенсионеров (6,8% против 14,9% соответственно, $p > 0,05$) и лиц БОМЖ (5,3% против 8,8% соответственно, $p > 0,05$).

Результаты лечения в дневном стационаре представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, достоверных различий в эффективности лечения по годам не выявлено.

При сравнении результатов лечения зарегистрированных по учетной форме № 01-ТБ/у в 2004-2013 гг. больных из дневного стационара и больных всей Орловской области выявлено, что эффективность лечения в дневном стационаре была высокой: от 87,9 до 96,3%, в среднем – 92,0% (по Орловской области этот показатель составляет 80,2%, $p < 0,001$). Это подтверждает, что лечение в дневном стационаре проводится успешно, об этом же свидетельствует и более низкий процент отрыва от лечения – от 0 до 3,1%, средний показатель – 1,2% (по Орловской области – 2,4%, $p = 0,35$).

Для больных туберкулезом, проживающих в сельской местности, была введена стационарзамещающая организационная форма «лечение в КСПП и ФАП». В КСПП и ФАП проводили лечение по фазе продолжения химиотерапии, в отдельных случаях, при невозможности привлечения больного на госпитализацию, проводили весь курс химиотерапии. Контролировали прием препаратов медицинская сестра или фельдшер. Врач-фтизиатр КСПП осуществлял мониторинг побочных реакций на лекарственные препараты по жалобам пациента, клиническому осмотру, результатам

лабораторных исследований. Больным во время лечения в КСПП и ФАП предоставляли социальную поддержку в виде выдачи продуктовых и гигиенических наборов, а также оплаты проезда.

Всего с 2004 по 2013 г. в КСПП и ФАП получили лечение 1 843 больных: в 2004 г. – 275 (13,0%) человек, в 2005 г. – 227 (10,7%), в 2006 г. – 211 (10,0%), в 2007 г. – 217 (10,2%), в 2008 г. – 238 (11,2%), в 2009 г. – 184 (8,7%) человека, в 2010 г. – 152 (7,2%), в 2011 г. – 142 (6,7%), в 2012 г. – 124 (5,7%), в 2013 г. – 73 (3,8%). С 2004 г. по 2013 г. число пролеченных больных в КСПП и ФАП уменьшилось с 275 до 73 человек (с 13,0 до 3,8%, $p = 0,044$).

Чаще всего получали лечение в КСПП и ФАП больные трудоспособного возраста, до болезни не имевшие работы, – 53,0% (977 человек), имели работу – 25,4% (474 человек), пенсионеров было 14,2% (262 человек), учащихся – 2,1% (39 человек); 94 (5,1%) человека были без определенного места жительства, они проходили лечение в КСПП и ФАП, как правило, в связи с отказом от госпитализации.

Таблица 1. Результаты лечения больных в дневном стационаре с 2004 по 2013 г.

Table 1. Treatment outcomes of patients treated in day hospital from 2004 to 2013

Годы регистрации на лечение		Всего	Эффективное	Неэффективное	Умер от туберкулеза	Умер от других причин	Отрыв	Выбыл
2004	абс.	75	67	6	0	0	1	1
	%	100,0	89,3%	8,0%	0,0%	0,0%	1,3%	1,3%
2005	абс.	80	77	2	1	0	0	0
	%	100,0	96,3%	2,5%	1,3%	0,0%	0,0%	0,0%
2006	абс.	77	73	2	0	1	0	1
	%	100,0	94,8%	2,6%	0,0%	1,3%	0,0%	1,3%
2007	абс.	90	85	3	0	1	1	0
	%	100,0	94,4%	3,3%	0,0%	1,1%	1,1%	0,0%
2008	абс.	79	75	4	0	0	0	0
	%	100,0	94,9%	5,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2009	абс.	64	57	5	0	0	2	0
	%	100,0	89,1%	7,8%	0,0%	0,0%	3,1%	0,0%
2010	абс.	93	82	8	0	0	2	1
	%	100	88,2%	8,6%	0,0%	0,0%	2,2%	1,1%
2011	абс.	58	51	5	0	0	1	1
	%	100	87,9%	8,6%	0,0%	0,0%	1,7%	1,7%
2012	абс.	75	69	3	0	1	2	0
	%	100	92,0%	4,0%	0,0%	1,3%	2,7%	0,0%
2013	абс.	43	39	4	0	0	0	0
	%	100,0	90,7%	9,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Всего	абс.	734	675	42	1	3	9	4
	%	100,0	92,0%	5,7%	0,1%	0,4%	1,2%	0,5%

Таблица 2. Сравнение результатов лечения зарегистрированных в 2004-2013 гг. больных туберкулезом в дневном стационаре, в КСПП и ФАП и по Орловской области в целом

Table 2. Comparison of treatment outcomes tuberculosis patients registered in 2004-2013 in day hospital, in TB treatment rooms and feldscher stations and treatment outcomes in Orel Region in general

Группы больных		Всего	Эффективное	Неэффективное	Умер от туберкулеза	Умер от других причин	Отрыв	Выбыл
Лечение в КСПП и ФАП ¹	абс.	1 843	1 638	50	22	36	75	22
	%	100,0	88,9* ^{1,3}	2,7	1,2	2,0	4,1	1,2
Лечение в дневном стационаре ²	абс.	734	675	42	1	3	9	4
	%	100,0	92,0* ^{2,3}	5,7	0,1	0,4	1,2	0,5
Лечение в целом по Орловской области ³	абс.	4 368	3 502	428	156	119	107	56
	%	100,0	80,2* ^{1,2}	9,8	3,6	2,7	2,4	1,3

Примечание: * – разница достоверна между строками, указанными цифрами, $p < 0,05$.

Эффективность лечения больных в КСПП и ФАП составила 88,9% и не имела статистической разницы с эффективностью лечения в дневном стационаре (табл. 2). Обращает на себя внимание большая доля больных с отрывом от лечения в КСПП и ФАП по сравнению с дневным стационаром (4,1% против 1,2%, $p < 0,05$). При этом процент отрыва от лечения при этой организационной форме был сопоставим с данным показателем по Орловской области в целом за исследуемый период – 4,1 и 3,4% соответственно, $p > 0,05$.

Выводы

1. В Орловской области с 2004 по 2013 г. заболеваемость туберкулезом снизилась на 38,4%, распространенность туберкулеза – на 55,9%, смертность от туберкулеза – на 58,9%.

2. За последнее десятилетие в Орловской области увеличилась доля больных туберкулезом, получающих лечение в дневных стационарах противотуберкулезной службы (с 9,7 до 14,9%). При этом доля больных, получавших лечение в КСПП и ФАП, уменьшилась (с 13,0% в 2004 г. до 3,8% в 2013 г.), что связано со сложностью организации в них контролируемого лечения.

3. Эффективность лечения по организационной форме «дневной стационар» была высокой (92,0%) и сопоставима с таковой в КСПП и ФАП (88,8%), $p > 0,05$. При этом процент отрыва больных от лечения в дневном стационаре был минимален и составил 1,2% против 4,1% при лечении в КСПП и ФАП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белостоцкий А. В., Касаева Т. Ч., Кузьмина Н. В. и др. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению // Туб. – 2015. – № 4. – С. 4-8.
2. Васильева И. А., Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Эффективность химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. – Сургут: Таймер, 2011. – 136 с.

3. Васильева И. А., Самойлова Г. А., Зимина В. Н. и др. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. – 2013. – № 5. – С. 31-38.
4. Кораблев В. Н. Модернизация организационно-экономической модели как основа повышения эффективности здравоохранения в современных условиях. – Изд-во ГБОУ ВПО "ДВГМУ", 2011. – 275 с.
5. Паролина Л. Е., Баринбойм О. Н., Докторова Н. П. Приверженность к лечению впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туб. – 2011. – Т. 88, № 5. – С. 100-101.
6. Свистунова В. А. Анализ факторов, определяющих приверженность к лечению больных туберкулезом // Бюл. мед. интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2.
7. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
8. Шурыгин А. А., Матасова Е. В., Степанова Е. А. Оценка эффективности работы дневного противотуберкулезного стационара // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 57.

REFERENCES

1. Belostotskiy A.V., Kasaeva T.Ch., Kuzmina N.V. et al. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients *Tub.*, 2015, no. 4, pp. 4-8. (In Russ.)
2. Vasilieva I.A., Kuzmina N.V., Musatova H.B. *Effektivnost khimioterapii bolnykh lekarstvenno-ustoychivym tuberkulezom legkikh.* [Chemotherapy efficacy in drug resistant pulmonary tuberculosis patients]. Surgut, Taymer Publ., 2011, 136 p.
3. Vasilieva I.A., Samoylova G.A., Zimina V.N. et al. Treatment of tuberculosis: past experience, current state and prospectives. *Tub.*, 2013, no. 5, pp. 31-38. (In Russ.)
4. Korablev V.N. *Modernizatsiya organizatsionno-ekonomicheskoy modeli kak osnova povysheniya effektivnosti zdravookhraneniya v sovremennykh usloviyakh.* [Upgrade of organizational and economic model as a basis for health care efficiency enhancement nowadays]. GBOU VPO DVGMU Publ., 2011, 275 p.
5. Parolina L.E., Barinboym O.N., Doktorova N.P. Treatment adherence in new drug resistant tuberculosis patients. *Tub.*, 2011, vol. 88, no. 5, pp. 100-101. (In Russ.)
6. Svistunova V.A. Analysis of factors defining treatment compliance in tuberculosis patients. *Bulleten' Med. Internet-Conferentsiy*, 2013, vol. 3, no. 2. (In Russ.)
7. *Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispol'zuemykh v Rossijskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
8. Shurygin A.A., Matasova E.V., Stepanova E.A. Evaluation of operation efficiency of day TB center. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2013, no. 1, pp. 57. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Малая Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Белостоцкий Андрей Викторович

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Касаева Тереза Черменовна

ассистент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

БУЗ «Орловский противотуберкулезный диспансер», 302027, г. Орел, ул. Цветаева, д. 15.

Казенный Борис Яковлевич

кандидат медицинских наук, главный врач.

Кирьянова Елена Витальевна

*заместитель главного врача по организационно-методической работе
E-mail: evit-optd@yandex.ru*

FOR CORRESPONDENCE:

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health, 8-2, Malaya Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Andrey V. Belostotsky

Doctor of Medical Sciences, Head of Department for Organisation and Management of Medications Turnover by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Tereza Ch. Kasaeva

Assistant of the Department for Organisation and Management of Medications Turnover by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Orel TB Dispensary, 15, Tsvetaeva St., Orel, 302027.

Boris Ya. Kazenny

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.

Elena V. Kirianova

*Deputy Head Doctor on Reporting and Statistics
E-mail: evit-optd@yandex.ru*

Submitted on 26.10.2015

Поступила 26.10.2015

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЕДЛЕННОРАСТУЩИХ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ

С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ, Е. Е. ЛАРИОНОВА, Т. Г. СМІРНОВА, И. Ю. АНДРИЕВСКАЯ, Е. А. КИСЕЛЕВА, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

С целью изучения спектра лекарственной чувствительности медленно растущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) с определением минимальных ингибирующих концентраций (МИК) к панели препаратов, включающей как противотуберкулезные препараты, так и антимикробные препараты широкого спектра действия, исследовано 68 штаммов медленно растущих НТМБ, относящихся к видам *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* и *M. simiae*. МИК препаратов определяли с использованием панели из 13 препаратов SLOWMYCO Sensititre (Trek Diagnostic System, Thermo Scientific, США). Показано, что большинство исследованных штаммов НТМБ чувствительны к кларитромицину и рифабутину. Также достаточно эффективны были амикацин, линезолид и моксифлоксацин. С учетом того, что для микобактерий комплекса *M. avium* не определены точные пограничные концентрации препаратов, актуально проведение исследований, направленных на сопоставление результатов определения МИК препаратов *in vitro* с эффективностью терапии.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, минимальная ингибирующая концентрация, лекарственная чувствительность.

DRUG SUSCEPTIBILITY OF LOW GROWING NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA

S. N. ANDREEVSKAYA, E. E. LARIONOVA, T. G. SMIRNOVA, I. YU. ANDRIEVSKAYA, E. A. KISELEVA, L. N. CHERNOUSOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

In order to investigate the spectrum of drug susceptibility of slowly growing of non-tuberculous mycobacteria and define minimum inhibiting concentrations (MIC) regarding the drug panel including anti-tuberculosis drugs and antimicrobial agents of wide spectrum, 68 strains of slow growing non-tuberculous mycobacteria belonging to such species as *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* and *M. simiae* were tested. Minimum inhibiting concentrations were defined with use of the panel consisting of 13 drugs of SLOWMYCO Sensititre (Trek Diagnostic System, Thermo Scientific, USA). It has been proved that the majority of tested strains of non-tuberculous mycobacteria were susceptible to clarithromycin and rifabutin. Amikacin, linezolid and moxifloxacin were also fairly effective. Considering that for mycobacteria of *M. avium* the borderline drug concentrations were not defined it is important to investigate and to compare the results of defining minimum inhibiting concentrations *in vitro* with therapy efficiency.

Key words: non-tuberculous mycobacteria, minimum inhibiting concentration, drug susceptibility.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – свободно живущие сапрофиты, широко распространенные в окружающей среде. Они часто встречаются в почве, пыли, природных и искусственных резервуарах воды, у различных видов домашних и диких животных, в продуктах животноводства [11, 15]. В настоящее время описано более 150 видов НТМБ [13]. Первыми НТМБ, для которых установлена способность вызывать хронические заболевания у человека (микобактериоз), была группа медленно растущих НТМБ [24]. Эта группа микобактерий включает спектр видов с различной клинической значимостью для человека [10, 29].

НТМБ редко передаются при контакте от человека человеку, основным источником заражения служат объекты окружающей среды [21]. Описаны вспышки микобактериоза, вызванные контактом пациентов с одним и тем же «резервуаром» инфекции [23]. В большинстве стран от больных микобактериозом чаще всего выделяют виды комплекса *M. avium* (МАС), в который включают *M. avium* и *M. intracellulare*, далее следуют виды *M. gordonae* и *M. xenopi* [14, 18].

В последнее десятилетие во всем мире возросли заболеваемость и смертность, вызванная микобактериозом, особенно среди больных СПИДом, от которых чаще всего выделяются *M. avium* [20, 22, 28]. Вызывает беспокойство тот факт, что инфекции, обусловленные некоторыми видами медленно растущих НТМБ, в первую очередь МАС, часто ассоциируются с неудачей лечения, приводя к большому числу смертельных исходов [16].

Лечение микобактериоза является сложной задачей вследствие природной устойчивости НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов [2, 6]. В РФ выявлению НТМБ до недавнего времени уделялось недостаточно внимания из-за трудоемкости проведения биохимических диагностических тестов, поэтому часто микобактериоз, учитывая схожесть клинических, рентгенологических и морфологических проявлений, могли ошибочно принимать за туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [8, 27]. Появление современных молекулярных методов позволило совершенствовать диагностику микобактериоза и привлечь внимание научной общественности к данной проблеме [7].

Для эффективного лечения микобактериоза необходимо назначение индивидуальной схемы терапии, основанной на определении лекарственной чувствительности возбудителя. В РФ до сих пор не существует единых стандартов определения лекарственной чувствительности НТМБ. Часто чувствительность НТМБ определяют по аналогии с микобактериями туберкулеза методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и методом пропорций в системе Bactec MGIT 960 [3, 5]. Однако применение этих методов малоинформативно, учитывая природную устойчивость НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов, поэтому необходимо дополнительное определение устойчивости к антибиотикам широкого спектра действия. Основным существующим на сегодня документом, регламентирующим постановку тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) для НТМБ, являются рекомендации Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI) [12], в которых для определения чувствительности НТМБ рекомендуется использовать микрометод серийных разведений в жидкой питательной среде, позволяющий определить минимальные ингибирующие концентрации (МИК) используемых препаратов. Единственной коммерческой сертифицированной тест-системой, позволяющей применять этот метод для определения лекарственной чувствительности НТМБ, являются панели RAPMICO для быстрорастущих микобактерий, нокардий и других аэробных актиномицетов и SLOWMYCO для медленнорастущих микобактерий (TREK Diagnostic Systems, Thermo Scientific, США), рекомендованные к применению Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [4, 9].

В работе, обобщающей данные по диагностике НТМБ в странах Европы, было отмечено, что в большинстве лабораторий в повседневной практике проводятся только ТЛЧ быстрорастущих НТМБ, в то время как для медленнорастущих НТМБ – исключительно по запросу из клиники [14]. Возможно, такая ситуация сложилась вследствие того, что именно для медленнорастущих НТМБ до сих пор остается открытым вопрос о роли определения лекарственной чувствительности *in vitro*, а рекомендации по проведению ТЛЧ ограничены [12, 17]. Поэтому представлялось актуальным изучить спектр лекарственной чувствительности медленнорастущих НТМБ с МИК к панели препаратов, включающей как противотуберкулезные препараты, так и антимикробные препараты широкого спектра действия.

Материалы и методы

Штаммы НТМБ. Исследовано 68 штаммов медленнорастущих НТМБ, относящихся к видам

M. avium (33 штамма), *M. intracellulare* (12 штаммов), *M. gordonae* (8 штаммов), *M. kansasii* (7 штаммов), *M. xenopi* (6 штаммов), *M. malmoense* (1 штамм) и *M. simiae* (1 штамм), выделенных на жидких питательных средах в системе Bactec MGIT 960 при посеве диагностического материала от 68 больных из клиники ФГБНУ «ЦНИИТ» за 2011-2014 гг. Дифференциацию НТМБ от *M. tuberculosis* проводили с использованием иммунохроматографического экспресс-теста BD MGIT TBc ID (Becton Dickinson, США) [26]. Видовую принадлежность НТМБ устанавливали с применением тест-системы GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) [25].

Определение лекарственной чувствительности штаммов медленнорастущих НТМБ выполняли с использованием набора SLOWMYCO Sensititre (Trek Diagnostic System, Thermo Scientific, США), который представляет собой панель двукратных разведений 13 препаратов: амикацин (1-64 мкг/мл), ципрофлоксацин (0,12-16 мкг/мл), кларитромицин (0,06-16 мкг/мл), доксициклин (0,12-16 мкг/мл), этамбутол (0,5-16 мкг/мл), этионамид (0,3-20 мкг/мл), изониазид (0,25-8 мкг/мл), линезолид (1-64 мкг/мл), моксифлоксацин (0,12-8 мкг/мл), рифабутин (0,25-8 мкг/мл), рифампицин (0,12-8 мкг/мл), стрептомицин (0,5-64 мкг/мл), триметоприм/сульфаметоксазол (0,12/2,38,-8/152 мкг/мл). Исследование проводили согласно инструкции производителя. Кратко: суспензию микобактерий в концентрации 5×10^5 КОЕ/мл вносили по 100 мкл в каждую ячейку планшета и инкубировали в течение 7-14 сут при 37°C до появления в контрольной ячейке роста культуры. Оценку результатов осуществляли с использованием инвертированного микроскопа Olympus (США), считая минимальной ингибирующей ту концентрацию препарата, при которой рост культуры не визуализировался.

Результаты исследования

В результате определения лекарственной чувствительности медленнорастущих НТМБ к панели препаратов SLOWMYCO установлено, что для большинства штаммов *M. avium* МИК амикацина составляла 16-32 мкг/мл (23/33 штамма), ципрофлоксацина – 16 мкг/мл и выше (28/33 штамма), кларитромицина – 2-4 мкг/мл (22/33 штамма), доксициклина – 16 мкг/мл и выше (31/33 штамма), этамбутола – 8-16 мкг/мл (26/33 штамма). Спектр МИК этионамида распределялся в диапазоне от 1,2 до более 20 мкг/мл. МИК изониазида в отношении большинства штаммов *M. avium* составляла более 8 мкг/мл (22/33 штамма), линезолида – 16-32 мкг/мл (27 штаммов), моксифлоксацина – 2-4 мкг/мл (25/33 штамма), рифабутин – 0,25 мкг/мл (24/33 штамма), рифампицина 4 мкг/мл и выше (29/33 штамма), стрептомици-

на 64 мкг/мл и выше (27/33 штамма) и триметоприм/сульфаметоксазола – более 8/152 мкг/мл (23/33 штамма).

Для штаммов *M. intracellulare* в целом наблюдалась сходная со штаммами *M. avium* ситуация по спектру МИК: для большинства штаммов МИК амикацина составила 16-32 мкг/мл (7/12 штаммов), ципрофлоксацина – 8-16 мкг/мл и выше (11/12 штаммов), кларитромицина – 1 мкг/мл (6/12 штаммов), доксициклина 16 мкг/мл и выше (11/12 штаммов), этамбутола – 8 мкг/мл (7/12 штаммов). МИК этионамида для всех штаммов была выше 2,5 мкг/мл, без четкого выделения преобладающей концентрации. МИК изониазида для большинства штаммов *M. intracellulare* была более 8 мкг/мл (5/12 штаммов), линезолида – 16 мкг/мл (7/12 штаммов), моксифлоксацина – 2-4 мкг/мл (8/12 штаммов), рифабутина – 0,25 мкг/мл (8/12 штаммов), рифампицина – 1-4 мкг/мл (10/12 штаммов), стрептомицина – 64 мкг/мл и выше (7/12 штаммов), триметоприм/сульфаметоксазола – более 8/152 мкг/мл (10/12 штаммов).

Для штаммов *M. gordonae* МИК амикацина равномерно распределялась в диапазоне от 1 до 32 мкг/мл. МИК ципрофлоксацина для большинства штаммов *M. gordonae* составила 1-2 мкг/мл (4/8 штаммов), кларитромицина – 0,06 мкг/мл (4/8 штаммов), доксициклина – 2-4 мкг/мл (4/8 штаммов), этамбутола 16 мкг/мл и выше (4/8 штаммов), этионамида 2,5-5 мкг/мл, изониазида – от 4 мкг/мл для всех штаммов, линезолида – 1 мкг/мл (4/8 штаммов), моксифлоксацина – 0,12-0,25 мкг/мл (5/8 штаммов), рифабутина – 0,25 мкг/мл (5/8 штаммов), рифампицина – 1-4 мкг/мл (6/8 штаммов), стрептомицина – от 8 мкг/мл для всех штаммов, триметоприм/сульфаметоксазола – более 8/152 мкг/мл (6/8 штаммов).

МИК амикацина для штаммов *M. kansasii* распределялась в диапазоне от 1 до 64 мкг/мл, а этионамида – от 0,3 до 5 мкг/мл. МИК ципрофлоксацина для большинства штаммов *M. kansasii* составляла 4 мкг/мл (3/7 штаммов), кларитромицина – 0,25-0,5 мкг/мл (6/7 штаммов), доксициклина и этамбутола – 16 мкг/мл и выше (5/7 штаммов), изониазида 0,5-1 мкг/мл (5/7 штаммов), линезолида – 2 мкг/мл (6/7 штаммов), моксифлоксацина – 0,12 мкг/мл (3/7 штаммов), рифабутина – 0,25 мкг/мл (6/7 штаммов), рифампицина – 0,5-1 мкг/мл (5/7 штаммов), стрептомицина – от 8 мкг/мл для всех штаммов, триметоприм/сульфаметоксазола – более 8/152 мкг/мл (6/7 штаммов).

Для большинства штаммов *M. xenopi* МИК амикацина составила 2-4 мкг/мл (5/6 штаммов), кларитромицина – 0,06 мкг/мл (5/6 штаммов), доксициклина и этамбутола 16 мкг/мл и выше (4/6 и 5/6 штаммов соответственно), линезолида – 2 мкг/мл (4/6 штаммов), рифабутина – 0,25 мкг/мл (4/6 штаммов), рифампицина – 4 мкг/мл и выше (6/6

штаммов), стрептомицина – 16 мкг/мл (3/6 штаммов), триметоприм/сульфаметоксазола – более 8 мкг/мл в пересчете на триметоприм (5/6 штаммов). МИК ципрофлоксацина для всех штаммов *M. xenopi* распределялась в диапазоне 0,25-2 мкг/мл, этионамида – 0,6-10 мкг/мл, изониазида – от 0,25 до более 8 мкг/мл, моксифлоксацина – 0,12-1 мкг/мл.

Штамм *M. simiae* был чувствителен только к высоким концентрациям представленных в панели препаратов. МИК амикацина и линезолида составила 32 мкг/мл, МИК кларитромицина – 8 мкг/мл. Для других препаратов панели МИК не были установлены, так как штамм был устойчив к максимальным концентрациям.

Для штамма *M. malmoense* точное значение МИК было установлено для амикацина (16 мкг/мл), кларитромицина (0,25 мкг/мл), этамбутола (8 мкг/мл), этионамида (20 мкг/мл), линезолида, моксифлоксацина и рифабутина (4 мкг/мл для каждого). Другие препараты панели не подавляли рост культуры даже в максимальной концентрации.

На основании определения лекарственной чувствительности рассчитаны величины МИК50 и МИК90 каждого препарата панели SLOWMYCO для исследованных видов медленно растущих НТМБ (табл. 1).

Получив спектр МИК для препаратов панели, представляется важным прогноз клинической чувствительности каждого штамма для составления индивидуальной схемы химиотерапии. По рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), для установления клинической чувствительности необходимо провести сопоставление полученных результатов с пограничными значениями МИК для каждого препарата, которые устанавливаются на основании зависимости между величиной МИК препарата в отношении возбудителя, фармакокинетическими характеристиками препарата и эффективностью лечения [1].

Проблема заключается в том, что критерии интерпретации результатов определения лекарственной чувствительности медленно растущих НТМБ детально не проработаны. Так, в последней редакции рекомендаций Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI), посвященной определению лекарственной чувствительности микобактерий, нокардий и других аэробных актиномицетов, указано, что для МАС единственным классом препаратов, для которого установлена четкая корреляция между чувствительностью *in vitro* и клиническим ответом, являются макролиды, а именно азитромицин и кларитромицин. Для моксифлоксацина и линезолида предложены «предварительные» пограничные концентрации. Для остальных препаратов, которые могут быть использованы для лечения МАС-инфекции, не было проведено адекватных исследований, пограничные концентрации этих препаратов для МАС не указаны [12].

Таблица 1. МИК50 и МИК90 препаратов панели SLOWMYCO для исследованных видов медленно растущих НТМБ

Table 1. MIC50 and MIC90 of SLOWMYCO panel for tested slow growing non-tuberculous mycobacteria

Препараты	<i>M. avium</i>		<i>M. intracellulare</i>		<i>M. gordonae</i>		<i>M. kansasii</i>		<i>M. xenopi</i>	
	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)	МИК90 (мкг/мл)	МИК50 (мкг/мл)
1 Амикацин	32	> 64	16	32	4	32	8	64	2	8
2 Ципрофлоксацин	16	> 16	16	> 16	2	16	4	> 16	0,5	2
3 Кларитромицин	2	8	1	2	0,06	2	0,25	0,5	0,06	0,5
4 Доксициклин	> 16	> 16	> 16	> 16	4	> 16	16	> 16	16	> 16
5 Этамбутол	8	> 16	8	8	8	> 16	16	> 16	16	> 16
6 Этионамид	5	> 20	10	> 20	5	> 20	0,6	5	1,2	10
7 Изониазид	> 8	> 8	4	> 8	8	> 8	1	> 8	1	> 8
8 Линезолид	32	64	16	32	1	32	2	8	2	4
9 Моксифлоксацин	2	8	4	8	0,25	4	0,25	2	0,25	1
10 Рифабутин	0,25	1	0,25	0,5	0,25	2	0,25	2	0,25	0,5
11 Рифампицин	8	> 8	2	8	1	4	1	2	4	> 8
12 Стрептомицин	64	> 64	64	> 64	16	> 64	16	> 64	16	64
13 Триметоприм/сульфаметоксазол	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8

Для *M. kansasii* и *M. marinum* установлены пограничные концентрации для большего числа препаратов (девяти и десяти соответственно), а для других видов медленно растущих НТМБ рекомендуется пользоваться интерпретацией МИК, предложенной для *M. kansasii*. Необходимо отметить, что пограничные концентрации одноименных препаратов для разных видов НТМБ идентичны, это дает основание предположить, что отработанные для *M. kansasii* и *M. marinum* значения пограничных концентраций препаратов могут быть справедливы и для штаммов МАС. Поэтому далее для ориентировочной оценки клинической чувствительности штаммов МАС использованы пограничные концентрации препаратов, разработанные для других видов медленно растущих НТМБ. На этом же допущении базировались G. Li et al. при изучении лекарственной чувствительности стандартных штаммов НТМБ [19]. Из этой же публикации взяты пограничные концентрации для препаратов панели, которые отсутствуют в рекомендациях CLSI (изониазид, этионамид и стрептомицин). Обобщенные критерии интерпретации результатов определения чувствительности медленно растущих НТМБ для получения ориентировочных данных по клинической чувствительности штаммов представлены в табл. 2.

Сопоставление величин МИК50 и МИК90 с пограничными концентрациями препаратов позволило определить препараты, наиболее эффективные в отношении изученных видов НТМБ (табл. 3).

При определении спектра лекарственной устойчивости индивидуально для каждого штамма показано, что штаммы *M. avium* устойчивы как минимум к 6 препаратам панели, большинство штаммов – устойчивы к 8 препаратам панели и более (26/33, 78,8%), более половины штаммов – к 9 и более (19/33, 57,6%), почти треть (9/33, 27,2%) – к 10 препаратам и более. Три штамма были чувствительны только к кларитромицину, причем один из штаммов имел промежуточную чувствительность к этому препарату (рис. 1А). Штаммы *M. intracellulare* были устойчивы по крайней мере к 4 препаратам панели, большинство – к 8 препаратам и более (8/12, 66,7%), максимально – к 10 препаратам (2/12) (рис. 1Б).

Четыре штамма *M. kansasii* были устойчивы к 5 препаратам, 2 – к 6 препаратам и 1 – к 8 препаратам (рис. 1В). Профиль лекарственной устойчивости штаммов *M. gordonae* варьировал от 4 до 9 препаратов, *M. xenopi* – от 3 до 8 препаратов (рис. Г, Д). Исследованный штамм *M. malmoense* был устойчив к 10 препаратам (чувствителен к амикацину, кларитромицину и линезолиду), *M. simae* – к 11 препаратам (чувствителен только к кларитромицину, к амикацину – пограничная чувствительность) (рис. 1Е).

Заключение

Определение лекарственной чувствительности микрометодом серийных разведений в жидкой

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности медленно растущих НТМБ: пограничные значения МИК (мкг/мл)

Table 2. Criteria for results interpretation of susceptibility testing of slow growing non-tuberculosis mycobacteria: borderline values of MIC (mcg/ml)

Препараты		Значения МИК (мкг/мл) для распределения штаммов по категориям		
		пограничная чувствительность	устойчивые	чувствительные
1	Амикацин	≤ 16	32	≥ 64
2	Ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
3	Кларитромицин	≤ 8	16	≥ 32
4	Доксициклин	≤ 1	2-4	≥ 8
5	Этамбутол	≤ 2	4	≥ 8
6	Этионамид	≤ 2,5	–	≥ 5
7	Изониазид	≤ 0,5	–	≥ 1
8	Линезолид	≤ 8	16	≥ 32
9	Моксифлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
10	Рифабутин	≤ 2	–	≥ 4
11	Рифампицин	≤ 1	–	≥ 2
12	Стрептомицин	≤ 2,5	–	≥ 5
13	Триметоприм/сульфаметоксазол	≤ 2/38	–	≥ 4/76

Таблица 3. Препараты, эффективные в отношении медленно растущих НТМБ

Table 3. Drugs effective against slow growing non-tuberculous mycobacteria

Препараты	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. goodnae</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>
Препараты, эффективные в отношении по крайней мере 90% штаммов	Кларитромицин Рифабутин	Кларитромицин Рифабутин	Кларитромицин Рифабутин	Кларитромицин Рифабутин Линезолид	Кларитромицин Рифабутин Амикацин Линезолид Моксифлоксацин
Препараты, эффективные в отношении по крайней мере 50% штаммов	Амикацин Моксифлоксацин	Амикацин Линезолид	Амикацин Линезолид Моксифлоксацин Рифампицин Ципрофлоксацин* Доксициклин*	Амикацин Этионамид Моксифлоксацин Рифампицин	Ципрофлоксацин Этионамид

Примечание: * – МИК50 соответствует промежуточной чувствительности.

питательной среде (в формате 96-луночного планшета) с использованием панели SLOWMYCO показало, что большинство исследованных штаммов медленно растущих НТМБ чувствительны к кларитромицину и рифабутину. Также достаточно эффективны были амикацин, линезолид и моксифлоксацин. В то же время такие препараты панели, как этамбутол, изониазид, стрептомицин, триметоприм/сульфаметоксазол, подавляли рост исследованных штаммов преимущественно в высоких концентрациях, существенно превышающих критическую.

Следует еще раз подчеркнуть, что до сих пор нет единого критерия определения лекарственной чувствительности НТМБ, а для использованного в данной работе метода, рекомендованного Инсти-

тутом по клиническим и лабораторным стандартам (США) и Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, существуют ограничения в интерпретации результатов вследствие непроработанных пограничных концентраций препаратов для разных видов НТМБ. Особенно это актуально для МАС, играющих основную роль в развитии нетуберкулезных заболеваний легких. В проведенном исследовании показано, что профиль резистентности штаммов *M. avium* включал наибольшее число препаратов панели SLOWMYCO по сравнению с другими видами НТМБ, что диктует необходимость проведения исследований, направленных на сопоставление результатов ТЛЧ *in vitro* с эффективностью терапии.

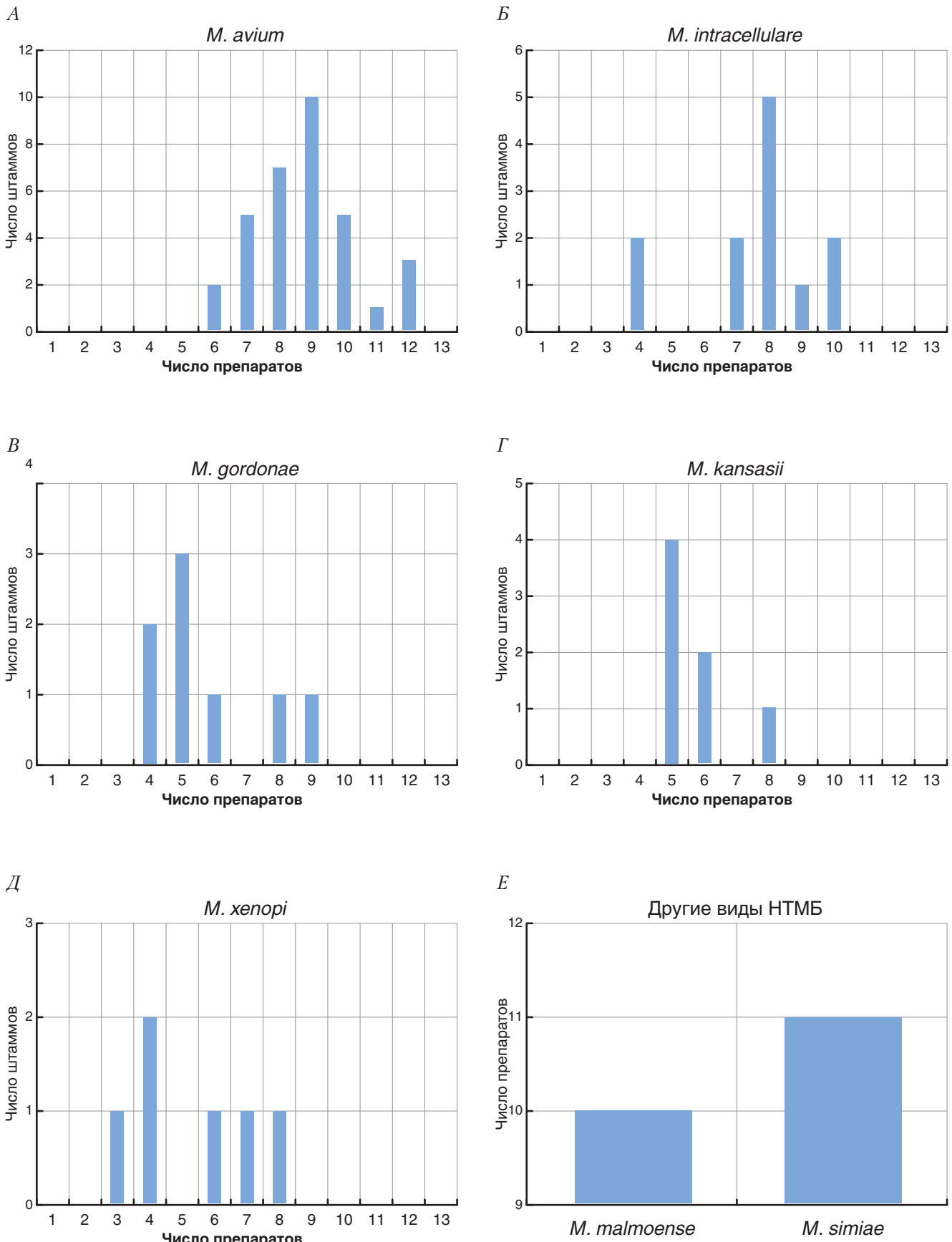


Рис. Спектр лекарственной устойчивости исследованных штаммов медленно растущих НТМБ
 Fig. The drug susceptibility spectrum of the tested strains of slow growing non-tuberculous mycobacteria

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – 2014. – 154 с.
2. Литвинов В. И., Макарова Н. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.
3. Майорова А. А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: Автореф. ... канд. биол. наук. – М., 2007. – 26 с.
4. Макарова М. В., Краснова М. А., Хачатурьянц Е. Н. Чувствительность нетуберкулезных микобактерий к лекарственным препаратам // Туб. – 2011. – № 6. – С. 51-55.
5. Макарова М. В., Фрейман Г. Е. Изучение чувствительности нетуберкулезных микобактерий, выделенных на плотных и жидких питательных средах, к противотуберкулезным препаратам // Туб. – 2009. – № 8. – С. 49-51.
6. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – 224 с.
7. Приказ № 951 МЗ РФ от 29.12.2014 г. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. – 44 с.
8. Черноусова Л. Н. Современная микробиологическая диагностика ТБ. Мединар. <https://www.youtube.com/watch?v=qLT1hr2HSzY>
9. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2015. – 46 с.
10. Arend S. M., van Soolingen D., Ottenhoff T. H. Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 201-208.
11. Cassidy P. M., Hedberg K., Saulson A. et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49. – P. e124-e129.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes; approved Standard, M24-A2. Wayne, PA: CLSI. – 2011. – 76 p.
13. Daley C. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 665-671.
14. Falkinham J. O. 3rd Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 9, № 2. – P. 177-215.
15. Falkinham J. O. 3rd Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment // J. Appl. Microbiol. – 2009. – Vol. 107. – P. 356-367.
16. Field S. K., Fisher D., Cowie R. L. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patient without HIV infection // Chest. – 2004. – Vol. 126, № 2. – P. 566-581.
17. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, № 4. – P. 367-416.
18. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: a NTM-NET collaborative study // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № 6. – P. 1604-1613.
19. Li G., Lian L. L., Wan L. et al. Antimicrobial susceptibility of standard strains of nontuberculous mycobacteria by microplate Alamar Blue assay // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e84065.
20. Martin-Casabona N., Bahrmand A. R., Bennedsen J. et al. Nontuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 1186-1193.
21. Mirsaeidi M., Farshidpour M., Ebrahimi G. et al. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly // Eur. J. Intern. Med. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 356-363.
22. Mirsaeidi M., Machado R. F., Garcia J. G. et al. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: a population-based comparative study // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e91879.
23. Padoveze M. C., Fortaleza C. M., Freire M. P. et al. Outbreak of surgical infection caused by non-tuberculous mycobacteria in breast implants in Brazil // J. Hosp. Infect. – 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 161-167.
24. Phillely J. V., Griffith D. E. Treatment of Slowly Growing Mycobacteria // Clin. Chest. Med. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 79-90.
25. Richter E., Rüschi-Gerdes S., Hillemann D. Evaluation of the GenoType Mycobacterium Assay for identification of mycobacterial species from cultures // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 1769-1775.
26. Said H. M., Ismail N., Osman A. et al. Evaluation of TBc identification immunochromatographic assay for rapid identification of Mycobacterium tuberculosis complex in samples from broth cultures // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 5. – P. 1939-1942.
27. Tabarsi P., Baghaei P., Farnia P. et al. Nontuberculous mycobacteria among patients who are suspected for multidrug-resistant tuberculosis need for earlier identify cation of nontuberculous mycobacteria // Am. J. Med. Sci. – 2009. – Vol. 337, № 3. – P. 182-184.
28. van der Werf M. J., Ködmön C., Katalinić-Janković V. et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 6. – P. 14-62.
29. van Ingen J., Bendien S. A., de Lange W. C. et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands // Thorax. – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 502-506.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam.* [Clinical recommendations on susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents]. Mezhhregionalnaya Assotsiatsiya po Klinicheskoy Mikrobiologii i Antimikrobnoy Khimioterapii Publ., 2014, 154 p.
2. Litvinov V.I., Makarova N.V., Krasnova M.A. *Netuberkulyoznye mikobakterii.* [Non-tuberculous mycobacteria]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2008, 256 p. (In Russ.)
3. Mayorova A.A. *Identifikatsiya netuberkuleznykh mikobakteriy i vybor optimal'noy kombinatsii metodov dlya ikh vidovoy differentsiatsii.* Diss. Kand. Biol. Nauk. [Identification of non-tuberculous mycobacteria and choice of the best combination of techniques for species identification. Cand. Diss.]. Moscow, 2007, 26 p.
4. Makarova M.V., Krasnova M.A., Khachaturiants E.N. Susceptibility of non-tuberculous mycobacteria to drugs. *Tub.*, 2011, no. 6, pp. 51-55. (In Russ.)
5. Makarova M.V., Freyman G.E. Anti-tuberculosis drugs susceptibility studying of non-tuberculous mycobacteria isolated on solid and liquid nutritive media. *Tub.*, 2009, no. 8, pp. 49-51. (In Russ.)
6. Otten T.F., Vasiliev A.V. *Mikobakterioz.* [Mycobacteriosis.] St. Petersburg, Meditsinskaya Pressa Publ., 2005, 224 p.
7. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. 44 p. (In Russ.)
8. Chernousova L.N. *Sovremennaya mikrobiologicheskaya diagnostika TB.* [Modern microbiological diagnostics of tuberculosis]. Мединар. <https://www.youtube.com/watch?v=qLT1hr2HSzY>
9. Chernousova L.N., Sevastianova E.V., Lariionova E.E. et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza.* [Federal clinical recommendations in organisation and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2015, 46 p.
10. Arend S.M., van Soolingen D., Ottenhoff T.H. Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2009, vol. 15, no. 3, pp. 201-208.
11. Cassidy P.M., Hedberg K., Saulson A. et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 49, pp. e124-e129.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes; approved Standard, M24-A2. Wayne, PA: CLSI. 2011, 76 p.
13. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. 665-671.
14. Falkinham J.O. 3rd Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, vol. 9, no. 2, pp. 177-215.
15. Falkinham J.O. 3rd Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J. Appl. Microbiol.*, 2009, vol. 107, pp. 356-367.

16. Field S.K., Fisher D., Cowie R.L. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patient without HIV infection. *Chest*, 2004, vol. 126, no. 2, pp. 566-581.
17. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367-416.
18. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: a NTM-NET collaborative study. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. 6, pp. 1604-1613.
19. Li G., Lian L.L., Wan L. et al. Antimicrobial susceptibility of standard strains of nontuberculous mycobacteria by microplate Alamar Blue assay. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e84065.
20. Martin-Casabona N., Bahrmand A.R., Bennedsen J. et al. Nontuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, pp. 1186-1193.
21. Mirsaeidi M., Farshidpour M., Ebrahimi G. et al. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.*, 2014, vol. 25, no. 4, pp. 356-363.
22. Mirsaeidi M., Machado R.F., Garcia J.G. et al. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: a population-based comparative study. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. e91879.
23. Padoveze M.C., Fortaleza C.M., Freire M.P. et al. Outbreak of surgical infection caused by non-tuberculous mycobacteria in breast implants in Brazil. *J. Hosp. Infect.*, 2007, vol. 67, no. 2, pp. 161-167.
24. Phillely J.V., Griffith D.E. Treatment of Slowly Growing Mycobacteria. *Clin. Chest Med.*, 2015, vol. 36, no. 1, pp. 79-90.
25. Richter E., Rüsck-Gerdes S., Hillemann D. Evaluation of the GenoType Mycobacterium Assay for identification of mycobacterial species from cultures. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 5, pp. 1769-1775.
26. Said H.M., Ismail N., Osman A. et al. Evaluation of TBc identification immunochromatographic assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in samples from broth cultures. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, no. 5, pp. 1939-1942.
27. Tabarsi P., Baghaei P., Farnia P. et al. Nontuberculous mycobacteria among patients who are suspected for multidrug-resistant tuberculosis need for earlier identification of nontuberculous mycobacteria. *Am. J. Med., Sci.* 2009, vol. 337, no. 3, pp. 182-184.
28. van der Werf M.J., Ködmön C., Katalinić-Janković V. et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infect Dis.*, 2014, vol. 6, pp. 14-62.
29. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*, 2009, vol. 64, no. 6, pp. 502-506.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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.
E-mail andsofia@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна

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

Смирнова Татьяна Геннадьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: s_tatka@mail.ru

Андреевская Ирина Юрьевна

младший научный сотрудник.
E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

Киселева Екатерина Андреевна

лаборант-исследователь.
E-mail: ekaterinka_kiseleva@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
руководитель отдела микробиологии.
E-mail: 1chernousova@mail.ru

Поступила 20.07.2015

FOR CORRESPONDENCE:

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

Sophya N. Adreevskaya

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

Elena E. Larionova

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher.
E-mail: larionova_ena@mail.ru

Tatyana G. Smirnova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: s_tatka@mail.ru

Irina Yu. Andrievskaya

Junior Researcher.
E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

Ekaterina A. Kiseleva

Laboratory Researcher.
E-mail: ekaterinka_kiseleva@mail.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiological Department.
E-mail: 1chernousova@mail.ru

Submitted on 20.07.2015

ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *MYCOBACTERIUM AVIUM*, ОБРАЗОВАНИЕ СКОПЛЕНИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ – ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА*

И. А. ЛИНГЕ, А. В. ДЯТЛОВ, Е. В. КОНДРАТЬЕВА, А. С. АПТ, Т. К. КОНДРАТЬЕВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

При заражении *Mycobacterium avium* в легких генетически чувствительных к этой инфекции мышей линии В6 происходит накопление компактных агрегатов (фолликулов) В-лимфоцитов, с пиком на 11-13-й нед. после заражения. Физиологическая роль этих клеточных скоплений оставалась неясной. Применив сегрегационный генетический анализ на сцепление аллелей гена *Slc11a1* с двумя признаками – количеством микобактерий в легких и накоплением В-клеточных фолликулов – на мышах F2 от скрещивания (В6 × I/St), удалось установить, что количество и размер фолликулов прямо коррелируют с размножением *M. avium* в легких. Таким образом, этот тип инфильтрации легочной ткани не обеспечивает защиты хозяина от инфекции, а является фактором патогенеза.

Ключевые слова: *Mycobacterium avium*, В-лимфоциты, воспаление легочной ткани, генетическая восприимчивость, патогенез.

B-LYMPHOCYTE AGGREGATION IN THE LUNG TISSUE IS A PATHOGENIC FACTOR IN EXPERIMENTAL INFECTION CAUSED BY *MYCOBACTERIUM AVIUM*

I. A. LINGE, A. V. DYATLOV, E. V. KONDRATIEVA, A. S. APT, T. K. KONDRATIEVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

When infecting the lungs with *Mycobacterium avium* of B6 line mice genetically susceptible to this infection the compact aggregates (follicles) of B-lymphocytes are formed with the peak at the 11-13th week after the infection. Physiological role of these cellular accumulations remained unclear. Having applied segregative genetic analysis to allele conglutination of *Slc11a1* gene with two signs – quantity of mycobacteria and accumulation of B-cellular follicles to the F2 mice from crossing (B6 × I/St), one managed to find out that the quantity and size of follicles directly correlate with *M. avium* replication in the lungs. Thus this type of the lung tissue infiltration does not protect the host from infection and it is a pathogenic factor.

Key words: *Mycobacterium avium*, B-lymphocytes, lung tissue inflammation, genetic predisposition, pathogenesis.

Комплекс микроорганизмов, называемый *Mycobacterium avium* complex, – это группа широко распространенных свободноживущих микобактерий, некоторые из которых становятся опасными возбудителями инфекций у людей с нарушенным Т-клеточным иммунным ответом [6, 8]. В состав комплекса входит до 100 видов и подвидов микобактерий, из которых 4 играют заметную роль в инфекционной патологии людей и животных, а из этих четырех особое место занимает подвид *M. avium hominissii* [7]. Эти бактерии обнаруживаются у 70% людей с нелеченным СПИДом и являются одной из важнейших причин смерти этих больных [11]. На фоне менее тяжелой несостоятельности иммунного ответа, например у детей и стариков, *M. avium* может вызывать хронические болезни легких [2, 5, 12].

В модельных системах, основанных на заражении инбредных мышей линии В6 и полученных от них мышей, несущих нокаут-мутации в генах, участвующих в иммунном ответе, показано, что Т-клетки, отвечающие на антигены *M. avium*, выполняют как защитные, так и патогенетические функции. По поддержанию баланса между иммунологической защи-

той и патогенезом заболевания *M. avium* во многом похожи на *M. tuberculosis* [13]. В частности, наблюдается очевидное сходство между индуцированными *M. avium* гранулемами у мышей линии В6 и туберкулезными гранулемами у больных [3], а также развитие гипоксии в легких мышей линий В6 или I/St, чувствительных к *M. avium* и *M. tuberculosis* соответственно [10]. Кроме того, легочное воспаление инфицированных *M. avium* мышей линии В6 сопровождается образованием скоплений В-клеток (СВК) [10], похожих на В-фолликулы вторичных лимфоидных органов. Сходный тип ответа обнаруживается при туберкулезной инфекции у людей, макаков и мышей [9, 14-16]. При этом если разница в образовании В-фолликулов между резистентными и чувствительными мышами при туберкулезе носит сугубо количественный характер, то при заражении *M. avium* проявляется по-настоящему контрастный фенотип: в легких мышей чувствительной к *M. avium* линии В6 образуются десятки СВК, а у мышей резистентной линии I/St они практически отсутствуют [9].

Цель исследования: установить, является ли образование скоплений В-клеток (СВК) дополни-

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 15-15-30020, ТКК).

тельной воспалительной реакцией и фактором патогенеза или же звеном иммунологической защиты, используя параллельное исследование контроля формирования СВК и уровня чувствительности к инфекции в зависимости от расщепления по гену *Slc11a1* у мышей.

Материалы и методы

Основным геном, определяющим уровень чувствительности к инфицированию *M. avium*, является ген *Slc11a1* (ранее *Nramp1*), определяющий эффективность выкачивания двухвалентных катионов, в частности Fe^{2+} , из фагосом макрофагов [4]. Функционально полноценный аллель R определяет устойчивый к инфекции фенотип, а мутантный аллель S (нонсенс-мутация, приводящая к замене G169D) – чувствительный фенотип.

Экспериментальные животные. В работе использованы чувствительные к *Mycobacterium avium* мыши линии C57BL/6Y/Cit (B6), резистентные к этой инфекции мыши I/StSnEgYCit(I/St), а также гибриды F2 (I/St × B6). Экспериментальных животных содержали в питомнике ФГБНУ «ЦНИИТ» в обычных условиях с доступом к корму и воде *adlibitum*.

Культура микобактерий и заражение. В работе использовали штамм 724 *Mycobacterium avium* из коллекции лаборатории иммуногенетики ФГБНУ «ЦНИИТ», размножали в жидкой среде Дюбо (Difco) с добавлением олеата натрия (60 мг/л) и хранили в замороженном виде при 70°C в концентрации 10^8 КОЕ/мл. Для заражения животных применяли фильтрованную культуру микобактерий. Мышей инфицировали в аэрозольной камере фирмы GlasCol при предварительно подобранных условиях, обеспечивающих дозу инфекции $1,5 \times 10^3$ КОЕ/мышь [10].

Определение аллелей гена *Slc11a1*. Аллели гена *Slc11a1* у мышей F2 (I/St × B6) определяли по длине фрагментов, полученных в результате расщепления ПЦР-продуктов нуклеазой *VsmFI* (NEB, Beverly, MA), специфически распознающей фрагмент с мутацией. Продукты ПЦР фрагмента гена *Slc11a1*, содержащего мутацию G169D в аллеле S, получали при следующих условиях: праймеры F 5'-TAGATGTTCAACACAACCCACAC-3', R 5'-AGGGGCTTTCTCTCACCATAG-3', при следующих условиях: 95° – 2 мин (95° – 15 с, 58° – 15 с, 72° – 20 с) × 39, 72° – 7 мин. Аллельные варианты выявляли с помощью электрофореза в 4% агарозном геле.

Определение количества микобактерий в органах зараженных животных. Через 9 нед. после заражения мышей F2 определяли количество микобактерий в легких. Для этого стерильно выделяли правое легкое зараженных животных, гомогенизировали в 2 мл физиологического раствора, готовили серийные десятикратные разведения и высевали

на чашки Петри с агаром Дюбо (Difco) по 50 мкл на чашку. Чашки инкубировали при 37°C, через 18-20 дней подсчитывали количество колоний на чашке и пересчитывали их количество на легкое (КОЕ/орган).

Иммуногистохимическое исследование легких. После заражения через 5-16 нед. у мышей B6 и через 9 нед. у мышей F2 выделяли левые легкие для гистохимического анализа. Замороженные срезы готовили на криотоме CryotomeH (ThermoShandon, Великобритания). В-лимфоциты выявляли с помощью окрашивания крысиными МАТ к CD19 (BD-PharMingen) с докрасиванием гематоксилин-эозином по ранее описанной методике [1]. Препараты анализировали и фотографировали на микроскопе Axioskop 40 с камерой AxioCamMRC5 (CarlZeiss, Германия). Анализ площади срезов скоплений В-лимфоцитов оценивали относительно общей площади среза легкого по программе AxioVisio 4.8.

Статистический анализ. Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPadPrism (GraphPadSoftware, США). Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью метода Стьюдента (t-тест) и корреляционного анализа Пирсона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В первой серии экспериментов оценили динамику изменения общего количества В-лимфоцитов в легких, выявляемых методом проточной цитометрии, и динамику формирования В-фолликулов, обнаруживаемых с помощью гистохимического метода, поскольку эти показатели могли и не совпадать. На рис. 1 представлены данные, показывающие, что максимальное количество В-клеток в легких обнаруживается через 9-11 нед. (рис. 1А), на тот же срок выявляется больше всего В-фолликулов (рис. 1В). В последующем легкие мышей исследовали через 9 нед. после заражения.

Экспрессия гена *Slc11a1* ограничена исключительно макрофагами и связана с функционированием именно этих клеток. Если бы оказалось, что у гомозиготных по рецессивному дефектному аллелю S животных наблюдается не только дефект контроля размножения *M. avium* (нарушение функции именно макрофагов), но и формируется больше СВК, в которых этот ген вообще не экспрессируется, можно было бы сделать вывод о патогенетическом характере данного типа ответа. Для анализа ассоциаций носительства аллелей S и R гена *Slc11a1* с двумя фенотипами – размножение микобактерий в легких и формирование СВК – были получены мыши F2 (B6 × I/St), из которых были отобраны гомозиготные животные *Slc11a1^{s/s}* и *Slc11a1^{r/r}*. Из 45 полученных самок 16 имели генотип *Slc11a1^{s/s}*, а 14 – *Slc11a1^{r/r}*. Через 9 нед. после заражения был прове-

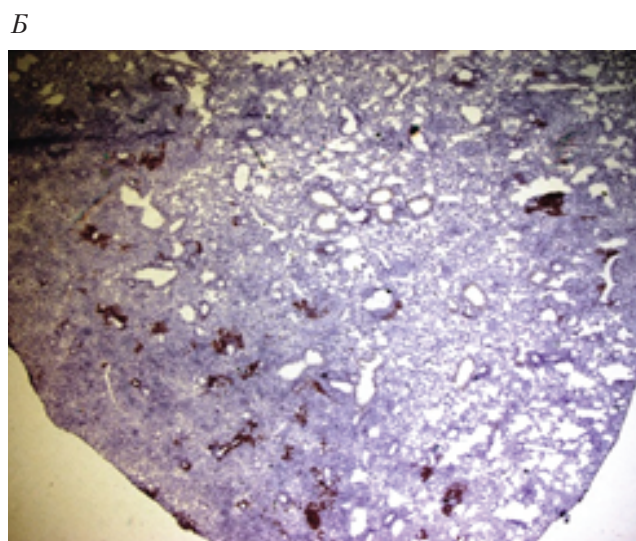
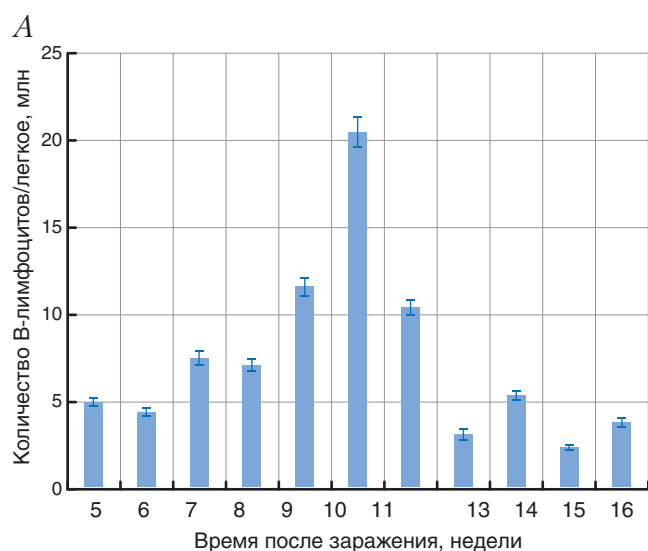


Рис. 1. Анализ количества (А) и локализации (Б) В-лимфоцитов в легких мышей линии В6 после аэрозольного заражения вирулентным штаммом *M. avium* 724 ($1,5 \times 10^3$ КОЕ/мышь). А – оценка динамики накопления В-лимфоцитов (FACS-анализ клеток легкого по маркеру В-лимфоцитов В220) с 5-й по 16-ю нед. после заражения. Б – формирование В-фоликулов (иммуногистохимическое окрашивание криопрепаратов легкого антителами анти-CD19)

Fig. 1. Analysis of quantity (A) and localization (B) of B-lymphocytes in the lungs of B6 mice after aerosol inflammation by the virulent strain of *M. avium* 724 (1.5×10^3 CFU/mouse). A – evaluation of changes of B-lymphocytes aggregations (FACS-analysis of lung cells as per B220 marker of B-lymphocytes) from the 5th to the 16th week after the infection. Б – formation of B-follicles (immuno-histological staining of cryopreparations of the lung with anti-CD19 antibodies)

ден гистологический анализ легких на выявление В-фоликулов и оценено количество высеваемых из легких бактерий для проверки уровня генетической восприимчивости к инфекции.

Как и ожидалось, генотип *Slc11a1^{s/s}* определял достоверно сниженную эффективность контроля размножения микобактерий в легких по сравнению с генотипом *Slc11a1^{r/r}* (рис. 2). При этом даже качественная оценка гистологической картины показала, что В-фоликулы у мышей *Slc11a1^{s/s}* формировались в большем количестве (рис. 3А), а количественный анализ (микрометрия) подтвердил, что разница достоверна (рис. 3Б, В, табл.). Формирование СВК в легких мышей *Slc11a1^{s/s}* прямо коррелирует с количеством высеваемых бактерий ($r = 0,82$, $p < 0,0001$). Таким образом, получено генетическое свидетельство того, что образование В-фоликулов в легких является фактором патогенеза, а не дополнительным способом защиты от инфекции.

Заключение

Образование В-фоликулов в инфицированной легочной ткани, очень напоминающее описанное для больных с тяжелой формой туберкулеза [16], происходит только у животных, которые имеют высокий уровень восприимчивости к определенному виду микобактерий (рис. 2, 3) [9]. Этот фенотип коррелирует с нарушенной способностью контролировать инфекцию и у человека, и у мыши. Углубленный анализ двух микобактериальных инфекций на мышях линий В6 и I/St [1, 9, 10] и результаты

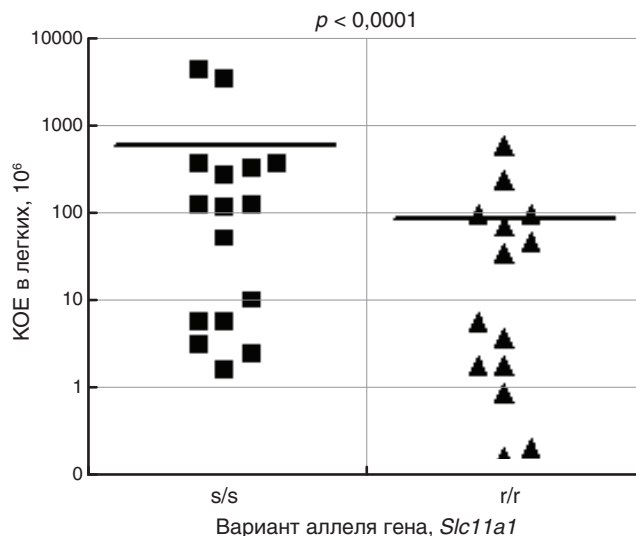
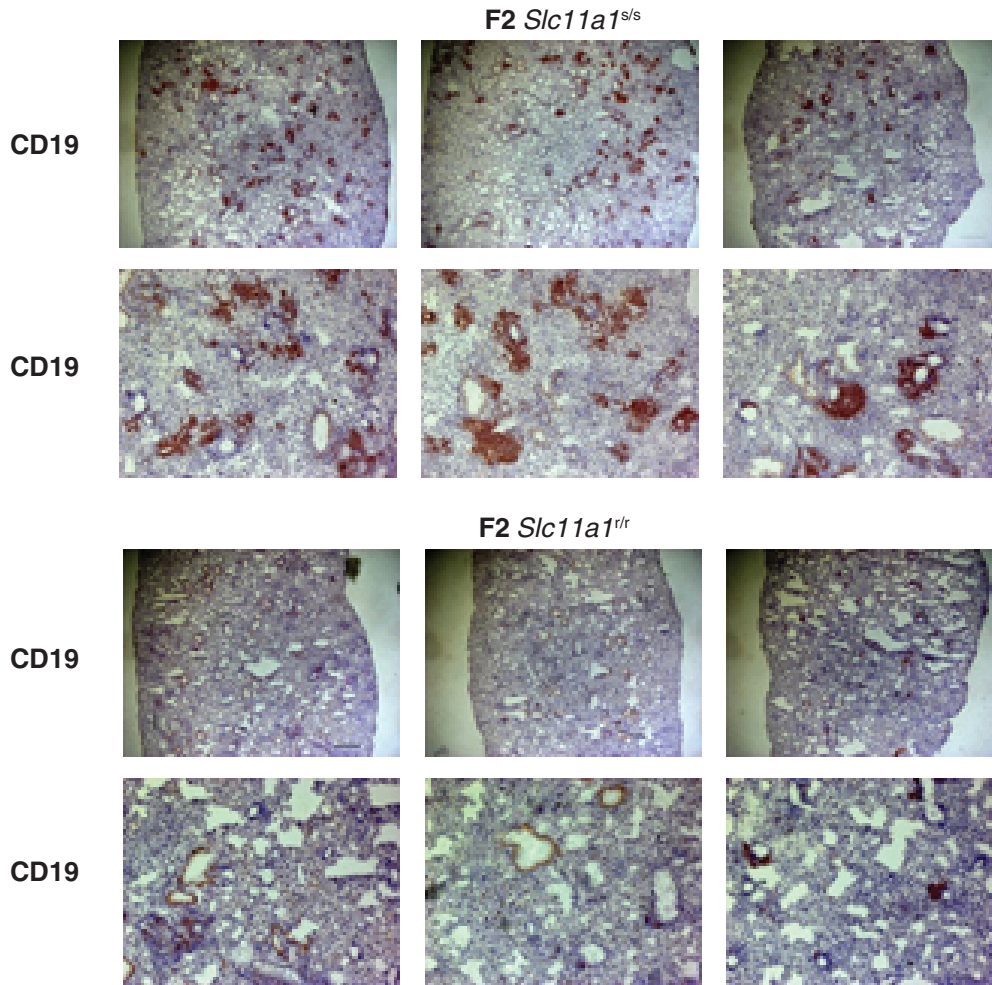


Рис. 2. Размножение *M. avium* в легких мышей регулируется аллелями гена *Slc11a1*. Количество колоний микобактерий достоверно ниже у носителей доминантного аллеля R по сравнению с гомозиготными носителями аллеля S

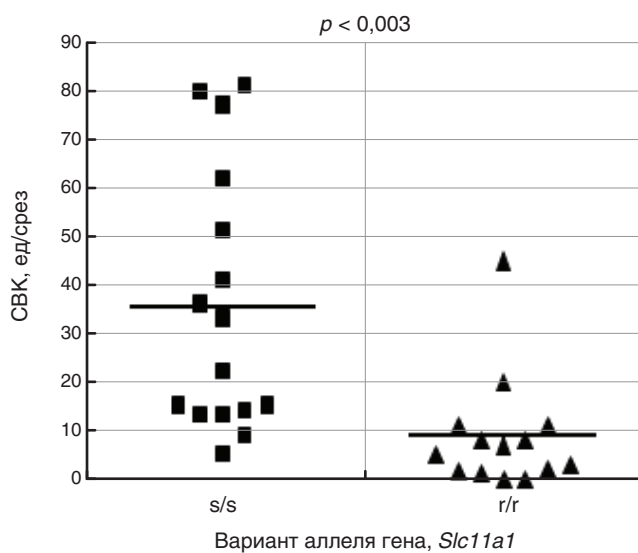
Fig. 2. Multiplication of *M. avium* in the lungs of mice are regulated by alleles of *Slc11a1* gene. Number of mycobacterial colonies is confidently lower in those bearing the dominating R allele compared to homozygous carriers of S alleles

данной работы позволили установить, что уровень генетической восприимчивости к конкретному виду микобактерий во многом определяет характер легочной патологии, что позволяет считать генетику хозяина важнейшим фактором патогенеза.

A



Б



B

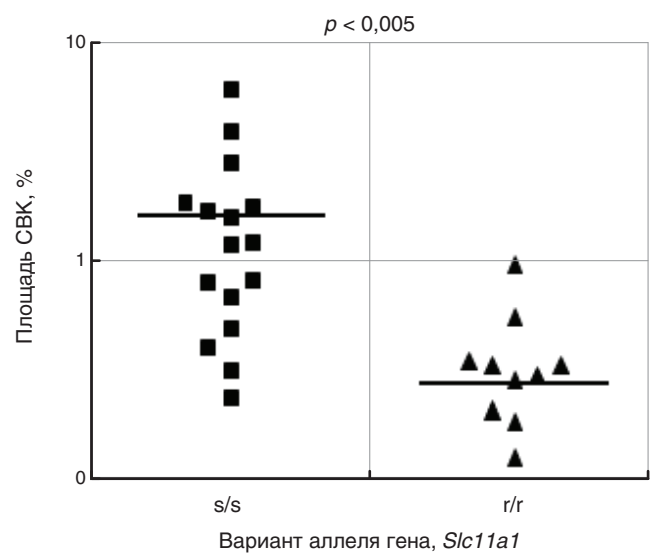


Рис. 3. Окраска срезов легкого антителами анти-CD19 (коричневые) выявляет существенные различия между носителями аллелей *S* и *R* среди мышей F2 (*I/St* × *B6*). А – общая гистологическая картина; увеличение × 2,5 (верхний ряд) и × 10 (нижний ряд). Б – обсчет количества фолликулов на легкое. В – площадь среза, занимаемая фолликулами у гомозигот *Slc11a1^{s/s}* и *Slc11a1^{r/r}* через 9 нед. после заражения

Fig. 3. The staining of pulmonary tissue sections with anti-CD19 (brown) detects the significant differences between those bearing *S* alleles and *R* alleles among F2 mice (*I/St* × *B6*). A – general histological pattern, amplification × 2.5 (upper row) and × 10 (lower row). B – calculation of follicles number per lung. В – square of the area occupied by follicles in homozygotes of *Slc11a1^{s/s}* and *Slc11a1^{r/r}* in 9 weeks after infection

Таблица. Количественная оценка образования В-фолликулов***Table. Quantitative evaluation of B-follicle formation**

Количество В-фолликулов на срез легкого	Количество мышей, гомозиготных по аллелям гена <i>Slc11a</i>	
	s/s	r/r
< 5	0	6
5 < 10	7	6
> 20	9	2

Примечание: * – срезы легкого всех 30 гомозиготных мышей F2 окрашивали антителами анти-CD19 и подсчитывали количество фолликулов на срез. Результаты демонстрируют отсутствие срезов с малым количеством фолликулов и значительное преобладание срезов с большим числом фолликулов у мышей с генотипом *Slc11a1^{s/s}*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Т. К., Линге И. А., Кондратьева Е. В. и др. Образование компактных скоплений В-лимфоцитов в легочной ткани при микобактериальных инфекциях у мышей зависит от продукции этими клетками TNF и не является фактором иммунологической защиты хозяина // Биохимия. – 2014. – Т. 79, вып. 12. – С. 1659-1665.
2. Benson C. A. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 3. – P. S218-S222.
3. Ehlers S., Benini J., Held H.-D. et al. Alphabeta T cell receptor-positive cells and interferon-gamma, but not inducible nitric oxide synthase, are critical for granuloma necrosis in a mouse model of mycobacteria-induced pulmonary immunopathology // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 194. – P. 1847-1859.
4. Forbes J. R., Gros P. Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions // Trends Microbiol. – 2001. – Vol. 9. – P. 397-405.
5. Griffith D.E. Nontuberculous mycobacteria // Curr. Opin. Pulm. Med. – 1997. – Vol. 3. – P. 139-145.
6. Horsburgh C. R. Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1332-1338.
7. Ignatov D., Kondratieva E., Azhikina T. et al. *Mycobacterium avium*-triggered diseases: pathogenomics // Cell Microbiol. – 2011. – Vol. 14. – P. 808-818.
8. Inderlied C. B., Kemper C. A., Bermudez L. E. The *Mycobacterium avium* complex // Clin. Microbiol. Rev. – 1993. – Vol. 6. – P. 266-310.
9. Kondratieva E., Logunova N., Majorov K. et al. Host genetics in granuloma formation: human-like lung pathology in mice with reciprocal genetic susceptibility to *M. tuberculosis* and *M. avium* // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10515.
10. Kondratieva E. V., Evstifeev V. V., Kondratieva T. K. et al. I/St mice hyper susceptible to *Mycobacterium tuberculosis* are resistant to *M. avium* // Infect. Immun. – 2007. – Vol. 75. – P. 4762-4768.
11. Nightingale S. D., Byrd L. T., Southern P. M. et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients // J. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 165. – P. 1082-1085.
12. Nolt D., Michaels M. G., Wald E. R. Intrathoracic disease from nontuberculous mycobacteria in children: two cases and a review of the literature // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112. – P. e434.
13. Ottenhoff T., Kaufmann S. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? // PLoS Pathogens. – 2012. – Vol. 8. – P. e1002607.
14. Phuah J. Y., Mattila J., Lin P. L. et al. Flynn J.L. Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with *mycobacterium tuberculosis* // Am. J. Pathol. – 2012. – 181, № 2. – P. 508-514.
15. Tsai M. C., Chakravarty S., Zhu G. et al. Characterization of the tuberculous granuloma in murine and human lungs: cellular composition and relative tissue oxygen tension // Cell. Microbiol. – 2006. – Vol. 8. – P. 218-232.
16. Ulrichs T., Kosmiadi G. A., Trusov V. et al. Human tuberculous granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung // J. Pathol. – 2004. – 204. – P. 217-228.

REFERENCES

1. Kondratieva T.K., Linge I.A., Kondratieva E.V. et al. The formation of compact aggregation of B-lymphocytes in the lung tissue in case of mycobacterial infections in mice depends on the TNF production by these cells and it is not the factor of immunological defense of the host. *Biokhimiya*, 2014, vol. 79, iss. 12. pp. 1659-1665. (In Russ.)
2. Benson C.A. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, 1994, vol. 3, pp. S218-S222.
3. Ehlers S., Benini J., Held H.-D. et al. Alphabeta T cell receptor-positive cells and interferon-gamma, but not inducible nitric oxide synthase, are critical for granuloma necrosis in a mouse model of mycobacteria-induced pulmonary immunopathology. *J. Exp. Med.*, 2001, vol. 194, pp. 1847-1859.
4. Forbes J.R., Gros P. Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions. *Trends Microbiol.*, 2001, vol. 9, pp. 397-405.
5. Griffith D.E. Nontuberculous mycobacteria. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 1997, vol. 3, pp. 139-145.
6. Horsburgh C.R.Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1991, vol. 324, pp. 1332-1338.
7. Ignatov D., Kondratieva E., Azhikina T. et al. *Mycobacterium avium*-triggered diseases: pathogenomics. *Cell Microbiol.*, 2011, vol. 14, pp. 808-818.
8. Inderlied C.B., Kemper C.A., Bermudez L.E. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1993, vol. 6, pp. 266-310.
9. Kondratieva E., Logunova N., Majorov K. et al. Host genetics in granuloma formation: human-like lung pathology in mice with reciprocal genetic susceptibility to *M. tuberculosis* and *M. avium*. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10515.
10. Kondratieva E.V., Evstifeev V.V., Kondratieva T.K. et al. I/St mice hyper susceptible to *Mycobacterium tuberculosis* are resistant to *M. avium*. *Infect. Immun.*, 2007, vol. 75, pp. 4762-4768.
11. Nightingale S.D., Byrd L.T., Southern P.M. et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J. Infect. Dis.*, 1992, vol. 165, pp. 1082-1085.
12. Nolt D., Michaels M.G., Wald E.R. Intrathoracic disease from nontuberculous mycobacteria in children: two cases and a review of the literature. *Pediatrics*, 2003, vol. 112, pp. e434.
13. Ottenhoff T., Kaufmann S. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? *PLoS Pathogens*, 2012, vol. 8, pp. e1002607.
14. Phuah J.Y., Mattila J., Lin P.L. et al. Flynn J.L. Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with *mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Pathol.*, 2012, 181, no. 2, pp. 508-514.
15. Tsai M.C., Chakravarty S., Zhu G. et al. Characterization of the tuberculous granuloma in murine and human lungs: cellular composition and relative tissue oxygen tension. *Cell. Microbiol.*, 2006, vol. 8, pp. 218-232.
16. Ulrichs T., Kosmiadi G.A., Trusov V. et al. Human tuberculous granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung. *J. Pathol.*, 2004, 204, pp. 217-228.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Линге Ирина Андреевна
старший научный сотрудник.
E-mail: iralinge@gmail.com

Дятлов Александр Валерьевич
аспирант.
E-mail: dyatloff@gmail.com

Кондратьева Елена Валерьевна
старший научный сотрудник.
E-mail: alyonakondratieva74@gmail.com

Апт Александр Соломонович
заведующий лабораторией.
E-mail: asapt@aha.ru

Кондратьева Татьяна Константиновна
ведущий научный сотрудник.
E-mail: tanya.kondratieva.47@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Irina A. Linge
Senior Researcher.
E-mail: iralinge@gmail.com

Alexander V. Dyatlov
post-graduate student.
E-mail: dyatloff@gmail.com

Elena V. Kondratieva
Senior Researcher.
E-mail: alyonakondratieva74@gmail.com

Alexander S. Apt
Laboratory Head.
E-mail: asapt@aha.ru

Tatiana K. Kondratieva
Senior Researcher.
E-mail: tanya.kondratieva.47@mail.ru

Поступила 11.11.2015

Submitted on 11.11.2015

ЛЕТАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО МИКОБАКТЕРИОЗА У БОЛЬНОГО С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Р. Б. БЕРДНИКОВ^{1,2,3}, Л. М. ГРИНБЕРГ^{1,2,3}, А. Ю. ЕВСЕЕВ³, Е. Ю. КАМАЕВ², М. А. КРАВЧЕНКО²

¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

²ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург

³ГБУЗ «Свердловский областной противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург

Приведены краткие данные литературы и собственное наблюдение летального случая микобактериоза, вызванного *M. avium*, у больного 33 лет с терминальной стадией ВИЧ-инфекции. Заболевание сопровождалось преимущественным поражением кишечника и различных групп лимфатических узлов, что гистологически проявлялось формированием полей из веретеновидных гистиоцитов и макрофагов с пенистой цитоплазмой, содержащих большое количество кислотоустойчивых микобактерий. Отмечены минимально выраженные некротические изменения и отсутствие классических эпителиоидно-клеточных гранулем. Культура *M. avium* была выделена и верифицирована молекулярно-генетическими методами прижизненно из каловых масс и посмертно из ткани кишки и лимфатического узла.

Ключевые слова: микобактериоз, ВИЧ-инфекция.

THE LETHAL CASE OF GENERALIZED MYCOBACTERIOSIS IN THE PATIENT AT THE TERMINAL STAGE OF HIV-INFECTION

R. B. BERDNIKOV^{1,2,3}, L. M. GRINBERG^{1,2,3}, A. YU. EVSEEV³, E. YU. KAMAEV², M. A. KRAVCHENKO²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Ural Phthiisopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

³Sverdlovsk Regional Clinical TB Dispensary, Yekaterinburg, Russia

The article presents the brief data from literature and the own observation of the lethal case due to mycobacteriosis caused by *M. avium* in 33 year old patient at the terminal stage of HIV. The disease developed by lesions in the intestinal tract and various groups of lymph nodes which histologically manifested by formation of fields consisting of spindle-shaped histiocytes and macrophages with foam cytoplasm containing the significant number of acid-fast bacilli. Expressed necrotic changes were minimum and classic epithelioid cell granulomas were absent. Culture of *M. avium* was isolated and verified by molecular-genetic techniques intravitaly out of fecal matters and post mortem out of intestinal and lymph node tissue.

Key words: mycobacteriosis, HIV-infection.

В настоящее время ситуация по заболеваемости и смертности, а также распространенности ВИЧ-инфекции в России продолжает оставаться весьма напряженной. Свердловская область является одним из наиболее неблагоприятных регионов по эпидемиологическим показателям, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. В РФ наиболее частым вторичным заболеванием, прогрессирование которого приводит больных ВИЧ-инфекцией к смерти, является туберкулез. По данным различных авторов, туберкулез составляет от 60 до 80% в структуре вторичных заболеваний при СПИДе, почти 1/3 умерших от туберкулеза сегодня – это больные ВИЧ-инфекцией [1-3]. Особенности патологической анатомии туберкулеза в терминальных стадиях ВИЧ-инфекции довольно полно описаны в отечественной литературе [1, 6, 8].

Известно, что, кроме микобактерий, вызывающих туберкулез, существует обширная группа нетуберкулезных микобактерий [5], представители которой также могут являться возбудителями инфекционного заболевания (микобактериоза) у иммуносупрессивных пациентов, в первую оче-

редь при ВИЧ-инфекции/СПИДе. Из нетуберкулезных микобактерий в клинической практике чаще встречаются *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*, которые формируют *Mycobacterium avium* complex (MAC). Следует подчеркнуть, что за рубежом проблема микобактериозов хорошо изучена, так как именно нетуберкулезные микобактерии преобладают в странах Запада среди микобактериальных инфекций у больных в терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Несмотря на наличие ряда публикаций [5], посвященных данному вопросу, реальная распространенность микобактериозов в России остается неизвестной, что объясняется недостаточной доказательностью проводимых исследований ввиду необходимости типирования культур, которые получены как прижизненно, так и посмертно, с помощью молекулярно-генетических методов [7]. В отечественной литературе имеется описание лишь единичных случаев, включая аутопсии, в которых у больных при СПИДе получена и верифицирована культура *M. avium* [7, 12]. Однако патологическая анатомия микобактериоза хорошо изучена по данным пре-

имущественно западных публикаций 1990-2000-х годов. Так, известен феномен формирования «веретеновидных гистиоцитов» при инфекции, вызванной *M. avium-intracellulare*, с развитием псевдоопухолевого поражения во внутренних органах [10, 13] и лимфоузлах [9]. С целью типирования микобактерий отмечается возможность исследования тканей, залитых в парафин [4, 11].

Приводим случай смерти больного с терминальной стадией ВИЧ-инфекции от микобактериоза, вызванного *M. avium* и доказанного типированием полученной культуры молекулярно-генетическими методами.

Больной З., мужчина, 1981 г. р., поступил 23.07.2013 г. во фтизиатрическое отделение для больных с ВИЧ-инфекцией ГБУЗ «СО ПТД» с направительным диагнозом: туберкулезный мезаденит, туберкулез кишечника, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, фаза частичного рассасывания. При поступлении предъявлял следующие жалобы: выраженная слабость, похудение на 10 кг за месяц, поносы, тошнота, снижение аппетита вплоть до анорексии, ноющие боли в брюшной полости.

Из анамнеза заболевания известно: наркозависимость с 15 лет. ВИЧ-инфекция и гепатит С выявлены в 2007 г. Высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) начал получать в сентябре 2012 г. (квекса, вирамун). Исходное количество CD4⁺ Т-лимфоцитов – 5 кл/мкл, на фоне ВААРТ количество повысилось до 42 кл/мкл. Неоднократно выписывался за нарушение режима, прервал курс ВААРТ в июне 2013 г. При первичной госпитализации получал первый режим противотуберкулезной химиотерапии, а при последующих – четвертый режим химиотерапии. С августа 2013 г. возобновил ВААРТ: квекса, невирапин.

При объективном осмотре: больной истощен, состояние средней тяжести, кожа бледная, субиктеричная. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД – 18 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, АД – 90/60 мм рт. ст., ЧСС – 74 в 1 мин. Живот втянут, болезненный при пальпации в левом подреберье и околопупочной области. Пальпируется увеличенная, умеренно болезненная селезенка. Край печени на 4 см ниже реберной дуги, плотный. Стул дегтеобразный, пенистый, до 5-6 раз в день. При посеве каловых масс в микробиологической лаборатории ГБУЗ СО «ПТД» выделена культура микобактерий, устойчивая к 6 противотуберкулезным препаратам, идентифицированная как *M. avium* методом ПЦР.

Обзорная рентгенография грудной клетки: в легких без очаговых теней, определяется увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Заключение: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, фаза уплотнения. КТ грудной и брюшной полости: лимфаденопатия внутрибрюшных и забрюшинных

лимфоузлов (рис. 1), умеренная спленомегалия, увеличение внутригрудных лимфоузлов.

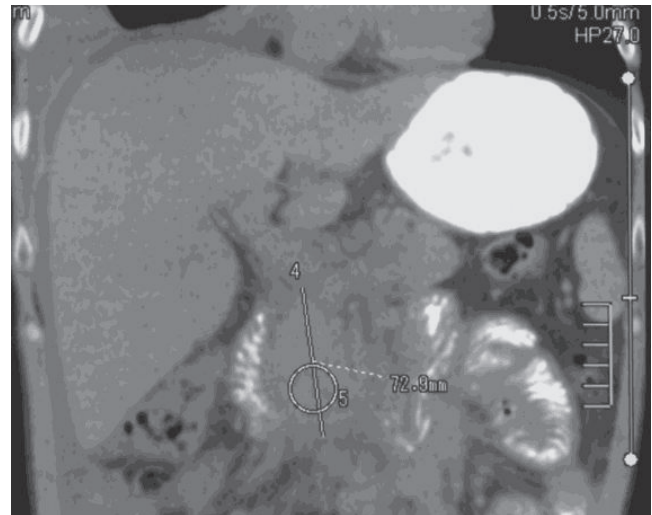


Рис. 1. КТ органов брюшной полости. Конгломерат увеличенных внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов

Fig. 1. CT of abdomen. Aggregation of the enlarged intraperitoneal and retroperitoneal lymph nodes

Начаты лечение по четвертому режиму химиотерапии (офлоксацин, Z, Pt, K, Cs, PAS), гемостатическая и спазмолитическая терапия. Боли в брюшной полости сохранялись, на фоне гемостатической терапии характер стула нормализовался. За 2 дня до смерти отмечено повышение температуры до 38-39°. Больной умер 10.10.2013 г. при явлениях нарастающей легочно-сердечной недостаточности.

Посмертный клинический диагноз. Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, 4В стадия. Вторичное заболевание: генерализованный микобактериоз, вызванный *M. avium*, с поражением кишечника и лимфоузлов. Осложнения: кахексия; вторичная анемия. Фоновое заболевание: наркомания.

Данные патолого-анатомического вскрытия. Труп молодого мужчины, правильного телосложения, резко пониженного питания. Легкие уплотнены, с поверхности разреза стекает отечная жидкость в умеренном количестве. В мелких бронхах обнаруживаются гнойные пробки. Стенка тонкой и толстой кишки отечная, на серозной оболочке местами определяются участки сероватых фибриновых наложений, белесоватые бляшки размером до 0,5 см. По протяжению тонкой кишки, а также в слепой и восходящей ободочной кишке – множественные участки с утолщенной стенкой до 0,3-0,5 см, слизистая со стертой складчатостью, гиперемирована, пестрая с множественными точечными кровоизлияниями. Содержимое жидкое, с небольшой примесью крови (рис. 2). Внутригрудные лимфоузлы (бифуркационные, бронхопульмональные), лимфоузлы верхнего этажа брюшной полости (в том числе ворот печени и селезенки),



Рис. 2. Нефиксированный макропрепарат. На слизистой тонкой кишки определяются множественные возвышающиеся сливающиеся бляшковидные образования

Fig. 2. Non-fixed macropreparations. Multiple rising confluent retroperitoneal lumps are seen on the small intestine mucosa

мезентериальные и забрюшинные лимфоузлы увеличены до 2-3 см, плотноватые, представлены желтовато-серой однородной тканью. В области илеоцекального угла мезентериальные лимфоузлы образуют конгломерат до 4 см, а в забрюшинной клетчатке – конгломерат до 6 см. Поверхность гладкая, распадов не выявлено.

Микроскопическое исследование. Капсула лимфоузлов отечная, с небольшой лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией. Атрофия лимфоидной ткани лимфоузлов и селезенки. Субтотальное замещение ткани лимфоузла скоплениями крупных макрофагов с пенистой эозинофильной цитоплазмой. Определяются поля из «веретеновидных гистиоцитов», растущих разнонаправленно, с формированием переплетающихся структур и с мелкими некрозами в этих участках (рис. 3). В стенке кишки во всех слоях, включая стержни ворсинок тонкой кишки, определяется воспалительный инфильтрат, включающий нейтрофилы, «веретеновидные гистиоциты», макрофаги с пенистой цитоплазмой. При окраске по Цилю – Нельсену определяются кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в большом количестве, преимущественно внутриклеточно в макрофагах и «веретеновидных гистиоцитах». Выявленные КУМ несколько тоньше и длиннее туберкулезных микобактерий (рис. 4-6). В легких – участки фибринозно-гнойной пневмонии, КУМ не выявлены.

При проведении поляризационной микроскопии в интерстиции легких и красной пульпе селезенки обнаружены анизотропные тальксодержащие кристаллы, что документирует хроническую интравенозную наркоманию.

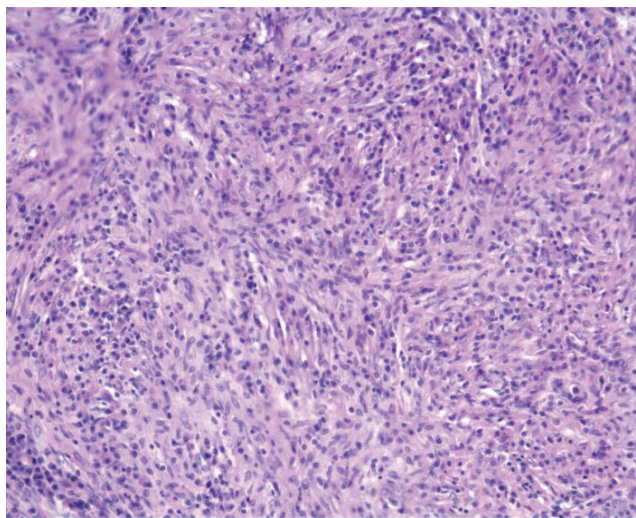


Рис. 3. Лимфатический узел – окраска гематоксилин и эозин. × 400. Феномен «веретеновидных гистиоцитов»

Fig. 3. Lymph node – stained by hematoxylin and eosin. × 400. Spindle-shaped histiocytes phenomenon

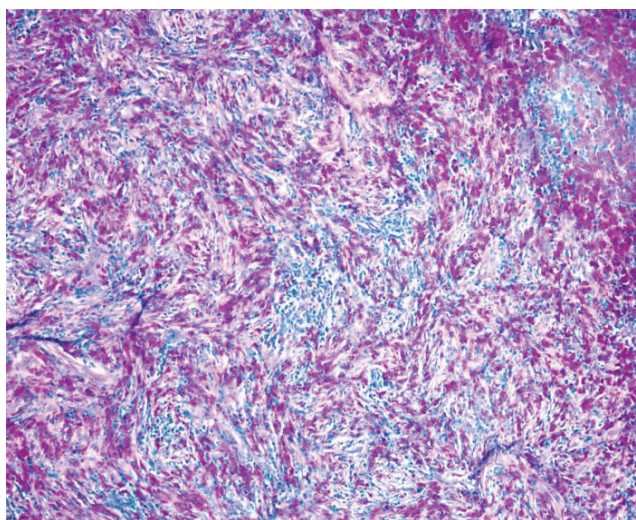


Рис. 4. То же поле зрения. Окраска по Цилю – Нельсену, × 400. КУМ в большом количестве внутриклеточно в «веретеновидных гистиоцитах»

Fig. 4. The same vision field. Stained by Ziehl-Nelson, × 400. Significant quantities of AFB intracellularly in Spindle-shaped histiocytes

На микробиологическое исследование произведен забор ткани стенки тонкой кишки и ткани внутрибрюшного лимфоузла. При бактериоскопии выявлены КУМ (3+). При посеве исследуемых образцов на плотные питательные среды обнаружен обильный рост микобактерий через 20 дней (медленнорастущие микобактерии). Бактериоскопическое исследование микобактерий из культур подтвердило их кислотоустойчивость (при окраске по Цилю – Нельсену МБ выглядят красными на синем фоне, а при окраске флюорохромами – желто-зелеными). При определении

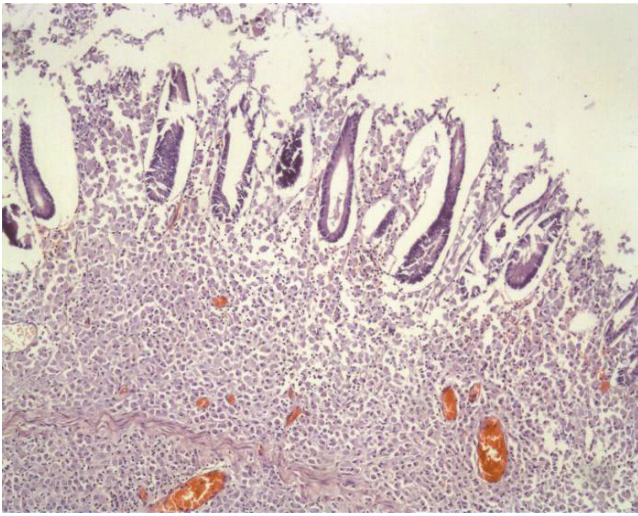


Рис. 5. Слизистая толстой кишки, окраска гематоксилин и эозин. $\times 100$

Fig. 5. Large bowel mucosa, stained by hematoxylin and eosin. $\times 100$

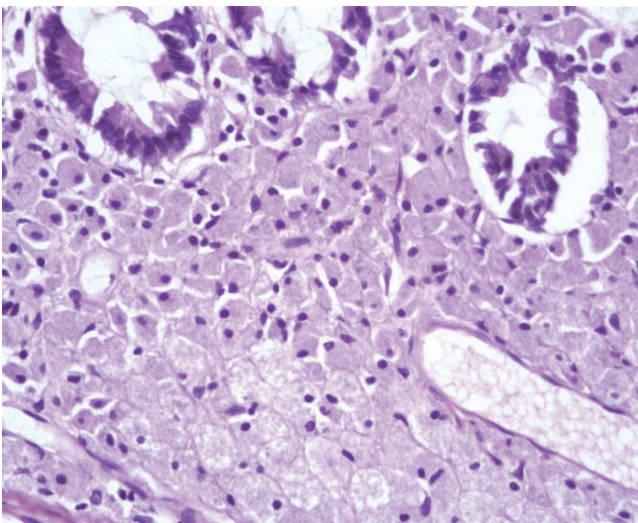


Рис. 6. Слизистая толстой кишки, окраска гематоксилин и эозин. $\times 400$

Fig. 6. Large bowel mucosa, stained by hematoxylin and eosin. $\times 400$

лекарственной чувствительности культур были получены результаты, которые характеризовали их как нетуберкулезные (устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам, рост на средах с салицилово-кислым натрием и паранитробензойной кислотой). Проведена молекулярно-генетическая видовая идентификация культур с помощью ДНК-стрипов (использован набор Hain Genotype CM, Германия). Обе культуры идентифицированы как *M. avium*.

На основании макроскопических данных, гистологического исследования, принимая во внимание результаты бактериологического и молекулярно-биологического исследования, сформулирован следующий патолого-анатомический диагноз:

Основное заболевание (шифр по МКБ-10 B20.0):

ВИЧ-инфекция, 4В стадия (ВИЧ выявлен в 2007 г., количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов – 54 кл/мл, возобновленный курс ВААРТ – с августа 2013 г.): атрофия лимфоидной ткани лимфоузлов и селезенки.

Вторичные заболевания: генерализованный микобактериоз, вызванный *M. avium*, с преимущественным поражением кишечника и лимфогенным прогрессированием. Тотальный лимфаденит бифуркационных и бронхопальмональных лимфоузлов, лимфоузлов ворот печени и селезенки, забрюшинных и мезентериальных лимфоузлов с продуктивной тканевой реакцией, полями «веретеновидных гистиоцитов» и преобладающим внутриклеточным расположением КУМ. Инфильтративный многоочаговый энтероколит.

Осложнения: двусторонняя бактериальная крупноочаговая фибринозно-гнойная пневмония; кахексия; венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов.

Фоновые заболевания:

1. Интравензная парентеральная наркомания: интерстициальный талькоз с поражением легких и селезенки.

2. Хронический вирусный гепатит С слабо выраженной активности.

Таким образом, в представленном наблюдении у больного 33 лет, находящегося в терминальной стадии ВИЧ-инфекции, развился микобактериоз как единственное вторичное ВИЧ-ассоциированное заболевание, который и обусловил смерть пациента. Особенность данного случая – специфическое распространенное опухолеподобное поражение нескольких групп лимфатических узлов и многоочаговое поражение тонкой и толстой кишки. Культуры КУМ были идентифицированы молекулярно-генетическими методами прижизненно (из каловых масс) и посмертно (стенка кишки и мезентериальные лимфатические узлы) как *M. avium*. Морфологическими особенностями случая явилось преобладание продуктивной тканевой реакции с формированием полей «веретеновидных гистиоцитов» и скоплениями макрофагов с пенистой цитоплазмой, в которых выявлялись КУМ в большом количестве. Некротические изменения были выражены минимально, формирования эпителиоидно-клеточных гранул не отмечено. Следует подчеркнуть, что выявленные в представленном наблюдении клинико-морфологические особенности являются типичными проявлениями для микобактериоза, вызванного МАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердников Р. Б., Гринберг Л. М., Сорокина Н. Д. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий // Урал. мед. ж. – 2011. – № 1. – С. 67-72.
2. Жолобов В. Е. Причины смерти больных ВИЧ/СПИДом по материалам отчетно-статистических данных // Мед.-биол. и социал.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 4-1. – С. 53-56.

3. Зими́на В. Н., Кра́вченко А. В., Зю́зя Ю. Р. и др. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрес. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 45-51.
4. Камаева Н. Г., Гринберг Л. М., Чугаев Ю. П. и др. Схема «Дифференциальная диагностика оститов с морфологическими признаками продуктивно-некротического туберкулеза у детей». Патент на промышленный образец № 83318 от 16.10.2012 г.
5. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. – СПб., 200. – 219 с.
6. Пархоменко Ю. Г., Ерохин В. В., Зюзя Ю. Р. и др. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа // Архив патологии. – 2007. – № 3. – С. 26-28.
7. Фоменкова Н. В., Леонова О. Н., Виноградова Т. Н. и др. Атипичный микобактериоз – оппортунистическое заболевание у больных с ВИЧ-инфекцией // Мед.-биол. и социал.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2011. – № 3. – С. 52-57.
8. Цинзерлинг В. А., Свистунов В. В., Карев В. Е. и др. Морфологическая диагностика туберкулеза в современных условиях // Архив патологии. – 2015. – № 3. – С. 3-10.
9. Chen K. T. Mycobacterial spindle cell pseudotumor of lymph nodes // Am. J. Surg. Pathol. – 1992. – Vol. 16, № 3. – P. 276-281.
10. Farhi D. C., Mason U. G., Horsburgh C. R. Jr. Pathologic findings in disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection. A report of 11 cases // Am. J. Clin. Pathol. – 1986. – Vol. 85, № 1. – P. 67-72.
11. Kim Y. N., Kim K. M., Choi H. N. Clinical usefulness of PCR for differential diagnosis of tuberculosis and nontuberculous Mycobacterial infection in paraffin-embedded lung tissues // J. Mol. Diagn. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 597-604.
12. Mayskaya M. U., Otten T. F., Ariel B. M. et al. Morphological manifestations of the atypical mycobacteriosis caused by nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patients // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 131-133.
13. Morrison A., Gyure K. A., Stone J. et al. Mycobacterial spindle cell pseudotumor of the brain: a case report and review of the literature // Am. J. Surg Pathol. – 1999. – Vol. 23, № 10. – P. 1294-1299.
11. Kim Y.N., Kim K.M., Choi H.N. Clinical usefulness of PCR for differential diagnosis of tuberculosis and nontuberculous Mycobacterial infection in paraffin-embedded lung tissues. *J. Mol. Diagn.*, 2015, vol. 17, no. 5, pp. 597-604.
12. Mayskaya M.U., Otten T.F., Ariel B.M. et al. Morphological manifestations of the atypical mycobacteriosis caused by nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2014, vol. 44, no. 2, pp. 131-133.
13. Morrison A., Gyure K.A., Stone J. et al. Mycobacterial spindle cell pseudotumor of the brain: a case report and review of the literature. *Am. J. Surg Pathol.*, 1999, vol. 23, no. 10, pp. 1294-1299.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России,
620039, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. XXII партсъезда, д. 50.

Бердников Роман Борисович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
лаборатории диагностических и экспериментальных
методов исследования; доцент кафедры патологической
анатомии ГБОУ ВПО «УГМУ» Минздрава России.
E-mail: rberdnikov@yandex.ru

Камаев Евгений Юрьевич

кандидат медицинских наук, научный сотрудник
диагностических и экспериментальных методов
исследования.

Кравченко Марионелла Анатольевна

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией
диагностических и экспериментальных методов
исследования.

Гринберг Лев Моисеевич

ГБОУ ВПО «УГМУ Минздрава» России,
доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой
патологической анатомии главный научный сотрудник
ФГБУ УНИИФ Минздрава России, зав. ЦПАО ГБУЗ
«Свердловский областной противотуберкулезный
диспансер».
620028, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. Репина, д. 3.

Евсеев Александр Юрьевич

ГБУЗ «Свердловский областной противотуберкулезный
диспансер»,
врач-фтизиатр.
620142, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. Чапаева, д. 9.

Поступила 11.01.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute,
Russian Ministry of Health,
50, XXII Parts "ezda St.,
Yekaterinburg, Sverdlovsk Region, 620039

REFERENCES

1. Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Sorokina N.D. et al. HIV-infection and tuberculosis as per autopsy data. *Ural. Med. J.*, 2011, no. 1, pp. 67-72. (In Russ.)
2. Zholobov V.E. Death causes in HIV/AIDS patients as per reporting statistic data. *Med.-Biol. i Sotsial.-Psichol. Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiyakh*, 2010, no. 4-1, pp. 53-56. (In Russ.)
3. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R. et al. Specific course of tuberculosis with other concurrent opportunistic disease in HIV-patients. *VICH-Infektsiya i Immunosuprsiya*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 45-51. (In Russ.)
4. Kamaeva N.G., Grinberg L.M., Chugaev Yu.P. et al. *Skhema Differentsial'naya diagnostika ostitov s morfologicheskimi priznakami produktivno-nekroticheskogo tuberkuleza u detey.* [The diagram of differential diagnostics of ostitis with morphological signs of productive necrotic tuberculosis in children]. RF Patent no. 83318 as of 16.10.2012.
5. Otten T.F., Vasiliev A.V. *Mikobakterioz.* [Mycobacteriosis.] St. Petersburg, 200, 219 p.
6. Parkhomenko Yu.G., Erokhin V.V., Zyuzya Yu.R. et al. Pathomorphological changes in the lungs in case of tuberculosis in those died of HIV-infection at the stage of AIDS. *Arkhiv Patologii*, 2007, no. 3, pp. 26-28. (In Russ.)
7. Fomenkova N.V., Leonova O.N., Vinogradova T.N. et al. Atypical mycobacteriosis as an opportunistic disease in HIV patients. *Med.-Biol. i Sotsial.-Psichol. Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiyakh*, 2011, no. 3, pp. 52-57. (In Russ.)
8. Tsinerling V.A., Svistunov V.V., Karev V.E. et al. Morphological diagnostics of in the current situation. *Arkhiv Patologii*, 2015, no. 3, pp. 3-10. (In Russ.)
9. Chen K.T. Mycobacterial spindle cell pseudotumor of lymph nodes. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1992, vol. 16, no. 3, pp. 276-281.
10. Farhi D.C., Mason U.G., Horsburgh C.R.Jr. Pathologic findings in disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection. A report of 11 cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1986, vol. 85, no. 1, pp. 67-72.

Roman B. Berdnikov

*Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Laboratory for Diagnostic
and Experimental Testing Techniques,
Associate Professor of Pathologic Anatomy Department of Ural
State Medical University, Russian Ministry of Health
E-mail: rberdnikov@yandex.ru*

Evgeny Yu. Kamaev

*Candidate of Medical Sciences, Researcher of Laboratory
for Diagnostic and Experimental Testing Techniques.*

Marionella A. Kravchenko

*Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory
for Diagnostic and Experimental Testing Techniques.*

Lev M. Grinberg

*Ural State Medical University, Russian Ministry of Health,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pathologic
Anatomy Department, Chief Researcher of Ural
Phthisiopulmonology Research Institute, Russian Ministry
of Health, Head of Sverdlovsk Regional TB Dispensary,
3, Repina St., Yekaterinburg, Sverdlovsk Region, 620028*

Alexander Yu. Evseev

*Sverdlovsk Regional TB Dispensary.
TB Doctor.
9, Chapaeva St., Yekaterinburg, Sverdlovsk Region, 620142*

Submitted on 11.01.2016

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. На сайте агентства www.pressafe.ru
3. 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

ISSN 2075-1230

www.tibl-journal.com

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

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

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

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

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 94, № 4, 2016

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

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

СТАТЬИ ПРИНИМАЮТСЯ ПО АДРЕСУ:

**107564, МОСКВА, ЯУЗСКАЯ АЛЛЕЯ, 2,
ФГБНУ «ЦНИИТ»**

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. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная вёрстка

Е. В. Бекишев

Служба рекламы

А. А. Перунова

E-mail: Perunova@fiot.ru

Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 94, no. 4, 2016

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

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

MANUSCRIPTS ARE TO BE SUBMITTED TO THE FOLLOWING

**ADDRESS: 2, YAUZSKAYA ALLEYA, MOSCOW, 107564
CENTRAL TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE**

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

E. V. Bekishev

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.