

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:  
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS  
WEB of Science platform – RSCI

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS  
AND LUNG DISEASES

Том 97

10  
2019

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

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

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



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

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

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

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

 **Generium**  
Pharmaceutical

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

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

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 97  
**10**  
2019

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА**

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

### **АКСЕНОВА Валентина Александровна**

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

### **БАТЫРОВ Фарит Ахатович**

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

### **БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна**

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

### **БОРИСОВ Сергей Евгеньевич**

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

### **БРИКО Николай Иванович**

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

### **ВЛАСОВ Василий Викторович**

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

### **ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович**

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

### **КРАСНОВ Владимир Александрович**

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

### **КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич**

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

### **ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна**

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

### **МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич**

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

### **ОВСЯННИНА Елена Сергеевна**

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

### **ПАРШИН Владимир Дмитриевич**

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

### **РАВИЛЬОНЕ Марио**

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

### **СКРЯГИНА Елена Михайловна**

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

### **СМЕРДИН Сергей Викторович**

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

### **СТАХАНОВ Владимир Анатольевич**

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

### **ФАРМЕР Пол**

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

### **ШМЕЛЕВ Евгений Иванович**

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

### **ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович**

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

### **ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович**

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

### **ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич**

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

### **ГУРЕВИЧ Геннадий Львович**

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

### **САФАРИЯН Марина Дмитриевна**

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

### **УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович**

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

### **ЧУГАЕВ Юрий Петрович**

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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Выявление нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в разных регионах Сибири, и анализ их лекарственной устойчивости  
*Альховик О. И., Мешков И. О., Петренко Т. И., Евдокимова Л. С.*..... 5
- Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных инфарктом миокарда  
*Прокофьева Т. В., Липницкая Е. А., Кузьмичев Б. Ю., Полунина О. С., Воронина Л. П., Полунина Е. А.*..... 12
- Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания  
*Иванов А. Н., Шевырева Е. В., Скрынник Н. А., Турсунова Н. А., Манина В. В., Нечаев В. В.*..... 19
- Диагностика образцов *Bactec* иммуноглобулинами гипериммунных сывороток мышей, полученных против модифицированных антигенов клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*  
*Козлова И. В., Авдиенко В. Г., Бабаян С. С., Андриевская И. Ю., Гергерт В. Я.*..... 25
- Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в Калужской области в 2014-2018 гг.  
*Лапшина И. С., Замыслова Ю. Н., Мякишева Т. В., Парамонов А. В., Андреев В. А.* ..... 31
- Три клинически значимые находки при скрининге рака легких  
*Николаев А. Е., Блохин И. А., Лбова О. А., Дадакина И. С., Гомболевский В. А., Морозов С. П.* ..... 37
- Применение технологии 3D-моделирования органов грудной клетки для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии  
*Филатова Е. А., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Баженов А. В., Шибяев В. А., Хлебников Н. А.* ..... 45

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией  
*Пирогова Н. Д., Лешон С. Н., Щипунова Л. В., Белобородова Н. Г.*..... 53

## ОБЗОР

- Нефротоксические свойства противотуберкулезных препаратов  
*Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Зангиева З. А.*..... 59

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

- Новосибирскому научно-исследовательскому институту туберкулеза 75 лет  
*Краснов В. А., Шварц Я. Ш., Петренко Т. И., Ревякина О. В., Степанов Д. В.*..... 66

# TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97  
**10**  
2019

**EDITOR-IN-CHIEF**

**IRINA A. VASILYEVA**

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

**EDITORIAL BOARD:**

**Valentina A. AKSENOVA**

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

**Farit A. BATYROV**

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

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

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

**Sergey E. BORISOV**

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

**Nikolay I. BRIKO**

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

**Vasily V. VLASOV**

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

**Leonid I. DVORETSKY**

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

**Vladimir A. KRASNOV**

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

**Dmitry A. KUDLAY**

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

**Olga V. LOVACHEVA**

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

**Batarbek M. MALIEV**

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

**Elena S. OVSYANKINA**

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

**Vladimir D. PARSHIN**

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

**Mario RAVIGLIONE**

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

**Elena M. SKRYAGINA**

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

**Sergey S. SMERDIN**

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

**Vladimir A. STAKHANOV**

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

**Paul FARMER**

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

**Evgeny I. SHMELEV**

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

**Atadzhan E. ERGESHOV**

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

**Petr K. YABLONSKY**

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

**EDITORIAL COUNCIL:**

**Ravil Sh. VALIEV**

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

**Gennady L. GUREVICH**

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

**Marina D. SAFARYAN**

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

**Abdulla M. UBAYDULLAEV**

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

**Yury P. CHUGAEV**

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

## ORIGINAL ARTICLES

- Identification of non-tuberculous mycobacteria circulating in different regions of Siberia and analysis of their drug resistance  
*Alkhovik O.I., Meshkov I.O., Petrenko T.I., Evdokimova L.S.* ..... 5
- The effect of chronic obstructive pulmonary disease on the level of homocysteinemia and the condition of coronary vessels in patients with myocardial infarction  
*Prokofieva T.V., Lipnitskaya E.A., Kuzmichev B.Yu., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A.* ..... 12
- Treatment of TB/HIV co-infected patients in a day center  
*Ivanov A.K., Shevyreva E.V., Skrynnik N.A., Tursunova N.A., Manina V.V., Nechaev V.V.* ..... 19
- Diagnosis of Bactec samples by immunoglobulins of mouse hyperimmune sera obtained against modified antigens of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*  
*Kozlova I.V., Avdienko V.G., Babayan S.S., Andrievskaya I.Yu., Gergert V.Ya.* ..... 25
- Tuberculosis situation in children in Kaluga Region in 2014-2018  
*Lapshina I.S., Zamyslova Yu.N., Myakisheva T.V., Paramonov A.V., Andreev V.A.* ..... 31
- Three clinically relevant findings in lung cancer screening  
*Nikolaev A.E., Blokhin I.A., Lbova O.A., Dadakina I.S., Gombolevskiy V.A., Morozov S.P.* ..... 37
- The technology for chest 3D modeling aimed to increase the efficacy of diagnostic interventions in phthisiopulmonology  
*Filatova E.A., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Bazhenov A.V., Shibaev V.A., Khlebnikov N.A.* ..... 45

## CLINICAL CASE

- Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient  
*Pirogova N.D., Leshok S.N., Schipunova L.V., Beloborodova N.G.* ..... 53

## REVIEW

- Nephrotoxic characteristics of anti-tuberculosis drugs  
*Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Zangieva Z.A.* ..... 59

## ANNIVERSARY DATE

- The 75th Anniversary of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute  
*Krasnov V.A., Shvarts Ya.Sh., Petrenko T.I., Revyakina O.V., Stepanov D.V.* ..... 66



# ВЫЯВЛЕНИЕ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ СИБИРИ, И АНАЛИЗ ИХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

О. И. АЛЬХОВИК<sup>1</sup>, И. О. МЕШКОВ<sup>1</sup>, Т. И. ПЕТРЕНКО<sup>1,2</sup>, Л. С. ЕВДОКИМОВА<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

**Цель исследования:** выявить частоту видов нетуберкулезных микобактерий (НТМ), выделенных от пациентов противотуберкулезных учреждений Сибирского региона за период 2014-2018 гг., определить корреляционные взаимосвязи между показателями резистентности к разным антибактериальным препаратам.

**Материалы и методы.** Методом ПЦР-гибридизации на стрип-полосках (Hain Lifescience GenoType Mycobacterium CM/AS) проведено генотипирование 475 изолятов НТМ, выделенных от пациентов разных противотуберкулезных стационаров Сибири. Лекарственную устойчивость тестировали методом минимальных ингибирующих концентраций (МИК), культуральным методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде с применением наборов TREK Diagnostic Systems. Использовали 64 панели для медленно растущих микобактерий (SLOWMYCO), 46 – для быстро растущих (RAPMYCO). Обработку данных проводили с использованием языка программирования 3.5.1 и среды анализа данных Rstudio, версии 1.1.442.

## Результаты исследования

1. Томская область отличается от остальных рассматриваемых регионов Сибири большей частотой встречаемости *M. intracellulare* среди изолятов, идентифицированных методом ПЦР-гибридизации. В остальных регионах наиболее часто встречающимся видом является *M. fortuitum*.
2. В сравнении с референсными данными (CLSI M62, 2018) получены отличия МИК некоторых видов НТМ, выделенных у больных на территориях Сибири и Дальнего Востока, скорее всего связанные с региональными особенностями данных изолятов.
3. Изоляты НТМ, устойчивые к моксифлоксацину, являются также резистентными к линезолиду, триметоприму, ципрофлоксацину.
4. Быстрорастущие изоляты НТМ, устойчивые к кларитромицину, преимущественно являются чувствительными к моксифлоксацину, ципрофлоксацину и триметоприму.

**Ключевые слова:** нетуберкулезные микобактерии, изолят, микобактериоз, лекарственная устойчивость, диагностика

**Для цитирования:** Альховик О. И., Мешков И. О., Петренко Т. И., Евдокимова Л. С. Выявление нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в разных регионах Сибири, и анализ их лекарственной устойчивости // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 5-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11>

## IDENTIFICATION OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA CIRCULATING IN DIFFERENT REGIONS OF SIBERIA AND ANALYSIS OF THEIR DRUG RESISTANCE

O. I. ALKHOVIK<sup>1</sup>, I. O. MESHKOV<sup>1</sup>, T. I. PETRENKO<sup>1,2</sup>, L. S. EVDOKIMOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

**The objective of the study:** to identify the frequency of various species of non-tuberculous mycobacteria (NTM) isolated in the patients of TB services in Siberian Region during 2014-2018, to determine the correlation between rates of resistance to different antibacterial drugs.

**Subjects and methods.** PCR hybridization on strip strips (Hain Lifescience GenoType Mycobacterium CM / AS) was used to genotype 475 NTM isolates of patients from various TB hospitals in Siberia. Drug susceptibility was tested by minimum inhibitory concentrations (MIC) on culture with serial micro-dilutions in a liquid medium using TREK Diagnostic Systems kits. 64 panels were used for slow-growing mycobacteria (SLOWMYCO), 46 - for fast-growing ones (RAPMYCO). Data processing was performed using the APL of 3.5.1 and the data analysis software of Rstudio, version 1.1.442.

## Results of the study

1. Tomsk Region differs from the other considered regions of Siberia due to higher frequency of *M. intracellulare* among isolates identified by PCR hybridization. In other regions, *M. fortuitum* prevails among isolated.
2. In comparison with the reference data (CLSI M62, 2018), differences in the MIC of some NTM species isolated from patients in Siberia and the Far East were observed, most likely related to the regional characteristics of these isolates.
3. NTM isolates resistant to moxifloxacin are also resistant to linezolid, trimethoprim, and ciprofloxacin.
4. Fast-growing clarithromycin resistant NTM isolates are predominantly sensitive to moxifloxacin, ciprofloxacin, and trimethoprim.

**Key words:** non-tuberculous mycobacteria, isolate, mycobacteriosis, drug resistance, diagnostics

**For citations:** Alkhovik O.I., Meshkov I.O., Petrenko T.I., Evdokimova L.S. Identification of non-tuberculous mycobacteria circulating in different regions of Siberia and analysis of their drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 5-11. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11>

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) – это микобактерии, которые не входят в комплекс *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. orygis*,

*M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* и недавно признанный *M. mungi* [7]).

Микобактериозы вызываются условно-патогенными микобактериями, широко распространенными в окружающей среде. В настоящее время известно более 150 их видов [10], из них 25 видов уже вызывали заболевания, остальные – широко распространены в окружающей среде [14] и, возможно, способны вызывать заболевания. С этими заболеваниями сталкиваются врачи самых разных специальностей. Существуют значительные сложности в вопросах лечения, международные рекомендации по химиотерапии большинства микобактериозов имеют невысокий уровень доказательности, а отечественные протоколы ведения таких пациентов отсутствуют [6, 11, 15].

Заболевания, вызванные НТМ, имеют схожую симптоматику и клинико-рентгенологическую картину с туберкулезом, что может затруднять их диагностику. НТМ обладают природной резистентностью к значительной части спектра антибактериальных препаратов (АБП), применяемых для лечения туберкулеза. При некорректно проведенной дифференциальной диагностике пациенту с микобактериозом может быть ошибочно поставлен диагноз туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Для предотвращения диагностических ошибок и совершенствования методов лечения микобактериоза необходимо углубленное изучение представителей рода *Mycobacterium* в условиях референсной лаборатории высококвалифицированным персоналом с использованием современных методик и высокотехнологичного оборудования.

Следует также обратить особое внимание на эпидемическую ситуацию по микобактериозам на территории Сибири.

1. С середины 2000-х гг. в большинстве регионов Сибирского федерального округа растет доля больных с МЛУ-ТБ среди контингентов больных туберкулезом органов дыхания, а также увеличивается распространенность МЛУ-ТБ в расчете на 100 тыс. населения. Нельзя исключить, что некоторая часть этих пациентов в действительности больны микобактериозом [5].

2. Ежегодно увеличивается число людей, входящих в группы риска по развитию микобактериоза. К ним относятся пациенты с ВИЧ-инфекцией, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами, муковисцидозом, а также лица с ослабленным иммунитетом либо получающие иммуносупрессивную терапию по разным поводам. Предполагается, что в развитых странах происходит «освобождение ниши» для НТМ в связи со значительным уменьшением числа больных туберкулезом [8, 9, 10, 13]. Рост распространенности микобактериозов может быть также связан с увеличением среднего возраста популяции.

3. Накапливаются данные о патогенности НТМ, и появляются новые более точные и совершенные

диагностические методики идентификации микобактерий до вида [4].

4. Однако при том что диагностика микобактериозов улучшается, остается ряд факторов, обуславливающих трудности излечения заболеваний, вызываемых НТМ. К ним относятся: высокие затраты, связанные с длительным лечением этих пациентов [14], трудности интерпретации тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) и подбора схем терапии, часто неудовлетворительные результаты лечения [6, 12]. Выделение из мокроты НТМ само по себе не означает наличия заболевания [3, 11]. Постановка диагноза основывается на совокупности данных как клинических и рентгенологических исследований, так и точной этиологической идентификации (современными бактериологическими и молекулярно-биологическими методами).

В настоящее время в мире основным документом для принятия клинических решений является руководство Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2007 г. «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями» [11]. В России отсутствуют стандарты оказания медицинской помощи пациентам с микобактериозами во фтизиатрической службе, так как такие пациенты лечатся в общей лечебной сети [1] и не подлежат обязательной регистрации, и с этим связаны трудности получения достоверной эпидемиологической информации. Большинство исследований основано преимущественно на лабораторных данных (количество выделенных изолятов) и не учитывают клиническую значимость каждой конкретной культуры.

Цель исследования: выявить частоту видов НТМ, выделенных от пациентов противотуберкулезных учреждений Сибирского региона за период 2014-2018 гг., определить корреляционные взаимосвязи между показателями резистентности к разным АБП.

## Материалы и методы

Методом ПЦР-гибридации на стрип-полосках (Hain Lifescience GenoType *Mycobacterium* CM/AS) проведено генотипирование 475 изолятов НТМ, выделенных от пациентов ФГБУ «ННИИТ» и противотуберкулезных стационаров Сибири [Новосибирской, Томской, Кемеровской областей, Республика Саха (Якутия)]. Система GenoType основана на обратной гибридизации гена 23S rDNA со связанными на мембране зондами и доступна в виде двух отдельных наборов: набор CM, который идентифицирует 22 наиболее часто выделяемых вида, и набор AS, который идентифицирует еще 13 менее распространенных видов, типированные штаммы были помещены в биобанк нуклеиновых кислот.

Лекарственную устойчивость тестировали путем определения минимальных ингибирующих

концентраций (МИК) культуральным методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде [5] с применением наборов TREK Diagnostic Systems. Использовали 64 панели для медленно растущих микобактерий (SLOWMYCO), 46 – для быстрорастущих (RAPMYCO). Панель для быстрорастущих микобактерий включает двукратные микроразведения в лунках 15 препаратов (триметоприм/сульфаметаксазол, линезолид, ципрофлоксацин, имипенем, моксифлоксацин, цефепим, цефокситин, амоксицилин, амикацин, цефтриаксон, доксицилин, миномицин, тайгекцилин, тобрамицин, кларитромицин). Панель для медленно растущих позволяет определить МИК 13 препаратов (кларитромицин, ципрофлоксацин, стрептомицин, доксицилин, этамбутол, этионамид, линезолид, триметоприм/сульфаметаксазол, рифампицин, рифабутин, изониазид, амикацин, моксифлоксацин).

Определение лекарственной устойчивости микобактерий проводили в соответствии с инструкцией, предложенной производителем: суспензию культуры микобактерий, выросших на плотных питательных средах Левенштейна – Йенсена (в концентрации  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл), инокулировали в ячейки 96-луночных планшетов в количестве 100 мкл и инкубировали в термостате при температуре  $37^\circ\text{C}$  до появления роста в контрольных лунках. Результаты (МИК препарата в мкг/мл) интерпретировали, используя автоматический бактериологический анализатор Sensititre Vizion System TREK Diagnostic Systems (Великобритания). Оценку результатов проводили расчетным методом, и они могут отличаться от стандартных [13].

#### Статистическая обработка результатов исследования

Численные показатели устойчивости к антибактериальным препаратам сводили в таблицу, в которой строкам соответствовали изоляты, выделенные от пациентов, столбцы – МИК того или иного АБП. В настоящей работе рассматривали логарифмы МИК по основанию 2 ( $\log_2(C_{\text{INH\_MIN}})$ ) и считали допустимым принимать этот показатель как отражающий уровень резистентности к тому или иному АБП.

Для определения силы корреляционной взаимосвязи между исследуемыми переменными выполняли построение матриц корреляционных коэффициентов Спирмена. Считали, что между двумя переменными существует тесная корреляционная связь, если значение коэффициента корреляции между ними превышало по модулю 0,6.

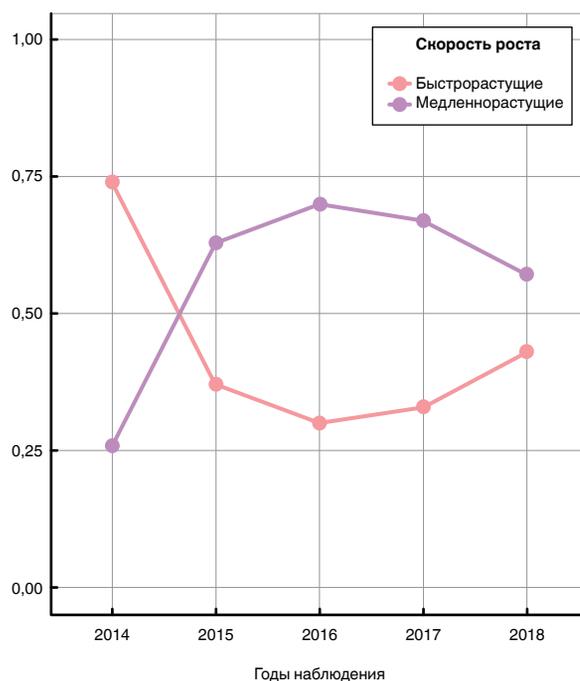
Для многомерного анализа статистических данных использовали метод главных компонент. Его применение позволяет выделить из общего массива данных наиболее важные переменные и представить их в виде линейных комбинаций, называемых компонентами. С помощью метода главных компонент сведения обо всех анализируемых

образцах можно представить в виде одной либо нескольких диаграмм разброса [2].

Обработку данных проводили с использованием языка программирования 3.5.1 и среды анализа данных Rstudio, версии 1.1.442.

### Результаты исследования

С 2014 по 2018 г. было проведено генотипирование 475 изолятов НТМ (рис. 1).

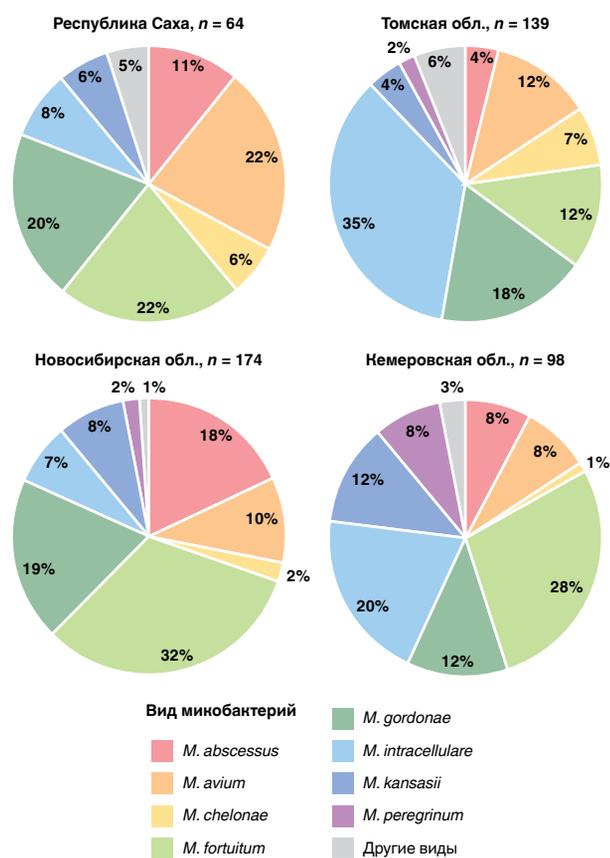


**Рис. 1.** Динамика выявления быстро- и медленно растущих видов нетуберкулезных микобактерий за 5 лет. По оси ординат – доля; по оси абсцисс – годы наблюдения

**Fig. 1.** Changes in detection of fast- and slow-growing species of non-tuberculous mycobacteria over 5 years. The ordinate axis is the rate; abscissa – years of observation

Заметно, что с увеличением числа поступающих образцов быстрорастущие изоляты стали обнаруживать чаще, чем медленно растущие. Наиболее часто встречающимися видами являются *M. fortuitum*, *M. gordonae* и *M. intracellulare* (рис. 2).

В 2014 г. среди поступивших в лабораторию изолятов наиболее часто встречающимся видом являлся *M. abscessus* (36%). Однако впоследствии частота встречаемости этого вида составляла от 6 до 8% в течение года. В 2014 г. не отмечено ни одного случая выделения *M. chelonae*, однако впоследствии частота встречаемости этой бактерии возросла и составила в 2018 г. 6%. В Томской области за весь период наблюдения отмечена высокая частота встречаемости *M. intracellulare* (35%) при редкой встречаемости *M. abscessus* (4%). Такими особенностями видового распределения микобактерий Томская область выделяется среди других регионов, рассматриваемых в данной работе (рис. 3).



**Рис. 2.** Распределение нетуберкулезных микобактерий по видовой принадлежности в отдельных регионах Сибири и Дальнего Востока  
**Fig. 2.** Distribution of non-tuberculous mycobacteria by species in selected regions of Siberia and the Far East

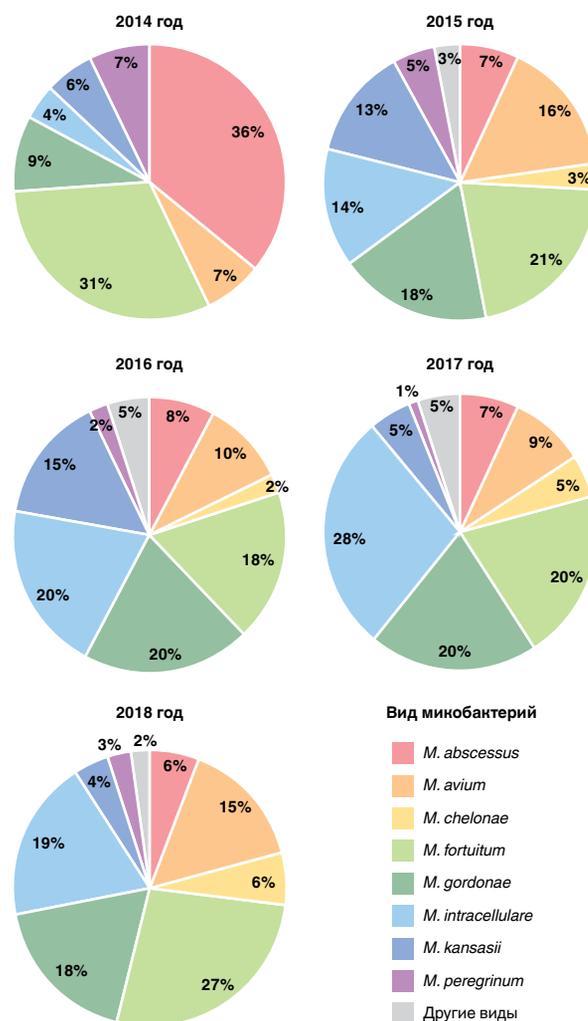
### Результаты корреляционного анализа данных

Если рост медленно растущих изолятов подавляется исключительно при высоких концентрациях моксифлоксацина, то, вероятнее всего, он будет подавляться относительно высокими концентрациями линезолида, триметоприма и ципрофлоксацина (рис. 4).

Если рост быстро растущих изолятов подавляется исключительно при высоких концентрациях амоксициклава, то, вероятнее всего, он будет подавляться относительно высокими концентрациями цефепима и цефтриаксона. При этом у быстро растущих изолятов обнаружена тесная положительная связь показателей резистентности к моксифлоксацину и ципрофлоксацину. Выяснено, что если рост быстро растущих изолятов прекращается при высоких концентрациях доксициклина, то он также будет подавлен высокими концентрациями миноциклина (рис. 5).

### Результаты многомерного анализа данных

Первые две главных компоненты сохраняют в сумме более 60% от объема исходной информации о лекарственной устойчивости изолятов. Рассмотрением остальных главных компонент разумно пренебречь, так как их информативность была незначительной. Анализ показал, что чем выше распо-



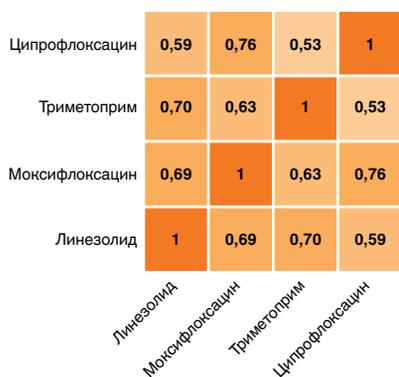
**Рис. 3.** Распределение изолятов нетуберкулезных микобактерий по видовой принадлежности с 2014 по 2018 г.

**Fig. 3.** Distribution of isolates of non-tuberculous mycobacteria by species from 2014 to 2018

ложение образца по первой компоненте, тем выше его устойчивость к линезолиду, моксифлоксацину, триметоприму и ципрофлоксацину (эти препараты выделены серым цветом в таблице). Чем выше расположение образца по второй компоненте, тем выше его устойчивость к кларитромицину. Отмечается, что рост быстро растущих изолятов, как правило, тормозится высокими концентрациями кларитромицина (табл., рис. 6).

### Выводы

1. Томская область отличается от остальных рассматриваемых регионов Сибири большей частотой встречаемости *M. intracellulare* среди изолятов, поступающих в лабораторию Новосибирского НИИ туберкулеза и идентифицированных методом ПЦР-гибридизации. В остальных регионах наиболее часто встречающимся видом является *M. fortuitum*.



**Рис. 4.** Наиболее тесные корреляционные взаимосвязи между количественными показателями резистентности к антибактериальным препаратам медленно растущих изолятов нетуберкулезных микобактерий. В качестве показателя резистентности к тому или иному препарату рассматривали логарифмы минимальных ингибирующих концентраций по основанию 2 ( $\log_2(C_{INH\_MIN})$ )

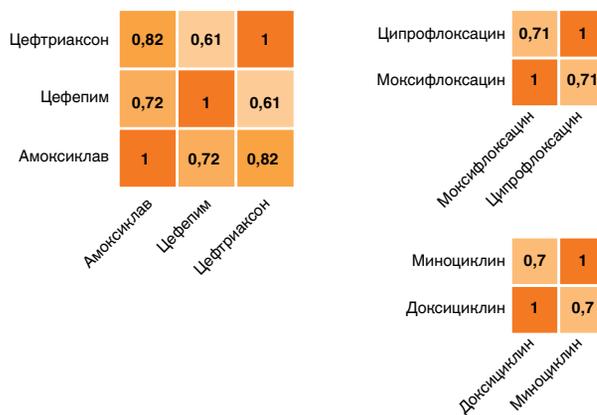
**Fig. 4.** The closest correlation between quantitative rates of drug resistance of slow-growing isolates of non-tuberculous mycobacteria. The logarithms of the minimum inhibitory concentrations at base 2 ( $\log_2(C_{INH\_MIN})$ ) were considered as an indicator of resistance to a particular drug

**Таблица.** Корреляции главных компонент с показателями устойчивости нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам

**Table.** Correlation of the main components with drug resistance rates of non-tuberculous mycobacteria

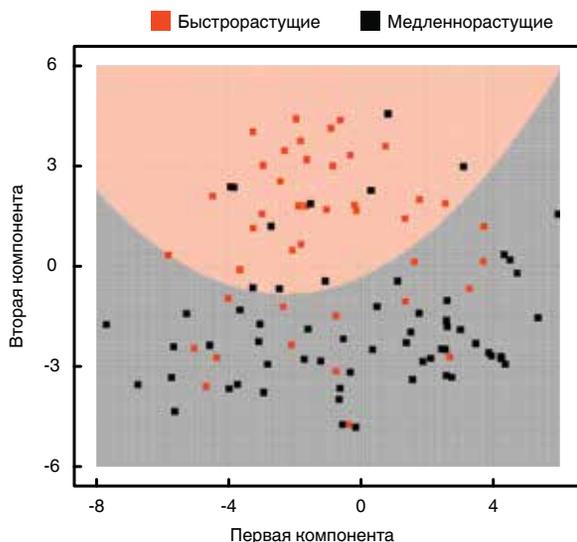
Компонента	Антибактериальный препарат	Коэффициент корреляции Спирмена
Первая компонента (38% разброса исходных данных)	Амикацин	0,39
	Доксициклин	0,55
	Кларитромицин	0,48
	Линезолид	0,73
	Моксифлоксацин	0,8
	Триметоприм	0,76
	Ципрофлоксацин	0,73
Вторая компонента (26% разброса исходных данных)	Амикацин	-0,35
	Доксициклин	0,05
	Кларитромицин	0,79
	Линезолид	-0,25
	Моксифлоксацин	-0,31
	Триметоприм	-0,09
	Ципрофлоксацин	-0,52

**Примечание:** серым цветом выделены коэффициенты корреляции, соответствующие наиболее тесным ассоциациям между главными компонентами и показателями лекарственной устойчивости (логарифмы минимальных ингибирующих концентраций по основанию 2). Препараты перечислены по алфавиту



**Рис. 5.** Наиболее тесные корреляционные взаимосвязи между количественными показателями резистентности к антибактериальным препаратам быстрорастущих изолятов нетуберкулезных микобактерий. В качестве показателя резистентности к тому или иному препарату рассматривали логарифмы минимальных ингибирующих концентраций по основанию 2 ( $\log_2(C_{INH\_MIN})$ )

**Fig. 5.** The closest correlation between quantitative rates of drug resistance of slow-growing isolates of non-tuberculous mycobacteria. The logarithms of the minimum inhibitory concentrations at base 2 ( $\log_2(C_{INH\_MIN})$ ) were considered as an indicator of resistance to a particular drug



**Рис. 6.** Расположение изолятов в координатах главных компонент. Серым выделена область, где в координатах главных компонент преимущественно расположены медленно растущие изоляты, оранжевым выделена область, где преимущественно расположены быстрорастущие изоляты. Разделение этих областей проведено с помощью логистического регрессионного анализа.

**Fig. 6.** The location of the isolates within coordinates of the main components. The gray area indicates the area where the slow-growing isolates are predominantly located in the coordinates of the main components, the area where the fast-growing isolates are predominantly located is highlighted in orange. These areas were separated by logistic regression analysis.

2. В сравнении с референсными данными (CLSI M62, 2018, [14]) получены отличия МИК некоторых видов микобактерий, выделенных у больных на территориях Сибири и Дальнего Востока, скорее всего связанные с региональными особенностями данных изолятов.

3. Медленнорастущие изоляты НТМ, рост которых ингибируется высокими концентрациями моксифлоксацина, вероятно, также будут ингибироваться высокими концентрациями линезолида, триметоприма, ципрофлоксацина.

4. Быстрорастущие изоляты НТМ, рост которых ингибируется высокими концентрациями амоксиклава, вероятно, также будут ингибироваться

высокими концентрациями цефепима и цефтриаксона.

5. Метод ПЦР-анализа и обнаружения ДНК этиологически значимых видов НТМ в условиях референс-лаборатории демонстрирует высокую эффективность диагностики микобактериозов, позволяя осуществлять видоспецифичную оценку спектра резистентности возбудителя, что влияет на подбор этиотропной терапии. В связи с этим для увеличения достоверности показателей распространения заболеваний, вызванных НТМ, и улучшения исходов у больных с микобактериозами необходимо обеспечить возможность доставки диагностического материала и доступность подобных лабораторных исследований в референс-лабораториях.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Соловьева И. П., Макарова М. В., Хачатурьянц Е. Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // Практическая медицина. – 2011. – Т. 3, № 51. – С. 39-50.
2. Ивантер Э. В., Коросов А. В. Введение в количественную биологию. – Петрозаводск: Петр ГУ, 2011. – 302 с.
3. Литвинов В. И., Макарова М. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 95 с.
4. Лямин А. В., Жестков А. В., Исмагуллин Д. Д., Ковалев А. М. Лабораторная диагностика микобактериозов // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 1. – С. 29-35.
5. Ревякина О. В., Алексеева Т. В., Филиппова О. П. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2016. – 92 с.
6. Adjemian J., Prevots D. R., Gallagher J. et al. Lack of adherence to evidence based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 9-16.
7. Alexander K. A., Laver P. N., Michel A. L., Williams M., van Helden P. D., Warren R. M., Gey van Pittius N. C. Novel Mycobacterium tuberculosis complex pathogen, M. mungi // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 1296-1299.
8. Andréjak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 256-262.
9. Brode S. K., Daley C. L., Marras T. K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 11. – P. 1370-1377.
10. Daley C. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 665-671.
11. 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.
12. Porvaznik I., Solovic I., Mokry J. Non-Tuberculous Mycobacteria: Classification, Diagnostics, and Therapy // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – № 944. – P. 19-25.
13. Salsgiver E. L., Fink A. K., Knapp E. A. et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, № 2. – P.390-400.
14. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 103-109.
15. Van Ingen J., Wagner D., Gallagher J., et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases // *Eur. Respir J.* – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 10-13.

#### REFERENCES

1. Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovieva I.P., Makarova M.V., Kpachaturyants E.N. Mycobacterioses in phthisiopulmonary practice: literature review and personal experience. *Prakticheskaya Meditsina*, 2011, vol. 3, no. 51, pp. 39-50. (In Russ.)
2. Ivanter E.V., Korosov A.V. *Vvedenie v kolichestvennyuyu biologiyu*. [Introduction into quantitative biology]. Petrazavodsk, Petr GU Publ., 2011, 302 p.
3. Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. *Netuberkulyoznye mikobakterii*. [Non-tuberculous mycobacteria]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2008, 95 p.
4. Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Ismatullin D.D., Kovalev A.M. Laboratory diagnostics of tuberculosis. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2017, vol. 10, iss. 1, pp. 29-35. (In Russ.)
5. Revyakina O.V., Alekseeva T.V., Filippova O.P. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU Publ., 2016, 92 p.
6. Adjemian J., Prevots D.R., Gallagher J. et al. Lack of adherence to evidence based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2014, vol. 11, no. 1, pp. 9-16.
7. Alexander K.A., Laver P.N., Michel A.L., Williams M., van Helden P.D., Warren R.M., Gey van Pittius N.C. Novel Mycobacterium tuberculosis complex pathogen, M. mungi. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, no. 8, pp. 1296-1299.
8. Andréjak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*, 2013, vol. 68, no. 3, pp. 256-262.
9. Brode S.K., Daley C.L., Marras T.K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, pp. 1370-1377.
10. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. 665-671.
11. 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.
12. Porvaznik I., Solovic I., Mokry J. Non-Tuberculous Mycobacteria: Classification, Diagnostics, and Therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, no. 944, pp. 19-25.
13. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A. et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest*, 2016, vol. 149, no. 2, pp. 390-400.
14. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 103-109.
15. Van Ingen J., Wagner D., Gallagher J., et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur. Respir J.*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 10-13.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

**Альховик Ольга Ивановна**

младший научный сотрудник, врач-бактериолог.  
Тел./факс: 8 (383) 203-83-62.  
E-mail: [olgaialkhoverik@mail.ru](mailto:olgaialkhoverik@mail.ru)

**Мешков Иван Олегович**

младший научный сотрудник, биостатистик.  
Тел.: 8 (383) 203-83-58.  
E-mail: [kirachan@yandex.ru](mailto:kirachan@yandex.ru)

**Петренко Татьяна Игоревна**

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.  
Тел.: 8 (383) 203-83-58.  
E-mail: [tpetrenko@nsk-niit.ru](mailto:tpetrenko@nsk-niit.ru)

**Евдокимова Любовь Станиславовна**

врач-лаборант ПЦР-лаборатории.  
Тел./факс: 8 (383) 203-71-75, 8 (383) 203-83-62.  
E-mail: [lubasha.evdokimova@yandex.ru](mailto:lubasha.evdokimova@yandex.ru)

FOR CORRESPONDENCE:

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

**Olga I. Alkhoverik**

Junior Researcher, Bacteriologist.  
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-62.  
Email: [olgaialkhoverik@mail.ru](mailto:olgaialkhoverik@mail.ru)

**Ivan O. Meshkov**

Junior Researcher, Biostatistician.  
Phone: +7 (383) 203-83-58.  
Email: [kirachan@yandex.ru](mailto:kirachan@yandex.ru)

**Tatiana I. Petrenko**

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.  
Phone: +7 (383) 203-83-58.  
Email: [tpetrenko@nsk-niit.ru](mailto:tpetrenko@nsk-niit.ru)

**Lyubov S. Evdokimova**

Laboratory Doctor of PCR Laboratory.  
Phone/Fax: +7 (383) 203-71-75; +7 (383) 203-83-62.  
Email: [lubasha.evdokimova@yandex.ru](mailto:lubasha.evdokimova@yandex.ru)

Поступила 27.02.2019

Submitted as of 27.02.2019



## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Т. В. ПРОКОФЬЕВА, Е. А. ЛИПНИЦКАЯ, Б. Ю. КУЗЬМИЧЕВ, О. С. ПОЛУНИНА, Л. П. ВОРОНИНА, Е. А. ПОЛУНИНА

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Астрахань, РФ

**Цель:** изучить и сопоставить уровень гомоцистеина с результатами коронарографии у больных инфарктом миокарда (ИМ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Материалы и методы.** Обследовано 246 больных ИМ. У 137 (55,7%) человек ИМ развился на фоне ХОБЛ, 109 (44,3%) пациентов имели ИМ в качестве мононозолии. Группы сравнения составили 55 соматически здоровых лиц и 50 больных ХОБЛ. Определение содержания уровня гомоцистеина в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Стенозы только одной коронарной артерии (КА) при гипергомоцистеинемии встречались редко в обеих группах больных (3,5% у больных ИМ и 3% у больных ИМ на фоне ХОБЛ), статистически значимо преобладали многосудистые поражения КА. Поражение 3 сосудов и более обнаруживали статистически значимо чаще у больных с гипергомоцистеинемией при ИМ на фоне ХОБЛ. Среди больных ИМ с гипергомоцистеинемией преобладали пациенты со степенью сужения КА на 50-75%, а среди больных ИМ на фоне ХОБЛ с гипергомоцистеинемией статистически значимо чаще встречались пациенты со степенью сужения КА на 75-99% и полной окклюзией. То есть у больных с ИМ на фоне ХОБЛ с гипергомоцистеинемией отмечалось более выраженное поражение КА, что проявлялось многосудистым поражением, большей выраженностью окклюзии и более частой регистрацией полного стеноза КА.

**Ключевые слова:** кардиореспираторная патология, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, гомоцистеин, коронарография

**Для цитирования:** Прокофьева Т. В., Липницкая Е. А., Кузьмичев Б. Ю., Полунина О. С., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных инфарктом миокарда // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 12-18. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-12-18>

## THE EFFECT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE LEVEL OF HOMOCYSTEINEMIA AND THE CONDITION OF CORONARY VESSELS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

T. V. PROKOFIEVA, E. A. LIPNITSKAYA, B. YU. KUZMICHEV, O. S. POLUNINA, L. P. VORONINA, E. A. POLUNINA

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Objective:** to study and compare the level of homocysteine with the results of coronary angiography in patients with myocardial infarction (MI) and concurrent chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Subjects and methods.** 246 patients with MI were examined. In 137 (55.7%) people, MI developed on the background of COPD, while in 109 (44.3%) patients MI was a single condition. Comparison groups consisted of 55 somatically healthy individuals and 50 patients with COPD. Enzyme immunoassay was used for testing homocysteine levels in plasma samples.

**Results.** Stenoses of only one coronary artery (CA) with hyperhomocysteinemia were rare in patients in both groups (3.5% in patients with myocardial infarction and 3% in patients with myocardial infarction and concurrent COPD), multivessel diseases of CA statistically significantly prevailed. Lesions of 3 vessels or more were detected statistically significantly more often in patients with hyperhomocysteinemia with myocardial infarction and concurrent COPD. Among patients with myocardial infarction with hyperhomocysteinemia, patients with CA narrowing by 50-75% prevailed, and among patients with myocardial infarction with COPD and hyperhomocysteinemia, patients with CA narrowing by 75-99% and complete occlusion were statistically significantly more frequent. That is, in patients with myocardial infarction, concurrent COPD and hyperhomocysteinemia, more pronounced lesion of CA was observed, which was manifested by multivascular lesions, greater severity of occlusion and higher frequency of complete stenosis of CA.

**Key words:** cardiorespiratory pathology, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, homocysteine, coronarography

**For citations:** Prokofieva T.V., Lipnitskaya E.A., Kuzmichev B.Yu., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A. The effect of chronic obstructive pulmonary disease on the level of homocysteinemia and the condition of coronary vessels in patients with myocardial infarction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 12-18. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-12-18>

Тенденцией во второй половине XX в. – первых десятилетиях XXI в. явилось наличие у одного пациента двух заболеваний и более, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения и улучшением качества диагностики. Одним из наиболее частых в клинике внутренних болезней является сочетание сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии [13].

Ярким примером такой комбинации является инфаркт миокарда (ИМ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Многие эксперты небезосновательно утверждают, что ХОБЛ невозможно рассматривать иначе как мультиморбидное состояние [1, 11].

Установлено, что гипергомоцистеинемия играет значимую роль в патогенезе атеросклероза, ише-

мической болезни сердца, сахарного диабета [9, 10, 14, 19]. Представляется интересным изучение взаимосвязи между уровнем гомоцистеина (ГЦ) и выраженностью поражения коронарных сосудов по данным коронарографии, так как состояние венечных артерий в настоящее время является предметом пристального изучения в связи со значительным влиянием на прогноз кардиальной патологии [3, 7, 8, 16-18, 20]. Особый интерес в данном аспекте представляет изучение уровня ГЦ у больных ИМ при мононозолии и у больных ИМ на фоне ХОБЛ. В доступной литературе таких данных нет.

Цель исследования: сопоставить уровень ГЦ с результатами коронарографии у больных ИМ на фоне ХОБЛ.

### Материалы и методы

Обследовано 246 больных ИМ, получавших лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Из них у 137 (55,7%) больных ИМ развился на фоне ХОБЛ, а 109 (44,3%) больных имели ИМ в качестве мононозолии. Группы сравнения составили 55 соматически здоровых лиц и 50 больных ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных».

Критериями включения в исследование являлись: в группах с ИМ – наличие у больных документированного ИМ с подъемом сегмента ST не более 12 ч от момента ангинозного приступа, подтвержденного результатами электрокардиографии, сывороточными маркерами некроза; в группах с ХОБЛ – верифицированная на догоспитальном этапе ХОБЛ, возраст до 65 лет. В исследование не включены больные ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, а также больные с терминальной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), неконтролируемой желудочковой аритмией, неконтролируемой артериальной гипертензией, гипокальциемией и онкологическими заболеваниями.

Медиана возраста больных ИМ составила 58 (43; 64) лет, больных ИМ на фоне ХОБЛ – 54 (44; 58) года, ХОБЛ – 57 (46; 59) лет, соматически здоровых – 58 (49; 59) лет, группы обследованных сопоставимы по возрасту (критерий Краскелла – Уоллиса,  $H = 7,92$ ,  $p = 1,606$ ).

Установление диагноза и лечение острого ИМ осуществляли на основе клинических рекомендаций «Диагностика и лечение больных острым ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» от 2014 г. в соответствии со статьей 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 1 июля 2015 г.

Диагноз ХОБЛ устанавливали по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких», пересмотр 2014 г.

В группе пациентов с ХОБЛ отмечалась средняя и тяжелая степень тяжести заболевания. Длительность ХОБЛ составила 17,5 [3; 24] года. Индекс массы тела больных – 28,2 [23; 29] кг/м<sup>2</sup>. Доля курящих лиц на период обследования составила 87,8%. Анамнез курения имелся у 100% пациентов. Индекс курения составил 34,6 [19; 48] пачки/лет. В 96% случаев наблюдаемыми были мужчины с длительным анамнезом курения.

Определение содержания уровня ГЦ в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Axis Homocysteine» (фирма Axis – shield Diagnostigs Ltd, Великобритания) согласно прилагаемой к ней инструкции.

Селективная коронарография (КГ) проводилась в условиях рентгенооперационной, оборудованной рентгенографической установкой «Integris Allura FD 20» (фирма Philips). При анализе КГ изменения коронарного русла оценивали по Ю. С. Петросяну и Л. С. Зингерману (1973): I степень – до 50%; II степень – от 50 до 75%; III степень – более 75%; IV степень – полная окклюзия коронарной артерии (КА). Больных с ИМ на фоне ХОБЛ и с ИМ в качестве мононозолии сравнивали по количеству стенозированных КА.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 15 сентября 2016 г., протокол № 1). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. До включения в исследование все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи статистической программы Statistica 7.0, Stat Soft, Inc. Проверку нормальности распределения проводили несколькими способами: графическим – оценивали графическое изображение распределения данных в форме гистограммы и диаграммы нормального распределения (Q-Q); проводили оценку эксцесса и асимметрии; объективную проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью статистического критерия (теста Колмогорова – Смирнова) с коррекцией значимости по Лиллифору. Проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий проводили с помощью теста Левене. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану и 5; 95 процентиль. Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение, отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении

числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна – Уитни. При сравнении качественных данных применяли критерий ( $\chi^2$ ) Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что уровень ГЦ был статистически значимо выше во всех группах обследованных по сравнению с соматически здоровыми лицами.

Примечательно, что у больных ХОБЛ уровень ГЦ был статистически значимо выше, чем у больных ИМ в качестве монозоологии ( $p < 0,001$ ). Наиболее высокие значения ГЦ регистрировались у больных ИМ на фоне ХОБЛ, что статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличалось не только от группы соматически здоровых лиц, но и от исследуемых групп с монозоологиями. Уровень ГЦ у соматиче-

ски здоровых лиц в данном исследовании составил 7,6 (3,8; 11,5) мкмоль /л. По данным большинства исследователей, референсные значения уровня ГЦ, принимаемые за норму, не должны превышать 10 мкмоль/л. Исходя из этого, все больные делились на две группы: с нормогомоцистеинемией – уровень ГЦ  $\leq 10,0$  мкмоль/л и гипергомоцистеинемией – уровень ГЦ  $> 10,0$  мкмоль/л.

При попытке оценить частоту гипергомоцистеинемии в обследованных группах были получены следующие данные: в группе соматически здоровых лиц в подавляющем большинстве случаев выявлялась нормогомоцистеинемия (табл. 2).

Среди больных ИМ число лиц с гипергомоцистеинемией и нормогомоцистеинемией было сопоставимо ( $\chi^2 = 0,05$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,481$ ). Среди больных ХОБЛ преобладали больные с гипергомоцистеинемией. У больных ХОБЛ в качестве монозоологии это соотношение было 44 (88%) против 6 (12%) ( $\chi^2 = 20,57$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ), у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 130 (94,9%) против 7 (5,1%) ( $\chi^2 = 80,86$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ).

Во всех группах обследованных отмечалось снижение частоты встречаемости нормогомоцистеинемии по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом частота встречаемости нормогомоцистеинемии у больных ИМ и ХОБЛ не имела статистически значимых различий ( $\chi^2 = 9,24$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,002$ ). У больных ИМ на фоне ХОБЛ нормогомоцистеинемия встречалась статистически значимо реже, чем у больных ИМ ( $\chi^2 = 34,97$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ), а вот по сравнению с больными ХОБЛ различия были статистически незначимыми ( $\chi^2 = 2,27$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,132$ ).

Число больных с гипергомоцистеинемией было статистически значимо выше во всех группах обследованных по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у больных ИМ, ХОБЛ и у больных ИМ на фоне ХОБЛ не имела статистически значимых отличий относительно друг друга.

Далее проанализированы данные коронарографии в зависимости от уровня гомоцистеинемии.

**Таблица 1. Уровень гомоцистеина у больных в исследуемых группах**

**Table 1. The level of homocysteine in patients in the studied groups**

Группа обследуемых	Уровень ГЦ, медиана (5; 95 перцентиль) мкмоль/л	Уровень статистической значимости, $p$
Соматически здоровые лица	7,6 (3,8; 11,5)	-
Больные ИМ	14,85 (6,8; 24,4)	$p_1 < 0,001$
Больные ХОБЛ	19,9 (12,1; 40,6)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Больные ИМ на фоне ХОБЛ	29,4 (12,5; 50,6)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

*Примечание:*  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (тест Манна – Уитни);  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с группой больных ИМ (тест Манна – Уитни);  $p_3$  – уровень статистической значимости различий с группой больных с ХОБЛ (тест Манна – Уитни)

**Таблица 2. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у больных в исследуемых группах**

**Table 2. The incidence of hyperhomocysteinemia in patients in the studied groups**

Уровень гомоцистеинемии	Соматически здоровые лица ( $n = 55$ ) абс. (%)	Больные ИМ ( $n = 109$ ) абс. (%)	Больные ХОБЛ ( $n = 50$ ) абс. (%)	Больные ИМ на фоне ХОБЛ ( $n = 137$ ) абс. (%)
Нормогомоцистеинемия	49 (89,1)	50 (45,9) $\chi^2 = 6,58$ ; $df = 1$ ; $p_1 = 0,01$	6 (12) $\chi^2 = 21,38$ ; $df = 1$ ; $p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 9,24$ ; $df = 1$ ; $p_3 = 0,002$	7 (5,1) $\chi^2 = 61,42$ ; $df = 1$ ; $p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 34,97$ ; $df = 1$ ; $p_3 < 0,001$ $\chi^2 = 2,27$ ; $df = 1$ ; $p_4 = 0,132$
Гипергомоцистеинемия	6 (10,9%) $\chi^2 = 24,05$ ; $df = 1$ ; $p_2 < 0,001$	59 (54,1%) $\chi^2 = 14,07$ ; $df = 1$ ; $p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 0,05$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,481$	44 (88%) $\chi^2 = 23,14$ ; $df = 1$ ; $p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 20,57$ ; $df = 1$ ; $p_2 < 0,001$ $\chi^2 = 3,45$ ; $df = 1$ ; $p_3 = 0,063$	130 (94,9%) $\chi^2 = 30,88$ ; $df = 1$ ; $p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 80,86$ ; $df = 1$ ; $p_2 < 0,001$ $\chi^2 = 7,73$ ; $df = 1$ ; $p_3 = 0,005$ $\chi^2 = 0,1$ ; $df = 1$ ; $p_4 = 0,754$

*Примечание:*  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц с тем же уровнем ГЦ;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с числом больных с нормогомоцистеинемией в исследуемых группах;  $p_3$  – уровень статистической значимости различий с группой больных ИМ с тем же уровнем ГЦ;  $p_4$  – уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ с тем же уровнем ГЦ

Среди 50 больных ИМ с нормогомоцистеинемией отсутствовали значимые стенозы у 5 (10%) больных, поражение 1 коронарной артерии (КА) было у 19 (38%) человек, 2 КА – у 16 (32%), 3 и более КА – у 10 (20%). Статистически значимых различий между выделенными подгруппами не выявлено (табл. 3).

Более демонстративные данные получены в группе больных ИМ с гипергомоцистеинемией. Отсутствие значимых стенозов выявлено у 2 (3,4%) человек. Поражение 1 КА выявлено у 4 (6,8%) человек, 2 КА – у 18 (30,5%), 3 КА и более – у 35 (59,3%). Представляло интерес статистически значимое увеличение в данной группе частоты многососудистого поражения КА. Так, двухсосудистое и трехсосудистое поражения КА встречались статистически значимо чаще однососудистого ( $\chi^2$  с погр. Йетса = 6,35;  $df = 1$ ;  $p = 0,012$ ,  $\chi^2$  с погр. Йетса = 17,65;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

Также обращало на себя внимание, что однососудистое поражение у больных ИМ с гипергомоцистеинемией встречалось статистически значимо реже ( $\chi^2$  с погр. Йетса = 8,85;  $df = 1$ ;  $p = 0,003$ ), а трехсосудистое – статистически значимо чаще ( $\chi^2 = 7,49$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,007$ ), чем у больных ИМ с нормогомоцистеинемией.

У больных ИМ на фоне ХОБЛ с нормогомоцистеинемией отсутствие значимых стенозов выявлено

у 1 (14,2%) человека. Однососудистое поражение регистрировалось у 3 (43%) больных данной группы, двухсосудистое – у 2 (28,6%), трехсосудистое – у 1 (14,2%). Причем частота встречаемости одно-, двух- и трехсосудистого поражения, а также отсутствия значимых стенозов в группах ИМ с нормогомоцистеинемией и ИМ на фоне ХОБЛ с нормогомоцистеинемией была сопоставима. Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ с гипергомоцистеинемией не было ни одного больного с отсутствием значимых стенозов КА. В данной группе однососудистое поражение выявлено у 3 (2,4%) человек, двухсосудистое – у 19 (14,6%), трехсосудистое – у 108 (83%). Двухсосудистое поражение КА регистрировалось чаще, чем однососудистое, – в 19 (14,6%) случаях ( $\chi^2$  с погр. Йетса = 9,39;  $df = 1$ ;  $p_3 = 0,002$ ). Среди больных данной группы превалировало трехсосудистое поражение КА. Оно выявлено у 108 (83%) человек, что существенно превышало число пациентов с однососудистым ( $\chi^2$  с погр. Йетса = 74,34;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ) и двухсосудистым ( $\chi^2 = 44,89$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ) поражением КА.

При сопоставлении групп больных ИМ с гипергомоцистеинемией и ИМ на фоне ХОБЛ с гипергомоцистеинемией выявлено уменьшение частоты встречаемости двухсосудистого поражения с увеличением частоты встречаемости поражения трех КА.

**Таблица 3. Распространенность поражения КА у больных в исследуемых группах в зависимости от уровня ГЦ**

**Table 3. The prevalence of CA lesions in patients in the studied groups, depending on the level of homocysteine**

Данные коронарографии	Больные ИМ (n = 109)		Больные ИМ на фоне ХОБЛ (n = 137)	
	нормогомоцистеинемия (n = 50)	гипергомоцистеинемия (n = 59)	нормогомоцистеинемия (n = 7)	гипергомоцистеинемия (n = 130)
Отсутствие значимых стенозов, абс. (%)	5 (10%)	2 (3,4%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,85; $df = 1$ ; $p_1 = 0,356$	1 (14,2%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,11; $df = 1$ ; $p_5 = 0,736$	-
Пораженные КА, абс. (%)	19 (38%) $\chi^2 = 7,31$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,007$	4 (6,8%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 8,85; $df = 1$ ; $p_1 = 0,003$ 16 (32%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,14; $df = 1$ ; $p_2 = 0,705$	3 (43%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,1; $df = 1$ ; $p_2 = 0,751$ 2 (28,6%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,05; $df = 1$ ; $p_5 = 0,83$	3 (2,4%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 12,3; $df = 1$ ; $p_1 < 0,001$ 19 (14,6%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 1,06; $df = 1$ ; $p_5 = 0,303$
Однососудистое		18 (30,5%) $\chi^2 = 0,01$ ; $df = 1$ ; $p_1 = 0,904$ $\chi^2$ с погр. Йетса = 9,53; $df = 1$ ; $p_2 = 0,002$ $\chi^2$ с погр. Йетса = 6,35; $df = 1$ ; $p_3 = 0,012$		
Двухсосудистое	16 (32%) $\chi^2 = 4,8$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,264$ $\chi^2 = 0,19$ ; $df = 1$ ; $p_3 = 0,662$			
Трехсосудистое и более	10 (20%) $\chi^2 = 1,45$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,228$ $\chi^2 = 2,18$ ; $df = 1$ ; $p_3 = 0,14$ $\chi^2 = 1,10$ ; $df = 1$ ; $p_4 = 0,294$	35 (59,3%) $\chi^2 = 7,49$ ; $df = 1$ ; $p_1 = 0,007$ $\chi^2$ с погр. Йетса = 21,64; $df = 1$ ; $p_2 < 0,001$ $\chi^2$ с погр. Йетса = 17,65; $df = 1$ ; $p_3 < 0,001$ $\chi^2 = 3,8$ ; $df = 1$ ; $p_4 = 0,051$	1 (14,2%) $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,57; $df = 1$ ; $p_2 = 0,45$ $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,1; $df = 1$ ; $p_3 = 0,751$ $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,01; $df = 1$ ; $p_4 = 0,911$ $\chi^2$ с погр. Йетса = 0,04; $df = 1$ ; $p_5 = 0,833$	108 (83%) $\chi^2 = 1,99$ ; $df = 1$ ; $p_1 = 0,158$ $\chi^2$ с погр. Йетса = 74,34; $df = 1$ ; $p_2 < 0,001$ $\chi^2 = 44,89$ ; $df = 1$ ; $p_3 < 0,001$ $\chi^2 = 1,82$ ; $df = 1$ ; $p_5 = 0,177$

**Примечание:**  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с числом больных с нормогомоцистеинемией в исследуемых группах;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с группой больных с отсутствием значимых стенозов;  $p_3$  – уровень статистической значимости различий с группой больных с поражением одной КА;  $p_4$  – уровень статистической значимости различий с группой больных с поражением двух КА;  $p_5$  – уровень статистической значимости различий с больными ИМ с аналогичными показателями гомоцистеинемии

## Заклучение

Наиболее высокие значения гомоцистеинемии регистрировались у больных ИМ на фоне ХОБЛ, статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличаясь от показателей в группах соматически здоровых лиц и пациентов с монозологиями. Примечательно, что у больных ХОБЛ без ИМ уровень гомоцистеинемии был статистически значимо выше, чем у больных ИМ в качестве монозологии ( $p < 0,001$ ). Известно, что гомоцистеин является ярким маркером эндотелиальной дисфункции [3, 4, 8, 10]. В свою очередь эндотелиальная дисфункция является патогенетическим звеном в развитии легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных ХОБЛ, что может иметь место и при отсутствии острой коронарной патологии. Можно предположить, что кардиоваскулярный эффект с повреждением эндотелиальной выстилки сосудов при ХОБЛ, как заболевания с длительным течением, даже более выражен, чем при острой сосудистой катастрофе. Полученные данные согласуются с результатами исследований Е. Г. Кулик и др. (2015), выявившими существенную дисфункцию эндотелия в связи с гиперпродукцией вазоконстрикторных веществ (эндотелин-1) и повреждающих его факторов (гомоцистеин) у больных ХОБЛ [4].

По результатам нашего исследования продемонстрировано более выраженное поражение коронарных артерий у больных с ИМ на фоне ХОБЛ с гипергомоцистеинемией, что проявлялось преимущественно многососудистым поражением. Полученные результаты обосновывают необходимость мониторинга уровня гомоцистеинемии у больных ХОБЛ как предиктора многососудистого поражения коронарных артерий. В свою очередь многососудистое поражение ассоциируется с более выраженным нарушением локальной сократимости миокарда у больных с хронической ИБС с высокой вероятностью последующего развития острых коронарных событий, с большим объемом оперативного вмешательства, с повышением вероятности рестенозов. Мониторинг уровня ГЦ у больных ХОБЛ особенно важен, учитывая тот факт, что коронарная патология у больных ХОБЛ зачастую имеет атипичное течение: высок процент «немой» ишемии миокарда, безболевых форм, астматического варианта, малых клинических проявлений [2, 5, 6, 12, 15].

Определение уровня ГЦ в крови может служить простым и надежным признаком в выделении групп пациентов с ХОБЛ, угрожаемых по развитию коронарной патологии и нуждающихся в наблюдении и кардиоваскулярной профилактике.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акрамова Э. Г., Хамитова Р. Я. Сопутствующая кардиальная патология у больных ХОБЛ: диагностика и экономика // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 3. – С. 24-27.
2. Зафираки В. К. Эффективность чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца в условиях коморбидной хронической обструктивной болезни легких: Автореф. ... д-ра мед. наук. – М., 2018. – 45 с.
3. Зотова Д. А., Козлов С. А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2016. – № 3 (39). – С. 132-144.
4. Кулик Е. Г., Нарышкина С. В., Павленко В. И. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы-4 на функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2015. – № 4 (62). – С. 53-55.
5. Намитокоев А. М., Космачева Е. Д. и др. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких // *Кардиология*. – 2016. – № 56 (5). – С. 30-36.
6. Намитокоев А. М. Клинико-функциональные особенности и прогноз острого коронарного синдрома в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2017. – 24 с.
7. Перуцкий Д. Н., Коваленко И. Б., Константинов С. Л., Макеева Т. И., Филатов М. Ф. Современные подходы к оценке многососудистого поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2011. – № 7 (6). – С. 744-751.
8. Скворцов Ю. И., Королькова А. С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2011. – № 3. – С. 619-624.

## REFERENCES

1. Akramova E.G., Khamitova R.Ya. Concomitant cardiac pathology in patients with COPD: diagnosis and economics. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2014, no. 3, pp. 24-27. (In Russ.)
2. Zafiraki V.K. *Effektivnost chreskoznykh koronarnykh vmeshatelstv pri ishemicheskoy bolezni serdtsa v usloviyakh komorbidnoy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Avtoref. dokt. med. nauk.* [Efficacy of percutaneous coronary interventions in case of ischemic heart disease and concurrent chronic obstructive pulmonary disease. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2018, 45 p.
3. Zotova D.A., Kozlov S.A. The role of homocysteine in the pathogenesis of certain diseases. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh zavedeniy. Povolzhsky Region. Meditsinskie Nauki*, 2016, no. 3 (39), pp. 132-144. (In Russ.)
4. Kulik E.G., Naryshkina S.V., Pavlenko V.I. The effect of phosphodiesterase-4 inhibitors on the functional state of vascular endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2015, no. 4 (62), pp. 53-55. (In Russ.)
5. Namitokov A.M., Kosmacheva E.D. et al. Changes in the clinical picture of acute coronary syndrome in case of chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologia*, 2016, no. 56 (5), pp. 30-36. (In Russ.)
6. Namitokov A.M. *Kliniko-funktsionalnye osobennosti i prognoz ostrogo koronarnogo sindroma v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh: Avtoref. kand. med. nauk.* [Clinical and functional features and prognosis of acute coronary syndrome with concurrent chronic obstructive pulmonary disease. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2017, 24 p.
7. Perutskiy D.N., Kovalenko I.B., Konstantinov S.L., Makeeva T.I., Filatov M.F. Modern approaches to the assessment of multivascular lesions of the coronary bed in patients with chronic coronary heart disease. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2011, no. 7 (6), pp. 744-751. (In Russ.)

9. Скотников А. С., Дохова О. М., Шульгина Е. С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 5 (25). – С. 49-54.
10. Суханов С. Г., Таубер О. Н. Гипергомоцистеинемия и коронарный атеросклероз // Вестник Самарского государственного университета – Естественнонаучная серия. – 2007. – № 2 (52). – С. 285-293.
11. Уклистая Т. А., Гусейнов Г. Т., Полунина О. С., Галимзянов Х. М. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53-58.
12. Уклистая Т. А., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Перова Н. Ю. Индивидуальные генетические особенности пациента с хронической обструктивной болезнью легких, осложненной легочным сердцем, в оценке клинической эффективности терапии // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 88-93.
13. Шарабчиев Ю. Т., Антипов В. В., Антипова С. И. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI в. // Медицинские новости. – 2014. – № 8 (239). – С. 6-11.
14. Chrysant S. G., Chrysant G. S. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2018. – Vol. 16, № 8. – P. 559-565.
15. Fu Z., Yang X., Shen M., Xue H., Qian G., Cao F., Guo J., Dong W., Chen Y. Prognostic ability of cystatin C and homocysteine plasma levels for long-term outcomes in very old acute myocardial infarction patients // Clin. Intervent. Aging. – 2018. – Vol. 13 – P. 1201-1209.
16. He Y., Liu S., Zhang Z., Liao C., Lin F., Yao W., Chen Y. Imbalance of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in chronic obstructive pulmonary disease combined with cardiovascular disease // Front Pharmacol. – 2017. – Vol. 8, № 624. – P. 1-7.
17. Hu G. X., Zhang J., Tian Y. G., Li Y. H., Mou L., Qiao L. J. Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute myocardial infarction // Eur. Rev. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 20, № 19. – P. 4124-4128.
18. Khan N. A., Saini H., Mawari G., Kumar S., Hira H. S., Daga M. K. The effect of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia and pulmonary disease: a pilot study // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10, № 11. – P. 17-21.
19. Li J., Zhou Y., Zhang Y., Zheng J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction // BMC Cardiovascular Disorders. – 2018. – Vol. 18, № 125. – P. 1-7.
20. Marković Boras M., Čaušević A., Brizić I., Mikulić I., Vasilj M., Jelić Knezović N. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction // Medicinski Glasnik. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 101-108.
8. Skvortsov Yu.I., Korolkova A.S. Homocysteine as a risk factor for the development of CHD (review). *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*, 2011, no. 3, pp. 619-624. (In Russ.)
9. Skotnikov A.S., Dokhova O.M., Shulgina E.S. Systemic inflammation and complications of vascular comorbidity in patients with COPD. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2015, no. 5 (25), pp. 49-54. (In Russ.)
10. Sukhanov S.G., Tauber O.N. Hyperhomocysteinemia and coronary atherosclerosis. *Vestnik Samarskogo Gosudarstvennogo Universiteta – Estestvennonauchnaya Seriya*, 2007, no. 2 (52), pp. 285-293. (In Russ.)
11. Uklitaya T.A., Guseynov G.T., Polunina O.S., Galimzyanov Kh.M. The effect of catalase gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhy Narodov. Seriya: Meditsina*, 2012, no. 4, pp. 53-58. (In Russ.)
12. Uklitaya T.A., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Perova N.Yu. Individual genetic characteristics of a patient with chronic obstructive pulmonary disease complicated by pulmonary heart when assessing clinical effectiveness of therapy. *Astrakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, no. 3, pp. 88-93. (In Russ.)
13. Sharabchiev Yu.T., Antipov V.V., Antipova S.I. Comorbidity is an topical scientific and practical problem of medicine of the XXI century. *Meditsinskiye Novosti*, 2014, no. 8 (239), pp. 6-11. (In Russ.)
14. Chrysant S.G., Chrysant G.S. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2018, vol. 16, no. 8, pp. 559-565.
15. Fu Z., Yang X., Shen M., Xue H., Qian G., Cao F., Guo J., Dong W., Chen Y. Prognostic ability of cystatin C and homocysteine plasma levels for long-term outcomes in very old acute myocardial infarction patients. *Clin. Intervent. Aging*, 2018, vol. 13, pp. 1201-1209.
16. He Y., Liu S., Zhang Z., Liao C., Lin F., Yao W., Chen Y. Imbalance of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in chronic obstructive pulmonary disease combined with cardiovascular disease. *Front Pharmacol.*, 2017, vol. 8, no. 624, pp. 1-7.
17. Hu G.X., Zhang J., Tian Y.G., Li Y.H., Mou L., Qiao L.J. Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute myocardial infarction. *Eur. Rev. Pharmacol. Sci.*, 2016, vol. 20, no. 19, pp. 4124-4128.
18. Khan N.A., Saini H., Mawari G., Kumar S., Hira H.S., Daga M.K. The effect of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia and pulmonary disease: a pilot study. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2016, vol. 10, no. 11, pp. 17-21.
19. Li J., Zhou Y., Zhang Y., Zheng J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2018, vol. 18, no. 125, pp. 1-7.
20. Marković Boras M., Čaušević A., Brizić I., Mikulić I., Vasilj M., Jelić Knezović N. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction. *Medicinski Glasnik*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 101-108.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.  
Тел.: (8512) 52-41-43.

**Прокофьева Татьяна Васильевна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета.  
E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

**Липницкая Елена Анатольевна**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования.  
E-mail: elenalipnitskaya@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Astrakhan State Medical University,  
121, Bakinskaya St.,  
Astrakhan, 414000  
Phone: (8512) 52-41-43.

**Tatiana V. Prokofieva**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Department of Internal Medicine of Pediatric Faculty.  
Email: prokofeva-73@inbox.ru

**Elena A. Lipnitskaya**

Candidate of Medical Sciences,  
Assistant of the Department of Faculty Therapy  
and Occupational Diseases with a Postgraduate Training Course.  
Email: elenalipnitskaya@yandex.ru

**Кузьмичев Богдан Юрьевич**

аспирант очной формы обучения кафедры внутренних  
болезней педиатрического факультета.

E-mail: bog13@list.ru

**Полунина Ольга Сергеевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой внутренних болезней  
педиатрического факультета.

E-mail: admed@yandex.ru

**Воронина Людмила Петровна**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры  
внутренних болезней педиатрического факультета.

E-mail: voroninaluda74@mail.ru

**Полунина Екатерина Андреевна**

кандидат медицинских наук, старший научный  
сотрудник Научно-исследовательского института  
краевой инфекционной патологии.

E-mail: gilti2@yandex.ru

**Bogdan Yu. Kuzmichev**

Full-Time Postgraduate Student of Department of Internal  
Medicine of Pediatric Faculty.

Email: bog13@list.ru

**Olga S. Polunina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Department of Internal Medicine  
of Pediatric Faculty.

Email: admed@yandex.ru

**Ljudmila P. Voronina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Professor of Department of Internal Medicine of Pediatric Faculty.

Email: voroninaluda74@mail.ru

**Ekaterina A. Polunina**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher  
of Research Institute  
of Regional Infectious Pathology.

Email: gilti2@yandex.ru

Поступила 11.01.2019

Submitted as of 11.01.2019



## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СТАЦИОНАРЕ ДНЕВНОГО ПРЕБЫВАНИЯ

А. К. ИВАНОВ<sup>1</sup>, Е. В. ШЕВЫРЕВА<sup>1</sup>, Н. А. СКРЫННИК<sup>1</sup>, Н. А. ТУРСУНОВА<sup>1</sup>, В. В. МАНИНА<sup>1</sup>, В. В. НЕЧАЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ТБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 12 Адмиралтейского района», Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, РФ

Создание отделений дневного пребывания при противотуберкулезных диспансерах стало перспективным направлением в организации контролируемого лечения больных туберкулезом.

**Цель исследования:** анализ работы дневного стационара противотуберкулезного диспансера за 12 лет.

**Материалы и методы.** Проведено сравнение двух групп лиц: больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией ( $n = 232$ ) и ВИЧ-негативные больные туберкулезом ( $n = 665$ ).

**Результаты исследования.** Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов встречался в 3,8 раза чаще у больных с наличием ВИЧ-инфекции. Деструктивные изменения в легких встречались одинаково часто в обеих группах, примерно у четверти больных. У больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции вирусные гепатиты диагностированы статистически достоверно чаще, чем среди ВИЧ-негативных больных туберкулезом (82,3% против 11,3%;  $p < 0,01$ ). Эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре и при госпитализации оказалась идентичной. Лечение больных в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера позволило увеличить длительность контролируемой противотуберкулезной терапии.

**Ключевые слова:** дневной стационар, противотуберкулезный диспансер, ВИЧ-инфекция, туберкулез

**Для цитирования:** Иванов А. К., Шевырева Е. В., Скрынник Н. А., Турсунова Н. А., Манина В. В., Нечаев В. В. Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 19-24. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-19-24>

## TREATMENT OF TB/HIV CO-INFECTED PATIENTS IN A DAY CENTER

A. K. IVANOV<sup>1</sup>, E. V. SHEVYREVA<sup>1</sup>, N. A. SKRYNNIK<sup>1</sup>, N. A. TURSUNOVA<sup>1</sup>, V. V. MANINA<sup>1</sup>, V. V. NECHAEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>TB Dispensary no. 12 of Admiralteysky District, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Organization of day care centers at TB dispensaries has become a promising trend of directly observed treatment of tuberculosis patients.

**The objective of the study:** to analyze the activities of a day center by TB dispensary for the period of 12 years.

**Subjects and methods.** Two groups of people were compared: patients with TB/HIV co-infection ( $n = 232$ ) and HIV negative tuberculosis patients ( $n = 665$ ).

**Results.** HIV positive patients had tuberculosis of chest lymph nodes 3.8 times more often. Destructive changes in the lungs were found equally often in both groups in about a quarter of patients. In patients with TB/HIV co-infection, viral hepatitis was diagnosed statistically significantly more often than among HIV negative tuberculosis patients (82.3% versus 11.3%;  $p < 0.01$ ). Tuberculosis treatment efficacy in HIV positive patients was identical in the day center and in-patient units. Treatment of patients in a day hospital of TB dispensary has allowed increasing the duration of directly observed treatment of tuberculosis.

**Key words:** day center, TB dispensary, HIV infection, tuberculosis

**For citations:** Ivanov A.K., Shevyreva E.V., Skrynnik N.A., Tursunova N.A., Manina V.V., Nechaev V.V. Treatment of TB/HIV co-infected patients in a day center. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 19-24. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-19-24>

Увеличение заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией отмечено с 2004 г. [4].

В период структурных преобразований медицинской помощи населению важным условием реформирования здравоохранения России является внедрение дневных стационаров в амбулаторную службу как ресурсосберегающих объектов [7]. Создание отделений и палат дневного пребывания при противотуберкулезных диспансерах (ПТД) становится перспективным направлением в организации контролируемого лечения больных туберкулезом [3]. Число больных активным туберкулезом, которые отказываются от стационарного лечения, ежегодно увеличивается, в основном из-за проблем

социальной и экономической направленности: уход за лицами, нуждающимися в посторонней помощи, решение финансовых вопросов семьи и т. д. Досрочная выписка из стационара у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, обусловлена их асоциальным поведением и низкой приверженностью к лечению, что негативно влияет на эффективность лечения туберкулеза. Социально значимые заболевания, к которым относятся расстройства психики, прием наркотиков и алкоголя, венерические болезни, регистрируются у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в 60-70% случаев [2].

Больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в большинстве случаев страдают и дру-

гими инфекционными заболеваниями, особенно хроническими вирусными гепатитами (до 80%), что ухудшает исходы сочетанной инфекции [1, 6]. При этом и этиотропная терапия противотуберкулезными препаратами у таких больных чаще проводится по индивидуальным режимам, учитывая как лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), так и вирусное поражение печени [5].

Цель исследования: анализ ряда клинических и эпидемиологических показателей работы стационара дневного пребывания районного ПТД за двенадцать лет.

## Материалы и методы

Стационар дневного пребывания больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией создан в 2006 г. на базе ПТД № 12 Адмиралтейского района Санкт-Петербурга, в районе, где располагается Центр по борьбе с ВИЧ/СПИДом. Вся консультативная (гинекологи, дерматологи, неврологи и др.) помощь и специальная лабораторная диагностика (уровень Т-лимфоцитов и уровень вирусной нагрузки в крови) осуществляются в Центре по борьбе с ВИЧ/СПИДом. Показаниями для госпитализации в стационар дневного пребывания являются следующие характеристики больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: впервые выявленный туберкулез органов дыхания и рецидив туберкулеза (ограниченный процесс, МБТ-); для продолжения лечения после эффективного курса противотуберкулезной терапии в стационаре или после оперативного лечения; неясная активность туберкулезного процесса; хроническое течение туберкулеза органов дыхания; для проведения противорецидивных курсов противотуберкулезной терапии; для углубленного обследования при подозрении на туберкулез. В это отделение поступают больные в плановом порядке по направлению участковых фтизиатров ПТД № 12 или врачей других ПТД города, в которых нет собственных стационаров дневного пребывания. В структуру специализированного дневного стационара, кроме врачебных кабинетов и поста медицинских сестер, входят процедурные кабинеты для внутривенных вливаний и внутримышечных инъекций, кабинеты для физиотерапевтических процедур и ингаляций, бронхологический кабинет, кабинет функциональной диагностики (ЭКГ, ФВД). При дневном стационаре имеется буфет, в котором организовано питание для пациентов.

За двенадцать лет работы дневного стационара ПТД № 12 в нем получили лечение 897 больных активным туберкулезом. Проведен сравнительный анализ между двумя группами больных. Основную группу (ОГ) составили пациенты с активным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (232), группу сравнения (ГС) сформировали ВИЧ-негативные лица с активным туберкулезом (665).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программ Microsoft Excel 2003 и Statistica v. 10. Для количественных показателей с нормальным распределением определялись средние арифметические значения ( $M$ ) и их стандартные ошибки ( $m$ ), показатели изменчивости ( $\sigma$ ), достоверность различий оценивалась по  $t$ -критерию Стьюдента (в вариантах для независимых и связанных выборок). Кроме того, определялись интенсивные и экстенсивные показатели с 95%-ным доверительным интервалом. Различия считались достоверными при вероятности 95% и выше ( $p \leq 0,05$ ).

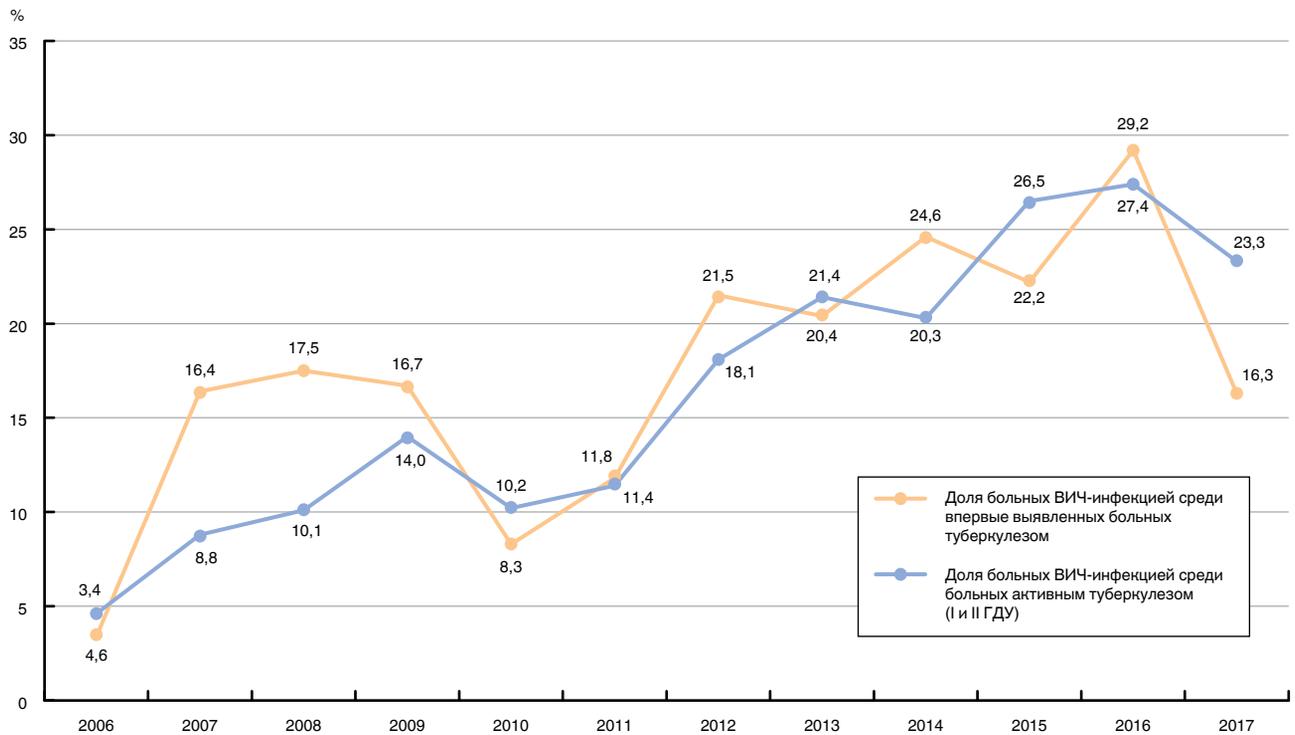
## Результаты исследования

Установлено, что доля больных впервые выявленным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией за период наблюдения в Адмиралтейском районе Санкт-Петербурга увеличилась более чем в 6 раз (рис.). Доля больных коинфекцией среди пациентов, находящихся в I и II группах диспансерного наблюдения (ГДУ), также увеличилась. В дневном стационаре доля впервые выявленных пациентов (I ГДУ) составила большинство (около 80%) как в ОГ, так и в ГС. Доля больных с хроническим течением туберкулеза (II ГДУ) среди больных коинфекцией оказалась в 1,7 раза больше.

Как следует из табл. 1, дневной стационар стал местом проведения полного основного курса противотуберкулезной терапии только у 98 (42,2%) больных ОГ и значительно чаще у больных ГС – 498 (74,9%) ( $p < 0,01$ ), 110 (47,5%) больных ОГ продолжили основной курс лечения в дневном стационаре после туберкулезной больницы. В ГС такие больные составили только 21,8% (145 пациентов). При этом больные ОГ в 48,2% случаев лечились в стационаре больницы меньше 2 мес. и были выписаны в связи с самовольным прекращением лечения. Это обусловлено как низким социальным статусом этих больных, так и их слабой приверженностью к лечению. В ГС доля больных туберкулезом, пролечившихся в стационаре менее 2 мес., оказалась в 4,4 раза меньше и составила только 11,0% ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах больных преобладали лица с туберкулезом органов дыхания: в ОГ их было 94,4%, в ГС – 97,9% (табл. 2). В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез. У больных ОГ туберкулез внутригрудных лимфатических узлов встречался чаще, чем у больных ГС (19,0% против 5,0%). Диссеминированный и очаговый туберкулез легких – примерно с одинаковой частотой. Деструктивные изменения в легких зафиксированы только у четвертой части больных обеих групп.

У больных ОГ при их нахождении в стационаре выделение МБТ было зарегистрировано в 107 (46,1%) случаях, в ГС – в 205 (35,7%). Множественная лекарственная устойчивость МБТ в группе ОГ выявлена у 20 (18,7%) из них, а в группе ГС – у 32 (13,5%).



**Рис.** Доля больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных пациентов с активным туберкулезом и среди лиц, наблюдаемых в I и II ГДУ, в ПТД № 12 Адмиралтейского района

**Fig.** The proportion of patients with HIV infection among newly diagnosed patients with active tuberculosis and among those observed in Dispensary Follow-up Groups I and II in TB Dispensary No. 12 of Admiralty District

**Таблица 1.** Цели направления пациентов в дневной стационар

**Table 1.** The objectives for referring patients to the day center

Основная цель направления в дневной стационар	Основная группа, n = 232		Группа сравнения, n = 665		p ОС-ОГ	Все больные, n = 897	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Проведение основного курса лечения (ОКЛ)	98	42,2	498	74,9	< 0,01	596	66,4
Продолжение ОКЛ после стационара или санатория:	110	47,4	145	21,8	< 0,01	255	28,4
ОКЛ составил менее 2 мес.	53	48,2	16	11,0	< 0,01	70	27,5
Ожидание госпитализации, начало ОКЛ в амбулаторных условиях	22	9,5	-	-	-	22	2,45
Лечение в послеоперационном периоде	2	0,9	22	3,3	> 0,05	24	2,7

**Таблица 2.** Клинические формы туберкулеза у больных основной группы и группы сравнения

**Table 2.** Clinical forms of tuberculosis in patients of the main group and the comparison group

Формы туберкулеза	Основная группа, n = 232		Группа сравнения, n = 665		p ОС-ОГ	Все больные, n = 897	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Туберкулез органов дыхания	219	94,4	651	97,9	< 0,01	870	97,0
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	44	19,0	33	5,0	< 0,05	77	8,6
Диссеминированная	21	9,0	72	10,8	> 0,05	93	10,4
Очаговая	9	3,9	43	6,5	> 0,05	52	5,8
Инфильтративная	139	59,9	439	66,0	> 0,05	578	64,4
Туберкулема	-	-	16	2,4	-	16	1,8
Фиброзно-кавернозная	-	-	25	3,8	-	25	2,8
Цирротическая	-	-	11	1,7	-	11	1,1
Плеврит, эмпиема	6	2,6	10	1,5	> 0,05	16	1,8
Туберкулез бронхов	-	-	2	0,3	-	2	0,2
Внегочечные формы туберкулеза	13	5,6	14	2,1	> 0,05	27	3,0

У этих больных во время лечения в дневном стационаре МБТ определены только в единичных случаях и только методом посева. Сведения об этом получены через 1,5-2,5 мес. от начала лечения в дневном стационаре, и данный факт не мог служить основанием для перевода больных в туберкулезный стационар суточного пребывания.

Осложненное течение туберкулеза имело место у 40 (17,2%) больных ОГ и только у 47 (7,1%) больных ГС. Чаще всего осложнением туберкулеза был плеврит – 24 (10,3%) в ОГ, 21 (3,2%) в ГС, а также туберкулез бронхов (3,9 и 2,1% соответственно).

Так как большинство больных ОГ имели 4Б стадию ВИЧ-инфекции, средний уровень клеток CD4<sup>+</sup> составил 348,60 ± 38,42 кл/мл. Чаще всего наблюдали орофарингеальный кандидоз – у 21 (9,1%) пациента.

В дневном стационаре почти у каждого третьего больного туберкулезом имел место хронический вирусный гепатит (табл. 3). При этом установлено, что у больных ОГ вирусные гепатиты определяли достоверно чаще, чем в ГС (82,3% против 11,3%;  $p < 0,01$ ). Наиболее часто регистрировали хронический вирусный гепатит С как у больных ОГ (64,2%), так и ГС (6,9%). Одновременное выявление маркеров вирусов гепатита В и С у больных ОГ отмечено в 18,1% случаев, у больных ГС – только в 1,5% случаев. Среди больных ОГ не отмечено случаев поражения вирусами гепатита В, хотя среди больных ГС такие пациенты были.

Таким образом, вирусные гепатиты у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ОГ), обнаружены у большинства из них, что является отражением общей тенденции у больных ВИЧ/СПИДом, у которых заражение ВИЧ и виру-

сами гепатитов в большинстве случаев происходит парентеральным путем.

Больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией оказались наиболее проблемными по социальному статусу, чем ВИЧ-негативные пациенты. Так, установлено, что в ОГ работающих лиц оказалось 22,0% (51), а в группе сравнения – 46,5% (309), что в 2,1 раза меньше ( $p < 0,01$ ). При этом, несмотря на относительно молодой возраст больных ОГ, они почти в 2 раза чаще были признаны инвалидами, чем пациенты ГС (15,9% против 8,3%). Кроме этого, одна треть (34,0%; 79 из 232) больных ОГ ранее были в местах лишения свободы (МЛС), а половина (40,0-50,6%) из них находились в МЛС более одного раза. В то же время только 34 (5,1%) больных ГС были в МЛС, что достоверно реже, чем среди пациентов ОГ ( $p < 0,01$ ). Важно отметить, что половина больных ОГ ранее являлись потребителями инъекционных наркотиков. Причем четверть из них продолжали употреблять наркотические средства в период прохождения лечения в дневном стационаре.

Большая часть пациентов дневного стационара получали противотуберкулезную терапию по I или III режиму. Когда у больных определяли МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, терапия проводилась по IV режиму, а у больных коинфекцией с учетом антиретровирусной терапии лечение противотуберкулезными препаратами проводилось по индивидуальному режиму.

У больных ОГ улучшение туберкулезного процесса, подтвержденное клиническими исследованиями, отмечено в 75,9% случаев, у больных ГС – в 85,6% (табл. 4). Важно отметить, что у больных ОГ несколько чаще, чем у больных ГС, определяли активацию туберкулеза (9,2 и 5,4% соответствен-

**Таблица 3.** Вирусные гепатиты у больных основной группы и группы сравнения в дневном стационаре

*Table 3.* Viral hepatitis in patients of the main group and the comparison group in the day center

Гепатит	Основная группа, n = 232		Группа сравнения, n = 665		p ОС-ОГ	Все больные, n = 897	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Хронический вирусный гепатит С	149	64,2	59	8,9	< 0,01	208	23,2
Хронический вирусный гепатит С + В	42	18,1	10	1,5	< 0,03	52	5,8
Хронический вирусный гепатит В	-	-	6	0,9	-	6	0,7
Всего	191	82,3	75	11,3	< 0,01	266	29,7

**Таблица 4.** Результаты лечения больных туберкулезом органов дыхания в дневном стационаре у пациентов основной группы и группы сравнения

*Table 4.* Treatment outcomes of respiratory tuberculosis patients from the main and comparison groups treated in the day center

Результаты лечения	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	%	n	%	
Улучшение	176	75,9	569	85,6	< 0,01
Без динамики клинических проявлений	23	9,9	43	6,5	> 0,05
Прогрессирование ТБ-процесса	21	9,2	36	5,4	> 0,05
Нарушение режима	12	5,0	17	2,6	> 0,05
Всего больных	232	100,0	665	100,0	

но), что свидетельствует о нестабильном состоянии больных с сочетанием инфекций. В случаях активации туберкулезного процесса больные госпитализируются в отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, созданное в 2000 г. на базе туберкулезной больницы № 2.

Таким образом, на фоне противотуберкулезной терапии, проводимой по стандартным режимам, эффективность лечения туберкулеза у больных ОГ оказалась несколько ниже, чем у больных ГС. Сниженная эффективность лечения больных сочетанной инфекцией обусловлена их асоциальным поведением. В то же время установлено, что лечение в условиях дневного стационара ПТД по сравнению с туберкулезной больницей суточного пребывания позволяет дольше проводить таким больным противотуберкулезную терапию под контролем медицинского персонала, а прерывание противотуберкулезного лечения в условиях дневного стационара среди больных коинфекцией происходит в 2 раза реже.

Отдаленные результаты лечения определены у 614 пациентов (162 из ОГ и 452 из ГС). Контрольным считался срок 2 года после выписки из дневного стационара. К концу второго года наблюдения активный туберкулезный процесс, требующий интенсивной противотуберкулезной терапии (IА ГДУ), зарегистрирован у 4,9% (8) больных ОГ и у 5,5% (25) – ГС, что практически без отличий. Тем

не менее следует отметить, что в ОГ за этот период умерло 12,8% (20) пациентов, а в ГС таких лиц было только 1,9% (9), то есть в 6,7 раза меньше. Здесь целесообразно отметить, что больные ОГ в большинстве случаев являются лицами асоциальной группы и подтверждением этому могут быть результаты длительного наблюдения. Так, в учреждениях ФСИН через два года оказалось 8,6% (14) больных ОГ и только 1,1% (5) лиц из ГС. В то же время рецидивы туберкулезного процесса чаще возникали у пациентов ГС (3,5%), чем ОГ (2,5%).

## Заключение

Клинические проявления туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания ПТД характеризовались преобладающим поражением лимфатической системы, множественной локализацией специфического процесса и более частыми реакциями серозных оболочек по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами.

Низкий социальный статус больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции обуславливает их слабую приверженность к лечению, поэтому более длительная контролируемая противотуберкулезная терапия, которую обеспечивает дневной стационар по сравнению с круглосуточным стационаром, является положительным компонентом в лечении таких больных туберкулезом.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Венедиктова Е. К., Иванов А. К., Емельянюк О. Г. Вирусное поражение печени у больных туберкулезом в следственном изоляторе и эффективность гепатопротекторной терапии // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 83.
2. Гусева В. А. ВИЧ-инфицированные как группа риска по туберкулезу // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 114-115.
3. Зайцев А. В. Эффективность химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания в условиях дневного пребывания в противотуберкулезном диспансере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – СПб., 2000. – 19 с.
4. Нечаева О. Б. Мониторинг и оценка изменений эпидемиологических показателей по туберкулезу в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 16-22.
5. Пантелеев А. М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2011. – № 2. – С. 57-62.
6. Фролова О. П., Белиловский Е. М., Шинкарева И. Г., Юрасова Е. Д. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации и ее влияние на распространение туберкулеза // Туберкулез в Российской Федерации 2010. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М.: Триада, 2011. – С. 146-158.
7. Шапиро К. И., Петрова Л. И., Поспелова В. Н. Организация дневных стационаров в Российской Федерации – достижения, недостатки и перспективы развития // Деятельность дневных стационаров государственных учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга: материалы науч.-практ. конф. 24 ноября 2005 г. – СПб.: ВВМ, 2006. – С. 6-12.

## REFERENCES

1. Venediktova E.K., Ivanov A.K., Emelyanyuk O.G. Viral liver lesions in tuberculosis patients in the remand prison and efficiency of hepatoprotective chemotherapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 83. (In Russ.)
2. Guseva V.A. The HIV infected as tuberculosis risk group. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 114-115. (In Russ.)
3. Zaytsev A.V. *Effektivnost khimioterapii bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya v usloviyakh dnevnogo prebyvaniya v protivotuberkuleznom dispansere. Avtoref. diss. cand. med. nauk.* [Chemotherapy efficacy of respiratory tuberculosis patients treated in the day center of TB dispensary. Synopsis of Cand. Diss.]. 14.01.16. St. Petersburg, 2000, 19 p.
4. Nechaeva O.B. Monitoring and evaluation of changes in tuberculosis epidemiological rates in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 8, pp. 16-22. (In Russ.)
5. Panteleev A.M. Bacillary excretion and drug resistance in case of tuberculosis in HIV patients in St.Petersburg. *VICH-Infektsiya i Immunosupressiya*, 2011, no. 2, pp. 57-62. (In Russ.)
6. Frolova O.P., Belilovsky E.M., Shinkareva I.G., Yurasova E.D. *VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii i ee vliyaniye na rasprostraneniye tuberkuleza. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2010 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii.* [HIV infection in the Russian Federation and its influence on tuberculosis transmission. Tuberculosis in the Russian Federation in 2010. Analytic review of tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation]. Moscow, Triada Publ., 2011. pp. 146-158.
7. Shapiro K.I., Petrova L.I., Pospelova V.N. *Organization of day centers in the Russian Federation – achievements, deficiencies and development prospects. Deyatel'nost dnevnnykh statsionarov gosudarstvennykh uchrezhdeniy zdoravookhraneniya Sankt-Peterburga. materialy nauch.-prakt. konf. 24 noyabrya 2005 g.* [Activities of day centers of public medical units of St. Petersburg. Abst. book of scientific practical conference, November 24, 2005]. St. Petersburg, VVM Publ., 2006, pp. 6-12. (In Russ.)

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 12  
Адмиралтейского района»,  
190103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 152а.  
Тел.: 8 (812) 251-73-71.

**Иванов Александр Константинович**

доктор медицинских наук, профессор, врач-фтизиатр.  
E-mail: pargolovo@list.ru

**Шевырева Елена Владимировна**

заместитель главного врача.  
E-mail: Elena\_aq@pochta.ru

**Скрышник Наталья Алексеевна**

кандидат медицинских наук, главный врач.  
E-mail: ptd12@zdrav.spb.ru

**Турсунова Наталья Александровна**

кандидат медицинских наук,  
заведующая дневным стационаром.  
E-mail: ptd12@zdrav.spb.ru

**Манина Вера Владимировна**

врач-фтизиатр.  
E-mail: ptd12@zdrav.spb.ru

**Нечаев Виталий Владимирович**

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И. И. Мечникова»,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры инфекционных болезней.  
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47АЮ.  
Тел.: 8 (812) 717-60-51.  
E-mail: nechaev-tropica@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

TB Dispensary no. 12 of Admiralteysky District,  
152A, Fontanka Nab.,  
St. Petersburg, 190103.  
Phone: +7 (812) 251-73-71.

**Aleksandr K. Ivanov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Phthisiologist.  
E-mail: pargolovo@list.ru

**Elena V. Shevyreva**

Deputy Head Physician.  
Email: Elena\_aq@pochta.ru

**Natalya A. Skryshnik**

Candidate of Medical Sciences, Head Physician.  
Email: ptd12@zdrav.spb.ru

**Natalya A. Tursunova**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Day Center.  
Email: ptd12@zdrav.spb.ru

**Vera V. Manina**

Phthisiologist.  
Email: ptd12@zdrav.spb.ru

**Vitaly V. Nechaev**

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University,  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Infectious Diseases Department.  
47AYu, Piskarevsky Ave.,  
St. Petersburg, 195067.  
Phone: +7 (812) 717-60-51.  
Email: nechaev-tropica@mail.ru

Поступила 26.12.2018

Submitted as of 26.12.2018



## ДИАГНОСТИКА ОБРАЗЦОВ ВАСТЕС ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ ГИПЕРИММУННЫХ СЫВОРОТОК МЫШЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРОТИВ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*\*

И. В. КОЗЛОВА, В. Г. АВДИЕНКО, С. С. БАБАЯН, И. Ю. АНДРИЕВСКАЯ, В. Я. ГЕРГЕРТ

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

**Цель исследования:** методом двусайтового иммуноферментного анализа (ИФА) оценить специфичность антигенов дигестивно- и химически модифицированной клеточной стенки (КС) *M. tuberculosis*.

**Материалы и методы.** Против модифицированных антигенов КС получены гипериммунные сыворотки мышей, из них выделены иммуноглобулины разных подклассов. С их помощью в ИФА исследовано 152 культуры Bactec с микобактериальным и немикобактериальным ростом от больных с заболеваниями легких.

**Результаты.** При обработке КС протеиназой К (рК) содержание белка снижается в 10 раз, при гидролизе NaOH – более чем в 30 раз. В иммуноблоттинге отмечается сужение спектра распознаваемых антигенов сыворотками гипериммунных мышей (по сравнению с цельными КС), что свидетельствует о снижении их иммуногенности. Модификация КС *M. tuberculosis* дезавуирует антиген 54 кДа, на который развивается сильный ответ IgG1-подкласса.

Диагностическая эффективность в ИФА с культурами Bactec возрастает при использовании иммуноглобулинов, полученных против антигенов, обработанных протеиназой К – 79,14% (Pr.A) и 86,68% (Pr.G), при сравнении с иммуноглобулинами против исходного препарата – 70,69% (Pr.A) и 69,11% (Pr.G). Специфичность значительно возрастает при использовании IgG1-антител после иммунизации КС обработанными рК (71,92% против 25,93% в исходном препарате). Таким образом, идентифицированы новые антигены *M. tuberculosis*, против них созданы новые антительные препараты для диагностики в микробиологических культурах.

**Ключевые слова:** моноклональные антитела, *Mycobacterium tuberculosis*, микобактериальные антигены, двусайтовый ИФА, иммуноблоттинг

**Для цитирования:** Козлова И. В., Авдиенко В. Г., Бабаян С. С., Андриевская И. Ю., Гергерт В. Я. Диагностика образцов Bactec иммуноглобулинами гипериммунных сывороток мышей, полученных против модифицированных антигенов клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 25-30. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-25-30>

## DIAGNOSIS OF BACTEC SAMPLES BY IMMUNOGLOBULINS OF MOUSE HYPERIMMUNE SERA OBTAINED AGAINST MODIFIED ANTIGENS OF THE CELL WALL OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

I. V. KOZLOVA, V. G. AVDIENKO, S. S. BABAYAN, I. YU. ANDRIEVSKAYA, V. YA. GERGERT

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

**The objective:** using double-site enzyme immunoassay (ELISA) to evaluate the specificity of the antigens of digestive and chemically modified cell walls (CW) of *M. tuberculosis*.

**Subjects and methods.** Hyperimmune sera of mice were obtained against modified CW antigens; immunoglobulins of different subclasses were isolated from them. With their help, 152 Bactec cultures with mycobacterial and non-mycobacterial growth from patients with lung diseases were tested by ELISA.

**Results.** When CW was treated with proteinase K (prK), the protein content decreased by 10 times, and upon hydrolysis of NaOH, by more than 30 times. In immunoblotting, there was a narrowing of the spectrum of recognized antigens by the sera of hyperimmune mice (compared with whole CW), which indicated a decrease in their immunogenicity. Modification of WC of *M. tuberculosis* disavows 54 kDa antigen, causing a strong IgG1 subclass response.

Diagnostic efficacy in ELISA with Bactec cultures increases with the use of immunoglobulins obtained against antigens treated with proteinase K – 79.14% (Pr.A) and 86.68% (Pr.G), when compared with immunoglobulins against the original drug – 70.69% (Pr.A) and 69.11% (Pr.G). Specificity increases significantly when using IgG1 antibodies after immunization with CW treated with prK (71.92% versus 25.93% in the initial preparation). Thus, new antigens of *M. tuberculosis* were identified, new antibody preparations for diagnosis in microbiological cultures were created against them.

**Key words:** monoclonal antibodies, *Mycobacterium tuberculosis*, mycobacterial antigens, two-site ELISA, immunoblotting

**For citations:** Kozlova I.V., Avdienko V.G., Babayan S.S., Andrievskaya I.Yu., Gergert V.Ya. Diagnosis of Bactec samples by immunoglobulins of mouse hyperimmune sera obtained against modified antigens of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 25-30. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-25-30>

Микобактерии не относят ни к грамположительным, ни к грамотрицательным бактериям из-за плохого окрашивания по Грамму. Это объясняется

сложным строением клеточной оболочки и высоким содержанием липидов, что обеспечивает микобактериям устойчивость ко многим антибиотикам и

\* Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0018 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа при туберкулезе и интерстициальных заболеваниях легких».

способность выживать в экстремальных условиях организма человека (кислотность или щелочность, низкое содержание кислорода) [2].

Микобактерии туберкулеза, в отличие от неvirulentных микобактерий, обладают изоцированной системой защиты, локализованной в клеточной стенке (КС). Сложная система пор ESX-1 – ESX-5 обеспечивает избирательную проницаемость клеточной оболочки микобактерии, а поступление питательных веществ через оболочку внутрь клетки – энергозависимый процесс, связанный с рецепторным аппаратом. Эта сложная система пор также отвечает за секрецию факторов вирулентности, защиту *Mycobacterium tuberculosis* от переваривания в фагосоме и от ответа иммунной системы хозяина [6]. Система секреции ESX-5 обнаружена только в медленно растущих микобактериях, представители которых наиболее патогенны. Через эту систему пор секретированы два класса эффекторных белков, богатых Pro-Glu (PE) или Pro-Pro-Glu (PPE), некоторые из которых необходимы для иммунной инвазии [3]. Система токсин – антитоксин, состоящая не менее чем из 200 компонентов, позволяет выживать во внешней среде в борьбе с другими бактериями [8].

КС *M. tuberculosis* принципиально не отличается по строению от микобактерий всего семейства *Mycobacteriaceae* и даже сходна с КС всего рода *Actinomycetaceae*, куда входят нокардии, коринобактерии [11]. В ее состав входит традиционная бислойная фосфолипидная мембрана с интегрированными белками. Далее идет периплазматическое пространство, которое отделяет плазматическую мембрану от так называемой микомембраны, толщина которой всего 7-8 нм. Она представляет собой нетрадиционную бислойную мембрану и состоит из миколовых кислот (жирные кислоты с длинными цепями C<sub>70</sub>-C<sub>90</sub>), этерифицированных арабиногалактаном, который ковалентно прикреплен к пептидогликану. Вместе они образуют комплекс микол-арабиногалактан-пептидогликан (mAGP), который необходим микобактерии для выживания и который отвечает за чувствительность/устойчивость ко многим противотуберкулезным препаратам. Именно за счет этой особенности строения КС содержание липидов в микобактериях доходит до 40% от сухой массы (в КС содержится 60% липидов, в сравнении с 20% у грамотрицательных бактерий). Внешний слой микомембраны (капсула) сильно неоднороден и скомпонован из липидов, экстрагируемых органическими растворителями (фосфолипидов, трегалозомиколоатов, гликопептидолипидов и липогликанов), и белков [5].

В геноме *Mycobacterium tuberculosis* содержится порядка 2 тыс. генов белков. В оболочке микобактерии находятся более 200 белков: белки, выполняющие синтез клеточной оболочки, участвующие в мембранном транспорте, отвечающие за стрессовые ситуации (белки теплового шока), регуляторные белки, взаимодействующие с клетками хозяина, от-

вечающие за антимикробную устойчивость (токсин – антитоксин), белки-мишени лекарственных препаратов. Важную роль в жизнедеятельности микобактерий играют посттрансляционные модификации (PTMs), такие как гликозилирование и ацилирование белков. Уникальные гликоконъюгаты клеточной оболочки *M. tuberculosis* являются основными молекулами, отвечающими за антигенность, патогенность и вирулентность, взаимодействие микобактерий с клетками хозяина, антимикробную устойчивость. Гликопротеины микобактерий играют решающую роль во многих процессах, таких как клеточная адгезия и инвазия, стабилизация и локализация белков, поддержание конформации белков, формирование белковых комплексов, клеточная сигнализация, иммуномодуляция, внутриклеточное выживание микобактерий, образование биопленок. Также известно, что процесс гликозилирования белков приводит к низкой проницаемости клеточной оболочки микобактерий [4].

КС столь прочна, что воздействие протеаз и химическое воздействие слабых растворов кислот и щелочей чаще всего не сказывается на жизнедеятельности *M. tuberculosis*. При этом следует учесть, что иммунный ответ идет в основном на белковые антигены. Поэтому представляется интересным исследование протеазоустойчивых антигенов и иммунного ответа на них.

Цель исследования: оценить специфичность антигенов дигестивно- и химически модифицированной КС *M. tuberculosis*.

## Материалы и методы

Для достижения цели было необходимо: получить гипериммунные сыворотки мышей и выделить иммуноглобулины разных подклассов в иммуноаффинной хроматографии; исследовать спектры антигенов, распознаваемых очищенными иммуноглобулинами в иммуноблоттинге; на основе очищенных иммуноглобулинов создать тесты двусайтового иммуноферментного анализа и оценить специфичность модифицированных антигенов КС *M. tuberculosis*.

**Культуры микобактерий.** Исследовано 152 культуры с микобактериальным и немикобактериальным ростом, полученные от больных с заболеваниями легких, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ». Диагностический материал был культивирован в системе автоматической регистрации роста Вастес MGIT 960 (BD, США) согласно руководству производителя [9] и получен в виде жидких MGIT-образцов. Положительные пробы после окрашивания по Цилю – Нильсену микроскопировали для выявления кислотоустойчивых микобактерий. ДНК положительных образцов выделяли набором реагентов «М-Сорб-Туб-Автомат» и подтверждали наличие возбудителя путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с помощью набора «АмплиТуб-РВ» (Синтол, Россия).

В экспериментах применяли лабораторный штамм *M. tuberculosis* H37Rv, а также нетуберкулезные микобактерии из коллекции ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза».

**Выявление нетуберкулезных микобактерий** проводили методом ДНК-стрипов, наборами реагентов GenoType® Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) согласно инструкции производителя.

**Ультразвуковые дезинтеграторы (УЗД)** были приготовлены из отмытой бактериальной массы на ультразвуковом дезинтеграторе MSE при 300 Вт в течение 30 мин при интенсивном охлаждении. Содержание белка определяли методом Брэдфорда.

**Модифицированные препараты КС** получали многократной отмывкой осадка УЗД *M. tuberculosis* H37Rv в забуференном фосфатами физрастворе (PBS) с последующей обработкой протеиназой К (КС-рК), или 5N NaOH (КС-NaOH) в течение ночи при 37°C, или не обрабатывали (КС-PBS). Осадки 3-кратно отмывали в PBS, ресуспендировали и в суспензиях определяли концентрацию белка.

**Поликлональные сыворотки мышей.** Мышей линии BALB/c, выращенных в виварии ФГБНУ «ЦНИИТ», иммунизировали препаратами КС *M. tuberculosis* H37Rv (КС-PBS, КС-рК и КС-NaOH) по схеме 0, 14, 28-й день в неполном адьюванте Фрейнда в количестве 50 мкг на животное. На 42-й день иммунизации у мышей собирали кровь из орбитального венозного синуса и выделяли сыворотки.

**Иммуносорбентная аффинная хроматография.** Для очистки поликлональных антител из сывороток мышей применяли иммуноаффинную хроматографию на сефарозе, ковалентно связанной с белками А (р.А) и G (р.Г) в FPLC (Pharmacia, Швеция). Эффлюаты на р.А и р.Г диализовали против PBS, концентрировали ультрафильтрацией.

**Иммуноблоттинг (Western blotting).** Иммуноблоттинг проводили согласно стандартной методике Western blot на расфракционированном в редуцирующих условиях в диск-электрофорезе в 12,5% ПААГ КС-PBS.

**Иммуноферментный анализ (ИФА).** Связывание антител против модифицированных антигенов с антигенами из проб Вастес оценивали в *двусайтовом иммуноферментном анализе*. Для этого очищенные на р.А и р.Г антитела наносили на поверхность планшетов для ИФА (в качестве сартуре «захвата» для антигена) в концентрации 5 мкг/мл, инкубировали в течение ночи при 4°C, отмывали PBS, содержащим 0,001% Tween 20 (PBST), далее добавляли разведенные в 2 раза PBST образцы MGIT, а также титровали УЗД *M. tuberculosis* H37Rv в качестве стандарта. Далее инкубировали, отмывали и добавляли аффинно выделенные кроличьи антитела против цельных клеток *M. tuberculosis* H37Rv, полученные прежде [1]. После инкубации и отмывки в лунки вносили иммунопероксидазный конъюгат против иммуноглобулинов кролика. Затем инкуби-

ровали, отмывали и проявляли реакцию, добавляя в качестве субстрата цветной реакции тетраметилбензидин. Планшеты спектрофотометрировали при 450 нм, данные представляли в виде концентраций, рассчитанных по стандартам на каждом планшете.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку проводили в пакете статистического анализа Microsoft Excel стандартными методами оценки вариационных показателей. Диагностическую эффективность рассчитывали согласно формулам и определениям, приведенным R. D. Smith [10]. **Эффективность** – процент положительных реакций с образцами, содержащими туберкулезные микобактерии при концентрации, которой соответствовал равный процент отрицательных реакций с образцами, содержащими нетуберкулезные микобактерии. **Чувствительность** – процент образцов с туберкулезными микобактериями, у которых тест положительный. **Специфичность** – процент образцов с нетуберкулезными микобактериями, у которых тест отрицателен.

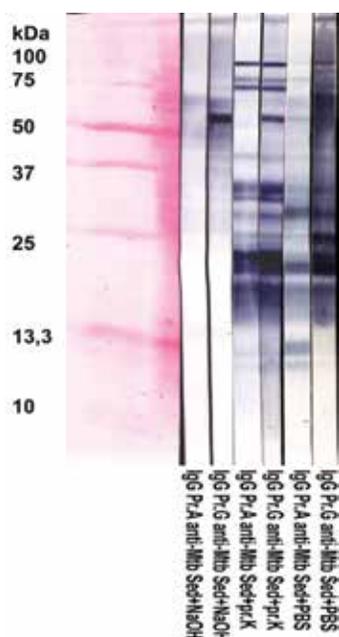
## Результаты исследования

Из 152 культур, выделенных в жидкой питательной среде Мидлбрук 7H9 в автоматической системе Вастес MGIT 960, в 66 образцах выявлены кислотоустойчивые бактерии, а методом ПЦР в режиме реального времени подтверждено наличие ДНК *M. tuberculosis* complex, в 38 образцах методом ДНК-стрипов подтвержден рост нетуберкулезных микобактерий, в 48 образцах найдена неспецифическая микрофлора.

В полученных препаратах модифицированных КС содержание белка составляло: в исходном препарате КС-PBS 2,495 мг/мл, в КС-рК 247 мкг/мл, в КС-NaOH 76 мкг/мл. После многократной иммунизации от 3-4 мышей линии BALB/c препаратами КС собирали кровь и получали сыворотки. Их пулировали и использовали для выделения иммуноглобулинов в аффинной хроматографии. На колонке с Sepharose CL4B, ковалентно связанной с белком G, преимущественно выделяли IgG1-подклассы, а на сорбенте с белком А – IgG2a- и IgG2b-подклассы. Полученные препараты очищенных иммуноглобулинов концентрировали ультрафильтрацией и диализовали против PBS. Спектры антигенов, распознаваемых иммуноглобулинами из гипериммунных сывороток мышей, исследовали в иммуноблоттинге (рис. 1).

КС-NaOH реагировали не менее чем с 10 антигенами молекулярной массы в диапазоне 25-200 кДа, КС-рК связывались не менее чем с 19 антигенами в диапазоне 13-200 кДа, исходный препарат иммуноглобулинов КС-PBS распознавал более 20 антигенов в области 10-200 кДа.

После денситометрирования иммуноблоттингов строили графики зависимости интенсивности реакции от молекулярной массы (рис. 2). Различия



**Рис. 1.** Иммуноблоттинг аффинно выделенных иммуноглобулинов гипериммунных сывороток мышей, иммунизированных исходным и модифицированными препаратами клеточных стенок *M. tuberculosis* с антигенами КС *M. tuberculosis* H37Rv

**Fig. 1.** Immunoblotting of affinity-isolated immunoglobulins of hyperimmune sera of mice immunized with the initial and modified preparations of *M. tuberculosis* cell walls with *M. tuberculosis* H37Rv CS antigens

между спектрами распознавания препаратами иммуноглобулинов, выделенными на сорбентах с белком А и G, были незначительны и заключались в наличии дополнительного связывания prG-КС-NaOH и prG-КС-prK с антигеном 54 кДа.

Все образцы культурального материала Вастес протестированы в двусайтовом ИФА с иммуноглобулинами против модифицированных антигенов КС, полученные диагностические данные сведены в таблицу.

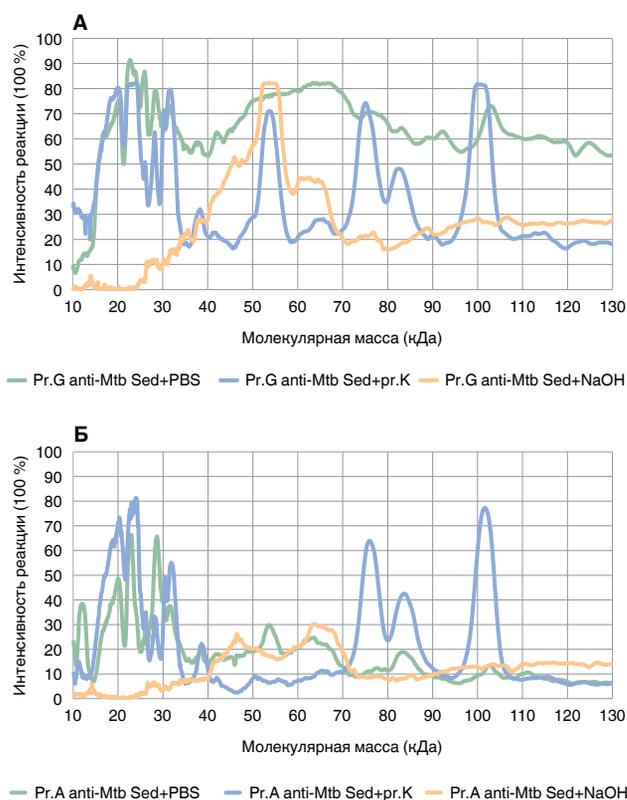
### Заключение

Обработка клеточных оболочек *M. tuberculosis* приводит к заметному уменьшению содержания

**Таблица.** Диагностические исследования образцов Bactec MGIT 960 в двусайтовом ИФА на аффинно выделенных иммуноглобулинах мышей

**Table.** Diagnostic testing of Bactec MGIT 960 samples in a two-site ELISA of mouse affinity immunoglobulins

Диагностический показатель	prA-КС-PBS	prG-КС-PBS	prA-КС-prK	prG-КС-prK	prA-КС-NaOH	prG-КС-NaOH
Истинное превазирование	0,374	0,374	0,434	0,434	0,434	0,434
Предсказательная оценка положительного теста	0,750	0,719	0,867	0,905	0,810	0,850
Предсказательная оценка отрицательного теста	0,492	0,492	0,522	0,528	0,511	0,522
Точка раздела, мг/мл	4,16	4,12	0,03	1,96	0,00	0,64
Эффективность, %	70,69	69,11	79,14	86,68	72,26	77,05
Специфичность, %	32,94	25,93	44,08	71,92	31,28	21,96
Чувствительность, %	97,74	96,97	97,45	95,90	83,91	97,78



**Рис. 2.** Денситометрия иммуноблоттинга иммуноглобулинов сывороток BALB/c адсорбированных на белке G (А) и белке А (Б)

**Fig. 2.** Densitometry of immunoblotting of immunoglobulins of BALB/c sera adsorbed on protein G (A) and protein A (B)

белка: в 10 раз при обработке протеиназой К и более чем в 30 раз при жестком гидролизе NaOH, тем самым оказывая сильное воздействие на белковые антигены, содержание которых в КС может составлять от 40 до 70% от сухой массы микобактерии в зависимости от фазы роста [7]. Эти изменения в иммуногенности модифицированных препаратов становятся заметны при исследовании антител сывороток иммунных животных. Происходит сужение спектра распознаваемых антигенов иммунными сыворотками мышей: более 20 распознаваемых антигенов в исходном антигене, 19 после действия проте-

иназы К и менее 10 после гидролиза NaOH. То есть уменьшение содержания белка в КС микобактерии приводит к снижению ее иммуногенности. Кроме того, модификация КС *M. tuberculosis* дезавуирует антиген 54 кДа, на который развивается сильный ответ IgG1 подкласса у гипериммунных животных.

Диагностическая эффективность исследования МГИТ-образцов Вастес на аффинно выделенных иммуноглобулинах заметно повышается при использовании иммуноглобулинов, выделенных из сывороток мышей, иммунизированных КС, обработанными протеиназой К [70,69% (Pr.A) и 69,11% (Pr.G) против 79,14% (Pr.A) и 86,68% (Pr.G)].

Специфичность диагностики значительно возрастает при использовании IgG1-антител после гипериммунизации КС, обработанными протеиназой К (71,92% против 25,93% в исходном препарате КС).

Таким образом, исследование антигенов, остающихся в КС микобактерии после переваривания протеазами и жесткой обработки щелочью дает не только новые знания о строении КС микобактерии, но и позволяет получить иммунологические инструменты (антитела), с помощью которых можно идентифицировать новые антигены *M. tuberculosis* и создавать новые препараты для их диагностики в биологических жидкостях больных туберкулезом.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдиенко В. Г., Бабаян С. С., Козлова И. В., Бочарова И. В. Оценка специфичности противотуберкулезных моноклональных антител в двусайтовом иммуноферментном анализе // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 2 (67), ч. 2. – С. 21-24.
2. Adigun R., Singh R. Tuberculosis // *Treasure Island (FL): StatPearls Publ.* – 2019.
3. Beckham K., Ciccarella L., Bunduc C. M. et al. Structure of the mycobacterial ESX-5 type VII secretion system membrane complex by single-particle analysis // *Nat. Microbiol.* – 2017. – № 2:17047. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.47.
4. Birhanu A. G., Yimer S. A., Kalayou S. et al. Ample glycosylation in membrane and cell envelope proteins may explain the phenotypic diversity and virulence in the Mycobacterium tuberculosis complex // *Sci. Rep.* – 2019. – № 9 (1): 2927. DOI: 10.1038/s41598-019-39654-9.
5. Chiaradia L., Lefebvre C., Parra J., Marcoux J. et al. Dissecting the mycobacterial cell envelope and defining the composition of the native mycomembrane // *Sci. Rep.* – 2017. – № 7 (1): 12807. DOI: 10.1038/s41598-017-12718-4.
6. Gröschel M. I., Sayes F., Simeone R. et al. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2016. – № 14 (11). – P. 677-691. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.131.
7. Ortalo-Magné A., Dupont M. A., Lemassu A. Molecular composition of the outermost capsular material of the tubercle bacillus // *Microbiol.* – 1995. – № 141. – P. 1609-1620.
8. Sharrock A., Ruthe A., Andrews E. S. V. et al. VapC proteins from Mycobacterium tuberculosis share ribonuclease sequence specificity but differ in regulation and toxicity // *PLoS ONE*. – 2018. – № 13 (8): e0203412. DOI: 10.1371/journal.pone.0203412.
9. Siddiqi S. H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960 TB System. – 2006. – P. 89.
10. Smith R. D. Evaluation of diagnostic tests, and Use diagnostic tests in veterinary clinical epidemiology: a problem-oriented approach // 2-Ed. eds. *Batterworth-Heinemann, Boston, USA.* – 1995. – P. 31-70.
11. Vincent A. T., Nyongesa S., Morneau I. et al. The Mycobacterial cell envelope: a relict from the past or the result of recent evolution? // *Front. Microbiol.* – 2018. – № 9: 2341. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02341.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

#### REFERENCES

1. Avdienko V.G., Babayan S.S., Kozlova I.V., Bocharova I.V. Assessing specificity of anti-tuberculosis monoclonal antibodies in two-site ELISA. *Mezhdunarodniy Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*, 2018, no. 2 (67), part 2, pp. 21-24. (In Russ.)
2. Adigun R., Singh R. Tuberculosis. *Treasure Island (FL): StatPearls Publ.* 2019.
3. Beckham K., Ciccarella L., Bunduc C.M. et al. Structure of the mycobacterial ESX-5 type VII secretion system membrane complex by single-particle analysis. *Nat. Microbiol.*, 2017, no. 2:17047. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.47.
4. Birhanu A.G., Yimer S.A., Kalayou S. et al. Ample glycosylation in membrane and cell envelope proteins may explain the phenotypic diversity and virulence in the Mycobacterium tuberculosis complex. *Sci. Rep.*, 2019, no. 9 (1), 2927, doi: 10.1038/s41598-019-39654-9.
5. Chiaradia L., Lefebvre C., Parra J., Marcoux J. et al. Dissecting the mycobacterial cell envelope and defining the composition of the native mycomembrane. *Sci. Rep.*, 2017, no. 7 (1), 12807, doi: 10.1038/s41598-017-12718-4.
6. Gröschel M.I., Sayes F., Simeone R. et al. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2016, no. 14 (11), pp. 677-691. doi: 10.1038/nrmicro.2016.131.
7. Ortalo-Magné A., Dupont M.A., Lemassu A. Molecular composition of the outermost capsular material of the tubercle bacillus. *Microbiol.*, 1995, no. 141, pp. 1609-1620.
8. Sharrock A., Ruthe A., Andrews E.S.V. et al. VapC proteins from Mycobacterium tuberculosis share ribonuclease sequence specificity but differ in regulation and toxicity. *PLoS ONE*, 2018, no. 13 (8): e0203412, doi: 10.1371/journal.pone.0203412.
9. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960 TB System. 2006, pp. 89.
10. Smith R.D. Evaluation of diagnostic tests, and Use diagnostic tests in veterinary clinical epidemiology: a problem-oriented approach. 2-Ed. eds. *Batterworth-Heinemann, Boston, USA.* 1995, pp. 31-70.
11. Vincent A.T., Nyongesa S., Morneau I. et al. The Mycobacterial cell envelope: a relict from the past or the result of recent evolution? *Front. Microbiol.*, 2018, no. 9, 2341, doi: 10.3389/fmicb.2018.02341.

#### FOR CORRESPONDENCE:

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

**Козлова Ирина Вячеславовна**

младший научный сотрудник отдела иммунологии.

Тел.: 8 (499) 780-49-97.

E-mail: ikozlova\_work@inbox.ru

**Авдиенко Вадим Григорьевич**

кандидат медицинских наук,

старший научный сотрудник отдела иммунологии.

Тел.: 8 (499) 780-49-97.

E-mail: vg\_avdienko@mail.ru

**Бабаян Сурен Суренович**

кандидат биологических наук,

старший научный сотрудник отдела иммунологии.

Тел.: 8 (499) 780-49-97.

E-mail: suren.babayan@mail.ru

**Андриевская Ирина Юрьевна**

младший научный сотрудник отдела микробиологии.

Тел.: 8 (499) 785-90-91.

E-mail: andrievskaya.iri@mail.ru

**Гергерт Владислав Яковлевич**

доктор медицинских наук, профессор,

руководитель отдела иммунологии.

Тел.: 8 (499) 785-90-72.

E-mail: hergertv@mail.ru

**Irina V. Kozlova**

Junior Researcher of Immunology Department.

Phone: +7 (499) 780-49-97.

Email: ikozlova\_work@inbox.ru

**Vadim G. Avdienko**

Candidate of Medical Sciences,

Senior Researcher of Immunology Department.

Phone: +7 (499) 780-49-97.

Email: vg\_avdienko@mail.ru

**Suren S. Babayan**

Candidate of Biological Sciences,

Senior Researcher of Immunology Department.

Phone: +7 (499) 780-49-97.

Email: suren.babayan@mail.ru

**Irina Yu. Andrievskaya**

Junior Researcher of Immunology Department.

Phone: +7 (499) 785-90-91.

Email: andrievskaya.iri@mail.ru

**Vladislav Ya. Gergert**

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head of Immunology Department.

Phone: +7 (499) 785-90-72.

Email: hergertv@mail.ru

Поступила 21.03.2019

Submitted as of 21.03.2019



## ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ У ДЕТЕЙ В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ В 2014-2018 ГГ.

И. С. ЛАПШИНА<sup>1</sup>, Ю. Н. ЗАМЫСЛОВА<sup>1</sup>, Т. В. МЯКИШЕВА<sup>2</sup>, А. В. ПАРАМОНОВ<sup>1</sup>, В. А. АНДРЕЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница» МЗ РФ, г. Калуга, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, РФ

**Цель:** изучить эпидемическую ситуацию по туберкулезу среди детского населения в Калужской области в 2014-2018 гг.

**Материалы и методы.** Проведены анализ заболеваемости туберкулезом у детей и ее сравнение с эпидемиологическими показателями по туберкулезу у взрослых в 2014-2018 гг. Изучены первичная инфицированность детей микобактериями туберкулеза, структура III и IV ГДУ. Проанализированы все случаи впервые выявленного туберкулеза у детей в возрасте от 0 до 17 лет в 2014-2018 гг.

**Результаты.** Показатели заболеваемости туберкулезом детей в Калужской области в 2014-2018 гг. имели разнонаправленные тенденции. Темп прироста показателя составил 0,9%, что выше прироста показателя общей заболеваемости и косвенно свидетельствует о наличии источников заражения среди взрослого населения. Не установлено статистически значимой корреляционной связи между показателями общей заболеваемости туберкулезом и заболеваемостью с бактериовыделением ( $r = 0,9; p > 0,05$ ), а также между заболеваемостью с бактериовыделением и заболеваемостью туберкулезом у детей ( $r = -0,48; p > 0,05$ ). Это указывает на дефекты в работе бактериологической службы, а также невыявление детей из контактов с бактериовыделителями. Заболеваемость детей, состоящих на учете по контакту с больным туберкулезом, в Калужской области составила в среднем в 2014-2018 гг.  $809,7 \pm 306,1$  на 100 тыс. детей из контактов.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, профилактика туберкулеза

**Для цитирования:** Лапшина И. С., Замыслова Ю. Н., Мякишева Т. В., Парамонов А. В., Андреев В. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в Калужской области в 2014-2018 гг. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 31-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-31-36>

## TUBERCULOSIS SITUATION IN CHILDREN IN KALUGA REGION IN 2014-2018

U. S. LAPSHINA<sup>1</sup>, YU. N. ZAMYSLOVA<sup>1</sup>, T. V. MYAKISHEVA<sup>2</sup>, A. V. PARAMONOV<sup>1</sup>, V. A. ANDREEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kaluga Regional Clinical TB Hospital, Kaluga, Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

**Purpose:** to study tuberculosis situation in children in Kaluga Region in 2014-2018.

**Subjects and methods.** Tuberculosis incidence in children was analyzed and compared with tuberculosis rates in adults in 2014-2018. The primary infection of children with tuberculous mycobacteria, the structure of Dispensary Groups III and IV were studied. All new tuberculosis cases in children aged 0 to 17 years in 2014-2018 were analyzed.

**Results.** In 2014-2018, there were mixed trends in tuberculosis incidence in children in Kaluga Region. The rate of tuberculosis incidence growth made 0.9%, which was higher than the growth in the overall incidence rate and indirectly indicated the presence of infection sources among adult population. No statistically significant correlation was found between the overall incidence of tuberculosis and the incidence of tuberculosis with a positive result of sputum test ( $r = 0.9; p > 0.05$ ), as well as between the incidence of tuberculosis with with a positive result of sputum test and tuberculosis incidence in children ( $r = -0.48; p > 0.05$ ). This points out at defects in the work of laboratory service as well as a poor detection of children exposed to infectious tuberculosis cases. In Kaluga Region, the average incidence in children registered as contacts of a tuberculosis case made  $809.7 \pm 306.1$  per 100,000 children exposed to tuberculous infection in 2014-2018.

**Key words:** tuberculosis, children, tuberculosis prevention

**For citations:** Lapshina I.S., Zamysova Yu.N., Myakisheva T.V., Paramonov A.V., Andreev V.A. Tuberculosis situation in children in Kaluga Region in 2014-2018. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 31-36. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-31-36>

Здоровье детей определяет будущее страны и здоровье нации на несколько поколений вперед, в связи с чем предупреждение заражения туберкулезом детей и подростков является одной из важнейших задач здравоохранения и государства [1]. Проблемы противотуберкулезной помощи детям в России тесно связаны со сложившейся эпидемической ситуацией, которая, несмотря на стабилизацию в последние годы, остается напряженной как в РФ, так и в Калужской области [2, 3]. В данной ситуации наиболее четкими индикаторами состояния проблемы туберкулеза являются эпидемиологические показатели у детей, структура которых в различные периоды времени существенно отличается.

Цель: изучить эпидемическую ситуацию по туберкулезу среди детского населения в Калужской области в 2014-2018 гг.

### Материалы и методы

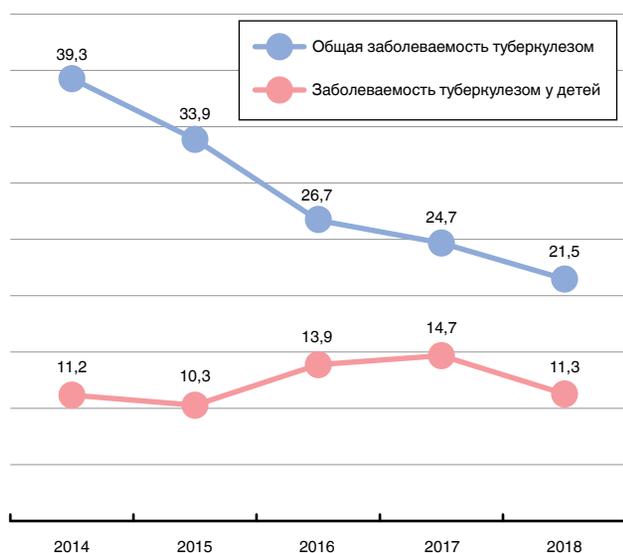
Материалом для исследования послужили годовые отчеты ГБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница» за пятилетний период (2014-2018 гг.). Проведены анализ заболеваемости туберкулезом у детей и ее сравнение с этими показателями у взрослых в 2014-2018 гг. Изучены первичная инфицированность детей микобактериями туберкулеза (МБТ), структура III и

IV групп диспансерного учета (ГДУ). Проведен анализ всех случаев впервые выявленного туберкулеза у детей в возрасте от 0 до 17 лет в 2014-2018 гг.

Выполнен корреляционно-регрессионный анализ (коэффициент Пирсона). Статистически значимыми различия признаны при вероятности  $> 95\%$  ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

Общая заболеваемость туберкулезом (форма 33) в Калужской области в 2014-2018 гг. прогрессивно снижалась, при этом максимальный уровень заболеваемости зарегистрирован в 2014 г. – 39,3 на 100 тыс. населения, минимальный в 2018 г. – 21,5 на 100 тыс. населения (рис. 1). Показатель заболеваемости за прошедший период снизился в 0,54 раза. Темп убыли за указанный период составил -45,3%.



**Рис. 1.** Общая заболеваемость туберкулезом и заболеваемость туберкулезом среди детей (0-17 лет) в Калужской области в 2014-2018 гг. (форма 33)

**Fig. 1.** The total incidence of tuberculosis and the incidence of tuberculosis among children (0-17 years old) in the Kaluga region in 2014-2018. (form 33)

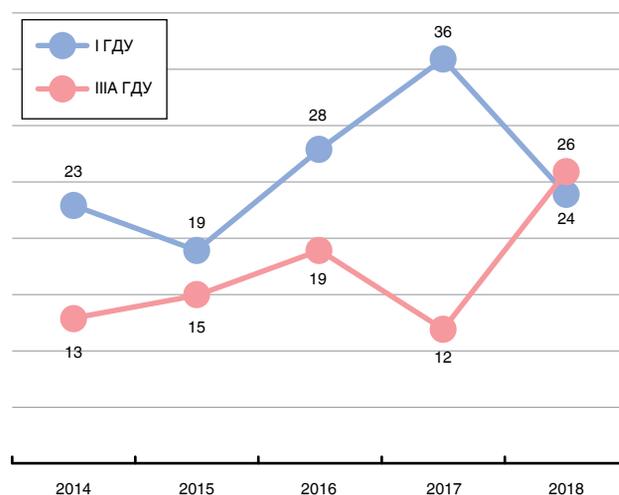
Показатель заболеваемости туберкулезом у детей в Калужской области в 2014-2018 гг. имел разнонаправленные тенденции и был значительно снижен в 2018 г. (рис. 1). Максимальная заболеваемость туберкулезом среди детей зарегистрирована в 2017 г. – 14,7 на 100 тыс. населения, минимальная в 2014 г. – 11,2 на 100 тыс. населения. Темп прироста за указанный период составил 0,9%, что выше прироста общей заболеваемости и косвенно свидетельствует о наличии скрытого ядра с бактериовыделением среди взрослого населения.

При анализе структуры III ГДУ (табл. 1) установлено, что в 2014-2017 гг. число детей в IIIА ГДУ (дети с впервые выявленными остаточными пост-туберкулезными изменениями) было примерно на одном уровне с небольшими колебаниями, а в 2018 г. отмечен выраженный скачок контингентов (рис. 2). Темп прироста контингентов в IIIА ГДУ за 5 лет составил 100%, что значительно выше прироста заболеваемости туберкулезом у детей. Темп прироста в IIIБ ГДУ (дети, переведенные из I, II и IIIА ГДУ) составил 1,7%.

**Таблица 1.** Структура III группы диспансерного учета детей в Калужской области в 2014-2018 гг., абс.

**Table 1.** The structure of Dispensary Group III in children in Kaluga Region in 2014-2018, abs.

Годы	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Темп прироста
IIIА ГДУ, человек	13	15	19	12	26	100%
IIIБ ГДУ, человек	60	76	74	76	61	1,7%



**Рис. 2.** Сравнение числа детей, состоящих на учете в I и IIIА ГДУ в 2014-2018 гг. в Калужской области (абс.)

**Fig. 2.** Comparison of the number of children registered in Groups I and IIIA in Kaluga Region in 2014-2018 (abs.)

Снижение заболеваемости туберкулезом среди детей и увеличение контингентов в IIIА группе в 2018 г. в Калужской области связаны, с одной стороны, с искусственным занижением заболеваемости туберкулезом у детей путем взятия на учет детей с впервые выявленными туберкулезными изменениями в IIIА ГДУ, с другой – с улучшением диагностики туберкулеза (широким внедрением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и СКТ легких в предшествующие годы) [4-6].

Проведено сравнение общей заболеваемости туберкулезом и заболеваемости туберкулезом у детей с 2014 по 2018 г. Установлена обратная, ста-

статистически недостоверная корреляционная связь между детской и общей заболеваемостью ( $r = -0,48$ ;  $p > 0,05$ ), что косвенно свидетельствует о недостоверности общего показателя заболеваемости туберкулезом.

Заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением в Калужской области в 2014-2018 гг. составила 14,8-13,0-13,4-12,7-11,4 на 100 тыс. населения соответственно. Темп прироста этого показателя составил -23,0%.

Не установлено статистически значимой корреляционной связи между показателями общей заболеваемости туберкулезом и заболеваемостью туберкулезом с бактериовыделением ( $r = 0,9$ ;  $p > 0,05$ ), а также между заболеваемостью туберкулезом с бактериовыделением и заболеваемостью туберкулезом у детей ( $r = -0,48$ ;  $p > 0,05$ ). Это указывает на дефекты в работе бактериологической службы, а также недовыявление детей из контактов с бактериовыделителями.

От размера ядра с бактериовыделением зависит показатель первичного инфицирования детей, который является важной составляющей эпидемиологической картины в регионе. В 2014-2018 гг. этот показатель составлял 0,4-0,4-0,5-0,4-0,8 соответственно. Несмотря на невысокие значения «виража» туберкулиновых проб у детей в Калужской области, его значимость является сомнительной, так как отсутствует корреляция между тесно связанными показателями – частотой первичного инфицирования детей и уровнем распространенности в регионе больных туберкулезом с бактериовыделением среди населения (27,2-19,0-17,3-13,6-14,2 на 100 тыс. населения в 2014-2018 гг.), которые являются основными источниками инфицирования детей ( $r = -0,5$ ;  $p > 0,05$ ). Очевидно, это связано с неправильной интерпретацией туберкулиновых проб, с одной стороны, и недостатками микробиологической диагностики бактериовыделения, с другой.

Кроме того, по ежегодному риску первичного инфицирования можно оценить заболеваемость туберкулезом в регионе с использованием формулы математического моделирования К. Стибло – 1% ежегодного риска первичного инфицирования детей («вираж» туберкулиновых проб) равен заболеваемости населения в целом всеми формами

туберкулеза 100 на 100 тыс. населения или туберкулеза с бактериовыделением 50 на 100 тыс. населения. В Калужской области ежегодный риск инфицирования в 2014-2017 гг. составил 0,4-0,5%, что должно соответствовать уровню общей заболеваемости туберкулезом 40-50 на 100 тыс. населения и уровню заболеваемости туберкулезом с бактериовыделением 20-25 на 100 тыс. населения. В 2018 г. ежегодный риск инфицирования составил 0,8%, что должно соответствовать уровню общей заболеваемости туберкулезом 80 на 100 тыс. населения и уровню заболеваемости туберкулезом с бактериовыделением 40 на 100 тыс. населения. Но реальная общая заболеваемость туберкулезом в Калужской области в 2014-2018 гг. (рис. 1) в среднем составляла  $45,3 \pm 4,2$  на 100 тыс. населения по формуле  $8(29,2 \pm 3,62$  на 100 тыс. постоянного населения), что соответствует оценочному уровню общей заболеваемости в 2014-2017 гг. и значительно меньше данного уровня в 2018 г. Заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением в Калужской области в 2014-2018 гг. составила  $13,06 \pm 0,61$ , что значительно меньше оценочного уровня этого показателя. Это еще раз ставит под сомнение правильность интерпретации туберкулиновых проб у детей, а также свидетельствует о неэффективной микробиологической диагностике бактериовыделения и наличии скрытого ядра с бактериовыделением в регионе.

Наибольшую актуальность проведение туберкулиновых проб с целью раннего выявления заболевания приобретает у детей в очагах туберкулезной инфекции, количество которых в Калужской области в 2014-2018 гг. в среднем составило 534 очага (табл. 2). Максимальным количеством очагов было в 2015 г. (649 очагов), минимальным – в 2016 г. (441 очаг).

Число детей, состоящих на учете по контакту, в 2014-2017 гг. составило в среднем  $422,00 \pm 155,33$  чел. (табл. 2). Темп прироста за этот период имел отрицательное значение (-21,0%). В 2018 г. число контактных детей значительно выросло до 976 человек, темп прироста составил 298,4%. Это связано с тем, что в 2018 г. были взяты на учет все учащиеся школы, в которой был выявлен ребенок, больной туберкулезом с бактериовыделением.

**Таблица 2.** Анализ очагов туберкулеза и структура детских контингентов, состоящих на учете по контакту в Калужской области в 2014-2018 гг., абс.

**Table 2.** Analysis of tuberculosis outbreaks and the structure of children registered as contacts in Kaluga Region in 2014-2019, abs.

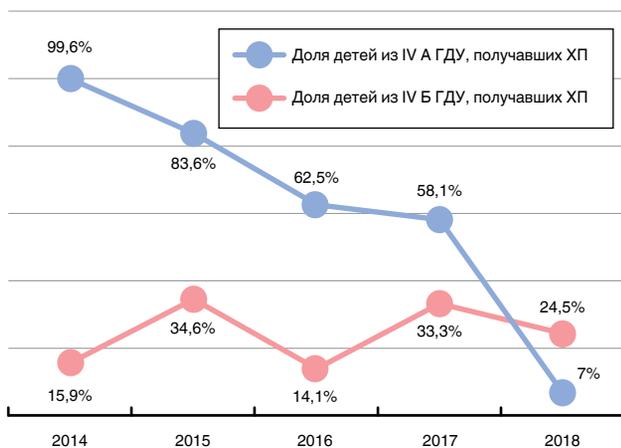
Годы	2014	2015	2016	2017	2018
Количество очагов	532	649	441	592	455
Общее число детей в очагах	310	298	281	245	976
IVA ГДУ	59	55	48	86	878
Из них получали ХП	57 (99,6%)	46 (83,6%)	30 (62,5%)	50 (58,1%)	61 (7%)
IVB ГДУ	251	243	233	159	98
Из них получали ХП	40 (15,9%)	84 (34,6%)	33 (14,1%)	53 (33,3%)	24 (24,5%)

Число детей, состоящих на учете в IVA ГДУ (контакт с больным с бактериовыделением), снижалось в 2015-2016 гг. с 59 до 48 человек (темп убыли составил -18,6%), а в 2017-2018 гг., наоборот, отмечалось увеличение контингентов до 878 человек (темп прироста в 2016-2018 гг. составил 1 729,2%).

При этом число детей в IVБ ГДУ (контакт с больным без бактериовыделения) в 2014-2018 гг. ежегодно уменьшалось с 251 до 98 человек. Темп убыли составил -61,0%.

При анализе профилактических мероприятий для детского населения в очагах туберкулезной инфекции установлено, что среднее число детей из IVA ГДУ, получавших химиопрофилактику, составило  $48,00 \pm 6,01$  чел. (табл. 2), при этом долевое соотношение этих детей в 2014-2018 гг. значительно снизилось с 99,6 до 7% (рис. 2). Темп прироста (убыли) составил -93%.

Среднее число детей из IVБ ГДУ, получавших химиопрофилактику, составило  $46,80 \pm 11,67$  чел. Доля этих детей колебалась от 14,1% в 2016 г. до 34,6% в 2015 г. (рис. 3).



**Рис. 3.** Сравнение долей детей из IVA и IVБ ГДУ, получавших химиопрофилактику в 2014-2018 гг. в Калужской области

**Fig. 3.** Comparison of portions of children from Dispensary Groups IVA and IVB who received preventive treatment. Kaluga Region in 2014-2018

Таким образом, превентивное лечение в 2014-2018 гг. получали в среднем всего  $29,4 \pm 7,2\%$  детей из контакта с больным туберкулезом. В группах из контакта с бактериовыделением и без такового показатель охвата превентивным лечением составил  $62,2 \pm 17,5$  и  $24,5 \pm 4,7\%$  соответственно.

Заболеваемость детей, состоящих на учете по контакту с туберкулезным больным, в Калужской области составила в среднем в 2014-2018 гг.  $809,7 \pm 306,1$  на 100 тыс. детей из контакта с больным туберкулезом. Этот показатель имел выраженные колебания в изучаемый период ( $645,1-337,8-1381-1520,9-163,8$  на 100 тыс. контактных детей по годам соответственно) и до 2017 г. темп прироста составил 135%, а в 2018 г. отмечалось снижение заболеваемости

детей из контактов и темп убыли был -89,2%. Аналогичный показатель в РФ в 2014-2017 гг. ежегодно снижался ( $627,7-530,0-447,5-379,6$  на 100 тыс. контактных детей по годам) и в среднем составил  $496,2 \pm 61,8$  на 100 тыс. контактных детей. При этом заболеваемость детей, состоящих на учете по контакту с больным туберкулезом, в Калужской области в 2014-2018 гг. была достоверно выше этого показателя по РФ ( $p < 0,05$ ).

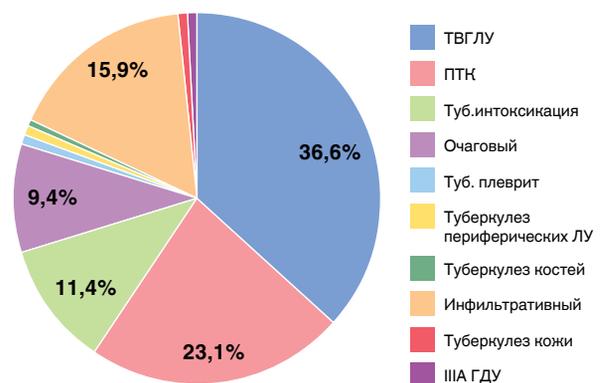
Изучили все случаи туберкулеза среди детей в 2014-2018 гг. в Калужской области. Всего за изучаемый период заболело туберкулезом 136 детей в возрасте от 0 до 17 лет (26-25-29-30-26 детей соответственно по годам). Средний возраст детей, больных туберкулезом, составил  $12,2 \pm 0,12$  года. Доля девочек в структуре детей, больных туберкулезом, в 2014-2018 гг. составила  $55,9 \pm 3,9\%$ , а мальчиков несколько меньше –  $44,1 \pm 3,9\%$ . Среди детей, больных туберкулезом, в 2014-2018 гг. городских жителей было  $53,5 \pm 4,2\%$ , а сельских –  $46,5 \pm 4,2\%$ .

Доля детей из семей мигрантов среди всех детей, больных туберкулезом, в 2014-2018 гг. составила  $10,5 \pm 1,9\%$  ( $11,5-12-6,9-6,6-15,4\%$  в динамике по годам). Доля детей из неблагополучных семей составила  $43,6 \pm 6,2\%$  ( $27-52-51,7-33,3-53,8\%$  в динамике по годам).

Дети, больные туберкулезом, выявленные при обследовании очагов туберкулезной инфекции, составили за изучаемый период  $50,3 \pm 5,2\%$ .

В целом при плановых обследованиях в 2014-2018 гг. выявлено  $89,8 \pm 2,9\%$  детей, больных туберкулезом, остальные  $10,2 \pm 2,9\%$  – при обращении.

Структура клинических форм туберкулеза у детей в 2014-2018 гг. представлена на рис. 4.



**Рис. 4.** Структура клинических форм туберкулеза у детей Калужской области в 2014-2018 гг.

**Fig. 4.** Structure of clinical forms of tuberculosis in children in Kaluga Region in 2014-2018

У детей чаще всего регистрировались туберкулез внутригрудных лимфатических узлов ( $36,6 \pm 5,4\%$ ), первичный туберкулезный комплекс ( $23,1 \pm 4,2\%$ ), инфильтративный туберкулез ( $15,9 \pm 3,7\%$ ), туберкулезная интоксикация ( $11,4 \pm 4,2\%$ ) и очаговый туберкулез ( $9,4 \pm 3,3\%$ ). Такие формы туберкулеза,

как туберкулезный плеврит, туберкулез периферических лимфатических узлов, туберкулез кожи и костей, а также генерализованный туберкулез, регистрировались в единичных случаях ( $0,7 \pm 0,8\%$ ).

Доли деструктивных форм и бактериовыделителей среди детей, больных туберкулезом, в 2014-2018 гг. составили  $5,9 \pm 1,8$  и  $4,4 \pm 2,5\%$  соответственно. В единичных случаях среди детей регистрировался туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя ( $3,0 \pm 1,6\%$ ) и туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции ( $2,2 \pm 1,0\%$ ).

### Выводы

1. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей в Калужской области, несмотря на улуч-

шение диагностических возможностей, остается неустойчивой, о чем свидетельствуют колебания заболеваемости туберкулезом детей и увеличение показателя первичного инфицирования МБТ.

2. Отсутствие корреляции между эпидемиологическими показателями по туберкулезу у взрослых и детей свидетельствует о наличии в регионе скрытого ядра с бактериовыделением среди взрослых и косвенно – о дефектах работы бактериологической службы.

3. В регионе имеет место недостаточная профилактическая работа в очагах туберкулезной инфекции, что доказывают низкий охват превентивным лечением и высокий уровень заболеваемости туберкулезом детей из контакта с больным туберкулезом.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Севостьянова Т. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 22.
2. Филиппов А. В., Овсянкина Е. С. Изменение структуры показателя детской заболеваемости туберкулезом в условиях напряженной эпидемиологической ситуации // Туберкулез в России. Год 2007: Матер. VIII Рос. съезда фтизиатров. – М., – 2007. – С. 226.
3. Шовкун Л. А., Франчук И. М., Кампос Е. Д., Константинова А. В., Ильина О. В. Инновационные технологии в иммунологической диагностике туберкулеза у контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции // Мед. вестник Юга России. – 2015. – № 3. – С. 116-119.
4. Shovkun L.A., Aksenova V.A., Kudlai D.A., Sarychev A.M. The role of immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) // Eur. Resp. J. – 2018. – Vol. 52., № S62. – P. 2733.
5. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № S59. – P. 4524.
6. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // Paediatr. Respir. Rev. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 65.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница»,  
248025, г. Калуга, ул. Луговая, д. 70.

#### Лапшина Ирина Сергеевна

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.  
E-mail: geparin@yandex.ru

#### Замыслова Юлия Николаевна

врач-фтизиатр.  
E-mail: zamlavr@mail.ru

### REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Sevostyanova T.A. Tuberculosis epidemiological situation in children and adolescents in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 22. (In Russ.)
2. Filippov A.V., Ovsyankina E.S. Changes in tuberculosis incidence in children under the unfavorable epidemiological situation. *Tuberculosis in Russia. Year of 2007: Materialy VIII Ros. syezda ftiziatrov*. [Materials of VIIIth Conference of Russian TB Doctors]. Moscow, 2007, pp. 226. (In Russ.)
3. Shovkun L.A., Franchuk I.M., Kampos E.D., Konstantinova A.V., Ilyina O.V. Innovative technologies in the immunological diagnostics of tuberculosis in those exposed to tuberculosis infection. *Med. Vestnik Yuga Rossii*, 2015, no. 3, pp. 116-119. (In Russ.)
4. Shovkun L.A., Aksenova V.A., Kudlai D.A., Sarychev A.M. The role of immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur. Resp. J.*, 2018, vol. 52, no. S62, pp. 2733.
5. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59, pp. 4524.
6. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 65.

### FOR CORRESPONDENCE:

Kaluga Regional Clinical TB Hospital,  
70, Lugovaya St.,  
Kaluga, 248025

#### Irina S. Lapshina

Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.  
Email: geparin@yandex.ru

#### Yulia N. Zamylova

Phthisiologist.  
Email: zamlavr@mail.ru

**Парамонов Андрей Викторович**  
заместитель главного врача.  
E-mail: andrey\_paramonov@mail.ru

**Андреев Владимир Алексеевич**  
главный врач.  
E-mail: andreev.vladimir@list.ru

**Мякишева Татьяна Владимировна**  
ФГБОУ «СГМУ» Росздрава,  
доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.  
214019, г. Смоленск ул. Крупской, д. 28.  
E-mail: tatya-myakisheva@yandex.ru

**Andrey V. Paramonov**  
Deputy Head Physician.  
Email: andrey\_paramonov@mail.ru

**Vladimir A. Andreev**  
Head Physician.  
Email: andreev.vladimir@list.ru

**Tatiana V. Myakisheva**  
Smolensk State Medical University by Roszdrav,  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of Phthisiopulmonology Department.  
28, Krupskoy St., Smolensk, 214019  
Email: tatya-myakisheva@yandex.ru

Поступила 24.04.2019

Submitted as of 24.04.2019



## ТРИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ НАХОДКИ ПРИ СКРИНИНГЕ РАКА ЛЕГКИХ

А. Е. НИКОЛАЕВ<sup>1</sup>, И. А. БЛОХИН<sup>1</sup>, О. А. ЛБОВА<sup>2</sup>, И. С. ДАДАКИНА<sup>3</sup>, В. А. ГОМБОЛЕВСКИЙ<sup>1</sup>, С. П. МОРОЗОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

Проект «Московский скрининг рака легкого» начат в Москве в 2017 г. в целях проведения селективного скрининга злокачественных новообразований легких с применением низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) в амбулаторно-поликлиническом звене.

**Цель исследования:** оценить распространенность предикторов рака легкого, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), выявляемых в процессе селективного скрининга рака легкого методом НДКТ в Москве.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены случайно выбранные исследования НДКТ, выполненные в рамках программы Московского скрининга рака легких. При повторном просмотре изображений и протоколов учитывали такие патологические находки, как очаги в легких, эмфизема легких, коронарный кальций.

**Результаты.** При оценке распространенности и характера случайных находок, выявленных методом НДКТ в рамках скринингового исследования, установлено, что наиболее часто выявляются (% от числа лиц со случайными находками): кальциноз коронарных артерий – 49,3%; утолщение стенок бронхов – 34,9%; бронхоэктазы – 34,9%; эмфизема легких – 21,6%. В большинстве случаев данные находки могут иметь высокую клиническую и/или прогностическую значимость.

Скрининг ХОБЛ и ИБС значительно улучшит рентабельность и диагностическую ценность проводимого ультранизкодозного скрининга рака легких.

**Ключевые слова:** скрининг рака легкого, индекс коронарного кальция, ХОБЛ, случайные находки, низкодозная компьютерная томография, эмфизема легких

**Для цитирования:** Николаев А. Е., Блохин И. А., Лбова О. А., Дадакина И. С., Гомболевский В. А., Морозов С. П. Три клинически значимые находки при скрининге рака легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 37-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-37-44>

## THREE CLINICALLY RELEVANT FINDINGS IN LUNG CANCER SCREENING

A. E. NIKOLAEV<sup>1</sup>, I. A. BLOKHIN<sup>1</sup>, O. A. LBOVA<sup>2</sup>, I. S. DADAKINA<sup>3</sup>, V. A. GOMBOLEVSKIY<sup>1</sup>, S. P. MOROZOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The Moscow Lung Cancer Screening Project was launched in Moscow in 2017 aimed at selective screening for lung malignant neoplasms using low-dose computed tomography (LDCT) in outpatient settings.

**The objective of the study:** to assess the prevalence of lung cancer predictors, coronary heart disease (CHD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), detected by selective screening for lung cancer by LDCT in Moscow.

**Subjects and methods.** A retrospective study included randomly selected LDCT examinations performed as a part of the Moscow Lung Cancer Screening Program. When re-viewing images and protocols, abnormalities such as foci in the lungs, emphysema, coronary calcium were taken into account.

**Results.** When assessing the prevalence and nature of random findings revealed by screening with LDCT, the following pathologies were found to be the most frequently detected (% of the number of individuals with random findings): coronary artery calcification - 49.3%, thickening of the walls of the bronchi - 34.9%, bronchiectasis - 34.9%, and pulmonary emphysema - 21.6%. In most cases, these findings may have high clinical and/or prognostic significance.

Screening for COPD and coronary heart disease will significantly improve the cost-effectiveness and diagnostic value of ongoing ultra-low-dose lung cancer screening.

**Key words:** lung cancer screening, coronary calcium index, COPD, incidental findings, low dose computed tomography, pulmonary emphysema

**For citations:** Nikolaev A.E., Blokhin I.A., Lbova O.A., Dadakina I.S., Gombolevskiy V.A., Morozov S.P. Three clinically relevant findings in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 37-44. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-37-44>

Рак легких является наиболее распространенной причиной смертности от злокачественных онкологических заболеваний в мире [7].

В 2017 г. в России смертность от рака легкого составляла 34,18 на 100 тыс. человек (59,66 для мужчин и 12,15 для женщин), в Москве эти показатели несколько меньше – 26,13 на 100 тыс. че-

ловек (40,46 для мужчин и 13,82 для женщин) [3]. Среди всех выявленных случаев рака легкого около 70% приходится на поздние стадии, что приводит к летальности на первом году приблизительно в 50% выявленных случаев [4].

Такие распространенные заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), рак легких и хро-

ническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются наиболее частыми причинами смертности в России, что подтверждается данными статистики Всемирной организации здравоохранения и Института измерения показателей и оценки здоровья, и занимают 1-е (ИБС), 6-е (рак легкого) и 10-е (ХОБЛ) места среди наиболее частых причин смертности соответственно. Своевременное выявление заболеваний «большой тройки» с помощью низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) может быть достигнуто путем количественной оценки скорости роста легочных узлов (биомаркер рака легких), эмфиземы легких (биомаркер ХОБЛ) и кальцинации коронарных артерий (биомаркер ИБС) как в рамках организованного популяционного скрининга рака легких, так и в рамках селективного оппортунистического скрининга, подразумевающего выявление предикторов различных заболеваний.

После внедрения в повседневную практику компьютерной томографии (КТ) предпринимались попытки изучить применение НДКТ органов грудной клетки для скрининга рака легкого, среди которых наиболее известны рандомизированные исследования DLST (Danish Lung Cancer Screening Trial), MILD (Multicentric Italian Lung Detection), ITALUNG, DANTE, LUSI, NLST (National Lung Screening Trial).

NLST-исследование позволило достоверно установить, что скрининг рака легких с использованием КТ с низкой дозой облучения приводит к снижению смертности от рака легких на 20%, а применение НДКТ в исследовании MILD доказало снижение смертности от рака легких до 39% в 10-летнем периоде [16].

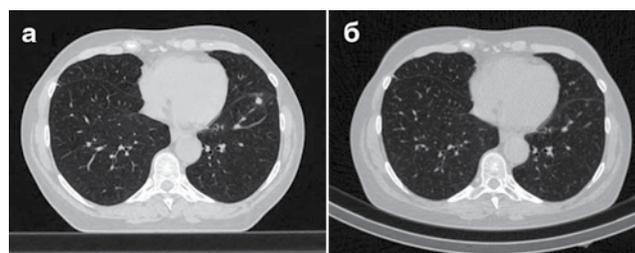
В 2017 г. стартовал проект «Московский скрининг рака легкого» с применением НДКТ, направленный на проведение селективного скрининга злокачественных новообразований легкого в амбулаторно-поликлиническом звене. Проект создан ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы» [2]. В течение 2017 г. было проведено 5 310 НДКТ-исследований, 89,6% из них для лиц, соответствующих критериям включения в группы риска. Следует отметить, что в настоящее время в мире проводится несколько аналогичных проектов скрининга, доказавших значимость в повышении ранней диагностики рака легких и снижении смертности [18].

#### Легочный очаг как предиктор рака легкого

Одиночный легочный очаг, как правило, это структура сферической формы или близкая к ней, хорошо или слабо ограниченная, размером до 30 мм в диаметре, окруженная со всех сторон легочной паренхимой, не распространяющаяся на корень легкого и средостение, не ассоциированная с плевральным выпотом, ателектазом и аденопатией. Образование в легком – это любая внутрилегочная, субплевральная или медиастинальная солидная или

частично солидная структура размером более 3 см в диаметре (без учета контуров, границ или плотностных характеристик) [13].

По характеристикам очагов и образований при визуализации выделяют солидные и субсолидные (среди которых частично солидный очаг и очаг по типу «матового стекла») [13]. Согласно рекомендациям по тактике ведения очагов в скрининге, наибольшее внимание уделяется очагам солидного и частично солидного типа. Роль рентгенолога, радиолога и онколога – дифференцировать данные находки между доброкачественными и злокачественными, а также выбрать дальнейшую маршрутизацию пациентов согласно принятым в данном учреждении рекомендациям по ведению пациентов с очагами в легком (рис. 1) [22].



**Рис. 1.** КТ органов грудной клетки.

*а* – представлен очаг в легком размером 9 мм в диаметре. При повторном исследовании (*б*) через 3 мес. данный очаг не визуализируется

**Fig. 1.** Chest CT.

*a* – shows a lesion in the lung of 9 mm in diameter. Upon the repeated examination (*b*) after 3 months, this focus is not visualized

#### Коронарный кальций как предиктор ИБС

Одним из известных предикторов ИБС является выраженность коронарного кальциноза. Взаимосвязь между уровнем коронарного кальция и развитием острых состояний (осложнений сердечно-сосудистых заболеваний) представлена в нескольких международных популяционных исследованиях [12].

Доказано, что исследование степени коронарного кальциноза позволяет более точно стратифицировать риск ИБС у определенных категорий больных. Уровень коронарного кальция более 300 единиц по шкале Агатстона увеличивает риск ИБС, приравнивая его к тяжелому [12]. В последние годы скрининг с оценкой индекса коронарного кальция рекомендуют проводить лицам с отсутствием клинических проявлений ИБС [12]. В ряде исследований продемонстрирована прямая взаимосвязь выявляемости коронарного кальция со смертностью от ИБС в популяции [6, 15]. Многие авторы предлагают КТ для исследования коронарного кальция как маркера субклинической ИБС и предиктора острых коронарных состояний [15, 19].

#### Эмфизема как предиктор ХОБЛ

Глобальные эпидемиологические исследования Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)

и Burden of Obstructive Lung Disease in Latin America (PLATINO) показали, что сегодня в мире насчитывается по меньшей мере 600 млн больных ХОБЛ [8]. В повседневной практике пульмонолога особое внимание уделяется документу «Глобальная инициатива по диагностике и лечению ХОБЛ» (GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), который регламентирует тактику ведения пациентов, имеющих ХОБЛ [1].

Типичная диагностика ХОБЛ основана на использовании спирометрии, по результатам которой диагноз ХОБЛ подтверждается, если постбронходилатационный показатель ОФВ<sub>1</sub>/ОЖЕЛ составляет менее 0,7. Но тяжесть заболевания определяется на основании комплекса симптомов и количества ежегодных обострений. Ранние стадии ХОБЛ могут оставаться бессимптомными и, следовательно, недиагностированными. До сих пор не существует доказательств в пользу скрининга ХОБЛ у бессимптомных взрослых с использованием вопросников и спирометрии [21].

Цель исследования: оценить распространенность предикторов рака легкого, ИБС, ХОБЛ, выявляемых в процессе селективного скрининга рака легкого методом НДКТ, дополнительно к проекту «Московский скрининг рака легких».

### Материалы и методы

В процессе первичного (baseline) этапа скрининга проведено 5 310 исследований ультраНДКТ за

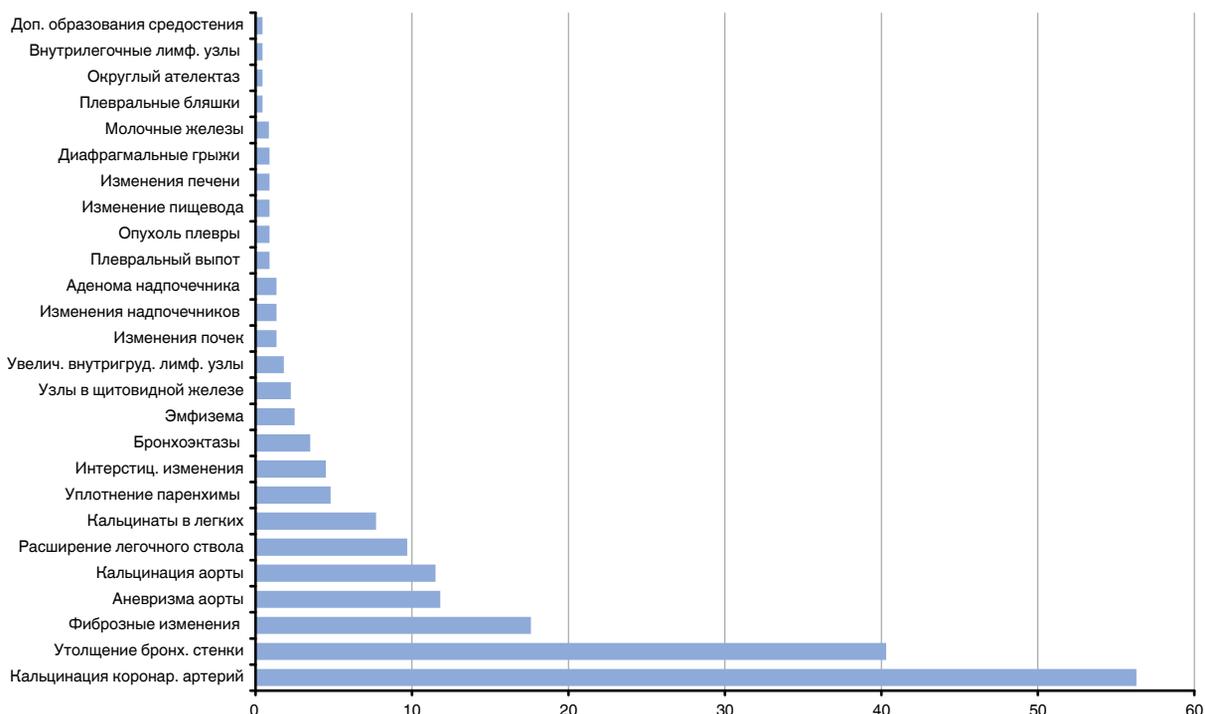
первый год и 6 120 исследований ультраНДКТ за второй год в 10 медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению Москвы.

При ретроспективном пересмотре результатов 254 исследований в 221 (87,0%) случае выявлены случайные находки (рис. 2) [5].

Исследования проводили на компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 по специально разработанному протоколу НДКТ для пациентов, имеющих разную массу тела, с дозой лучевой нагрузки до 1 мЗв, соответствующим критериям профилактических рентгеновских исследований взрослого населения (СанПиН 2.6.1.1192-03). Выполнено 5 310 исследований НДКТ 4 762 (89,7%) лиц, соответствующих критериям для включения в группу риска рака легкого, за первый год, и 6 120 исследований 5 522 (90%) таковых за второй год.

В исследование были включены пациенты, удовлетворяющие следующим критериям отбора: возраст 50 лет и более; курение больше 30 пачка/лет; пациенты, бросившие курить менее 15 лет назад; отсутствие рака легкого, бронхов, трахеи в анамнезе; отсутствие метастатического поражения легких при других онкологических заболеваниях.

Проанализированы результаты НДКТ у 11 430 пациентов, находящихся в группе риска рака легкого, имеющих очаги, по классификации Lung-RADS4. Окончательный верифицированный диагноз рака легкого, выявленного при скрининге из числа 5 310 исследований за 2017 г., распреде-



**Рис. 2.** Структура случайных находок по НДКТ при скрининге рака легкого в процессе ретроспективного пересмотра результатов НДКТ-исследований

**Fig. 2.** The structure of random findings by LDCT within lung cancer screening during the retrospective review of the results of LDCT examinations

лили по стадиям согласно классификации злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого (С33, С34).

Проведен ретроспективный пересмотр результатов (изображений и протоколов описаний 11 430 исследований) ультраНДКТ органов грудной клетки, выполненных в рамках проекта «Московский скрининг рака легкого», для предварительной оценки распространенности и характера таких случайных находок, как коронарный кальций и эмфизема, которые были оценены в том числе и количественно, как на изображениях ультраНДКТ, так и на КТ-изображениях, выполненных с интервалом не более 10 дней.

Анализ изображений в стандарте DICOM 3.0 провели с помощью программного обеспечения AGFA Agility Enterprise 8.0 и OsiriX MD (v.5.5.1 64-bit). Для количественной оценки эмфиземы легких использовали программу Philips Intellispace Portal. Для количественной оценки коронарного кальция применяли OsiriX MD (v.5.5.1 64-bit) с плагином Coronary Calcium.

### Результаты исследования

Потенциальный рак легкого проявляется на КТ и ультраНДКТ как легочный очаг. По данным НДКТ, проводимой в рамках скрининга, очаг в легком является самой частой находкой. Однако первичная НКДТ не позволяет до конца определить этиологию заболевания, поэтому таким пациентам проводится повторная НКДТ в зависимости от размера очага либо выполняются дополнительные методики обследования и верификации.

Согласно тактике Lung-RADS, рекомендуемой для скрининга рака легкого, очаги в легочной паренхиме

разделяют на отсутствие очагов (Lung-RADS – 1), доброкачественные (Lung-RADS – 2), вероятно доброкачественные (Lung-RADS – 3), подозрительные (Lung-RADS – 4a и 4b). В случае обнаружения подозрительных находок в легких требуется дополнительная диагностика или гистологическая верификация. При категории Lung-RADS 4a необходимо выполнение ультраНДКТ через 3 мес., а при категории Lung-RADS 4b требуется выполнение КТ органов грудной клетки с или без контрастирования, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), и/или биопсии в зависимости от вероятности малигнизации и сопутствующих заболеваний. ПЭТ-КТ можно использовать при обнаружении солидного компонента со средними линейными размерами  $\geq 8$  мм как при категории Lung-RADS 4a, так и 4b [11].

Ниже представлены данные исследований за 2017-2018 г. проекта «Московский скрининг рака легкого» (табл. 1, 2).

В последние время все больше внимания уделяется элементам скрининга с использованием шкал оценки RADS (BI-RADS для молочных желез, Lung-RADS для легких). Например, для КТ-коронарографии в 2016 г. группой авторов разработана шкала Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS) [9]. В 2018 г. Harvey S. Hecht et al. предложили использовать шкалу для оценки коронарного кальция на КТ-изображениях без ЭКГ-синхронизации Coronary Artery Calcium Data and Reporting System (CAC-DRS) [14].

На НДКТ-изображениях коронарный кальций встречался в 64,5% случаев. Тем не менее наличие коронарного кальция практикующими врачами-рентгенологами отмечено лишь в 33% случаев. Вместе с тем во всех заключениях протоколов, в

**Таблица 1.** Статические данные исследований проекта «Московский скрининг рака легкого» за 2017-2018 гг.

**Table 1.** Static data of the Moscow Lung Cancer Screening Project in 2017-2018

Категории пациентов	1-й год проекта (01.03.2017 г. – 01.03.2018 г.)	2-й год проекта (01.03.2018 г. – 01.03.2019 г.)	Общий результат (01.03.2017 г. – 01.03.2019 г.)
Обследовано, абс.	5 310	6 120	11 430
Пациенты в группе риска, абс. (%)	4 762 (89%)	5 522 (90%)	10 284 (90%)
Обратились к онкологу (Lung-RADS4), абс. (%)	196 (4,1%)	180 (3,2%)	376 (3,6%)
Верифицированный рак легкого 11.04.2019 г. (МКБ С33, С34), абс. (%)		308 (81,9%)	

**Таблица 2.** Распределение по стадиям злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого (С33, С34) с окончательным диагнозом (данные за 2017 г.)

**Table 2.** Distribution by stages of malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lung (С33, С34) with a final diagnosis (data for 2017)

Стадия	Число	% от всех злокачественных новообразований (n = 84)	% от всех в группе риска (n = 4 762)
I	23	27%	0,48%
II	10	12%	0,21%
III	18	22%	0,38%
IV	31	37%	0,65%
Не установлена	2	2%	0,04%

которых было отмечено наличие изменений сердечно-сосудистой системы, отсутствовала рекомендательная часть по дальнейшему обследованию пациентов.

На ультраНДКТ-изображениях органов грудной клетки с толщиной среза 1 и 3 мм при сравнении индекса общего коронарного кальция и показателя коронарного кальция для каждой коронарной артерии (правой, левой, левой нисходящей, левой огибающей), оцененных по Agatston, Volume и Mass, получена полная взаимосвязь данных (формула Пирсона – 1), с полной корреляцией (формула Спирмена – 0,903) и хорошей ранговой корреляцией (0,91).

Результаты ретроспективного анализа кальциевого индекса по Agatstonу, Volume, Mass у 16 пациентов при стандартной методике сканирования КТ с толщиной среза 3 мм и ультраНДКТ с толщиной среза 1 мм приведены в табл. 3.

Отношение средних арифметических показателей индекса Agatston при КТ и НДКТ составило 0,89, что обусловлено в первую очередь большим стандартным отклонением. Получена полная взаимосвязь данных (формула Пирсона – 1), с полной корреляцией (формула Спирмена – 0,808) и хорошей ранговой корреляцией (0,9), а также адекватные показатели Volume и Mass. Индекс коронарного кальция был достоверно выше в группах курящих ( $p < 0,05$ ).

Как известно, причиной развития ХОБЛ примерно в 79% случаев является курение, которое служит одним из основных критериев включения в скрининг. ХОБЛ была установлена ранее у 31,6% (1 678) участников программы скрининга рака легкого. НДКТ-скрининг может способствовать выявлению ХОБЛ на ранней стадии, поэтому при описании ультраНДКТ важно уделять внимание таким находкам, как эмфизема и утолщение бронхиальной стенки, являющимся основными признаками ХОБЛ.

Метод раннего выявления ХОБЛ с использованием лучевой диагностики заключается в количественном определении эмфиземы, толщины стенки бронхов и симптома воздушных ловушек на изображениях грудной клетки. Из вышеописанных проявлений ХОБЛ количественная оценка эмфиземы наиболее изучена. Наличие эмфиземы при КТ грудной клетки и рака легкого имеет высокую степень корреляции, независимо от наличия клинического диагноза ХОБЛ, установленного при помощи тестов легочной функции [10].

В настоящее время золотой стандарт в количественной оценке эмфиземы по данным КТ отсутствует. Эмфизема может быть количественно определена с помощью автоматизированного программного обеспечения денситометрии, которая вычисляет процент вокселей в легких при определенном уровне затухания или ниже него, обычно от -910/-950 до -970 НУ [17]. Кроме того, может быть использован метод Perc15, который идентифицирует значение НУ на 15 перцентилей гистограммы затухания паренхимы легкого [20]. Более низкий Perc15, то есть более близкий к -1000 НУ, отражает более тяжелую эмфизему. Если доступно КТ-сканирование вдоха и выдоха, можно использовать параметрическое отображение для обнаружения изменений затухания между отдельными вокселями при обоих сканированиях. Отдельные воксели классифицируются как нормальное легкое, эмфизема или гиперинфляция легких из-за функционального заболевания мелких дыхательных путей.

Всего случайные находки со стороны дыхательной системы выявлены в 68,5% (174/254) случаев, не включая очаги, характеризующиеся по типу LungRads. В первичных протоколах НДКТ были указаны только 42,5% (74/174) из них.

Наиболее частые случайные находки, выявленные со стороны дыхательной системы при проведении НДКТ: утолщение бронхиальной стенки – 51,1% (90/174), эмфизема – 31,65% (49/174), бронхоэктазы – 51,1% (90/174), интерстициальные изменения паренхимы – 16,4% (29/174), уплотнение паренхимы – 6,1% (11/174), фиброзные изменения – 22,3% (39/174).

При оценке протоколов описания на предмет указания эмфиземы обнаружено, что специалисты не указывали наличие эмфиземы в 24% (12/49) случаев. При этом 51% (30/49) врачей-рентгенологов не отметили морфологическую характеристику эмфиземы как центрилобулярную, панлобулярную, парасептальную, иррегулярную.

Несмотря на все трудности качественной оценки эмфиземы, изображения ультраНДКТ возможно оценивать и количественно. Ниже представлены изображения ультраНДКТ и КТ (рис. 3) одного и того же пациента, выполненные с разницей в 4 дня на вдохе (разница объемов – 2,3%), имеющего одинаковый объем эмфиземы при пороговом значении на КТ в -950НУ и на ультраНДКТ в -933НУ.

**Таблица 3.** Средние арифметические показатели индекса Agatston, Volume, Mass при КТ и НДКТ (16 пациентов)

**Table 3.** Arithmetic mean of the Agatston, Volume, Mass index for CT and LDCT (16 patients)

Методы	Средний арифметический показатель индекса общего коронарного кальция (Agatston)	Средний арифметический показатель индекса коронарного кальция по объему (Volume)	Средний арифметический показатель индекса коронарного кальция (Mass)
УльтраНДКТ	1 511,69	571,75	743,25
КТ	1 707,19	586,25	750,88
Отношение показателей	0,89	0,98	0,99

## Заключение

По данным визуализации предикторы рака легкого, ХОБЛ и ИБС, выявленные в результате комбинированного скрининга с помощью ультраНДКТ,

могут использоваться для раннего выявления данных заболеваний. Скрининг предикторов ХОБЛ и ИБС, в дополнение к НДКТ скринингу рака легких, значительно улучшит его эффективность и диагностическую значимость.



**Рис. 3.** Количественная оценка эмфиземы по данным КТ и ультра-НДКТ при разных пороговых значениях  
**Fig. 3.** Quantitative assessment of emphysema according to CT and ultra-LDCT at different threshold values

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Белевский А. С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. - М.: Российское респираторное общество, 2014. - 92 с.
2. Гомболевский В. А., Барчук А. А., Лайпан А. Ш., Ветшева Н. Н., Владимирский А. В., Морозов С. П. Организация и эффективность скрининга злокачественных новообразований легких методом низкодозной компьютерной томографии // Радиология-Практика. - 2018. - № 1 (67). - С. 28-36.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность) - М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. - 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8 (стр. 9).
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. - М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. - 236 с. ISBN 978-5-85502-237-7.
5. Николаев А. Е., Гомболевский В. А., Гончар А. П., Шапиев А. Н., Лайпан А. Ш., Морозов С. П. Случайные находки при скрининге рака легкого методом низкодозной компьютерной томографии // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 11. - С. 60-68.
6. Blair K. J., Allison M. A., Morgan C. et al. Comparison of ordinal versus Agatston coronary calcification scoring for cardiovascular disease mortality in community-living individuals // Int. J. Cardiovasc. Imaging. - 2014. - № 30. - P. 813-818.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. - 2018. - Vol. 68, № 6. - P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
8. Buist A. S., Vollmer W. M., McBurnie M. A. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2008. - Vol. 12. - P. 703-708.
9. Cury R. C., Abbara S., Achenbach S., Agatston A., Berman D. S., Budoff M. J., Dill K. E., Jacobs J. E., Maroules C. D., Rubin G. D., Rybicki F. J., Schoepf U. J., Shaw L. J., Stillman A. E., White C. S., Woodard P. K., Leipsic J. A. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System.
1. Belevskiy A.S. *Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoye obstruktivnoy bolezni lyogkikh. Peresmotr 2014.* [Russ. Ed.: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Review of 2014]. A.S. Belevskiy, eds., Moscow, Rossiyskoye Respiratornoye Obschestvo Publ., 2014, 92 p.
2. Gombolevskiy V.A., Barchuk A.A., Laypan A.Sh., Vetsheva N.N., Vladimirskiy A.V., Morozov S.P. Organization and efficiency of screening for malignant lung tumors by low-dose computed tomography. *Radiologiya-Praktika*, 2018, no. 1 (67), pp. 28-36. (In Russ.)
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 g. (zabolevaemost i smertnost).* [Malignant tumors in Russia in 2017. (incidence and mortality)]. Moscow, MNI OI Im. P. A. Gertsena - Filial FGBU NMITS Radiologii Minzdrava Rossii Publ., 2018, 250 p. ISBN 978-5-85502-243-8 (p. 9).
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoschi naseleniyu Rossii v 2017 g.* [State of oncological care for the population of Russia in 2017]. Moscow, MNI OI Im. P. A. Gertsena - Filial FGBU NMITS Radiologii Minzdrava Rossii Publ., 2018, 236 p. ISBN 978-5-85502-237-7.
5. Nikolaev A.E., Gombolevskiy V.A., Gonchar A.P., Shapiey A.N., Laypan A.Sh., Morozov S.P. Incidental findings during lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 60-68. (In Russ.)
6. Blair K.J., Allison M.A., Morgan C. et al. Comparison of ordinal versus Agatston coronary calcification scoring for cardiovascular disease mortality in community-living individuals. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2014, no. 30, pp. 813-818.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2018, vol. 68, no. 6, pp. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
8. Buist A.S., Vollmer W.M., McBurnie M.A. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2008, vol. 12, pp. 703-708.
9. Cury R.C., Abbara S., Achenbach S., Agatston A., Berman D.S., Budoff M.J., Dill K.E., Jacobs J.E., Maroules C.D., Rubin G.D., Rybicki F.J., Schoepf U.J., Shaw L.J., Stillman A.E., White C.S., Woodard P.K., Leipsic J.A. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System.

- An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology // *J. Cardiovasc. Computed Tomography*. - Vol. 10, № 4. - P. 269-281. doi:10.1016/j.jcct.2016.04.005-Pubmed.
10. De Torres J.P., Bastarrika G., Wisnivesky J.P. et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest // *Chest*. - 2007. - Vol. 132. - P. 1932-1938.
  11. Godoy M.C.B., Odisio EGLC, Truong M.T., de Groot P.M., Shroff G.S., Erasmus J.J. Pulmonary Nodule Management in Lung Cancer Screening: A Pictorial Review of Lung-RADS Version 1.0 // *Radiol. Clin. North Am.* - 2018. - Vol. 56, № 3. - P. 353-363. doi: 10.1016/j.rcl.2018.01.003.
  12. Greenland P., Blaha M.J., Budoff M.J., Erbel R., Watson K.E. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2018. - Vol. 72, № 4. - P. 434-447. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.027.
  13. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Müller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging // *Radiology*. - 2008. - Vol. 246, № 3. - P. 697-622. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
  14. Hecht H.S., Blaha M.J., Kazerooni E.A. et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* - 2018. - Vol. 12, № 3. - P. 185-191. doi: 10.1016/j.jcct.2018.03.008.
  15. Hughes-Austin J.M., Dominguez A., Allison M.A., Wassel C.L., Rifkin D.E., Morgan C.G., Daniels M.R., Ikram U., Knox J.B., Wright C.M., Criqui M.H., Ix J.H. Relationship of coronary calcium on standard chest CT scans with mortality // *JACC Cardiovasc. Imaging*. - 2016. - Vol. 9, № 2. - P. 152-159. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.030.
  16. Jaklitsch M.T., Jacobson F.L., Austin J.H., Field J.K., Jett J.R., Keshavjee S., MacMahon H., Mulshine J.L., Munden R.F., Salgia R., Strauss G.M., Swanson S.J., Travis W.D., Sugarbaker D.J. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2012. - Vol. 144, № 1. - P. 33-38. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.060.
  17. Labaki W.W., Martinez C.H., Martinez F.J. et al. The role of chest computed tomography in the evaluation and management of the patient with COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 11. - P. 1372-1379.
  18. Morgan L., Choi H., Reid M. et al. Frequency of incidental findings and subsequent evaluation in low-dose computed tomographic scans for lung cancer screening // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2017. - Vol. 14. - P. 1450-1456.
  19. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). 2014.
  20. Newell J.D., Hogg J.C., Snider G.L. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema // *Eur. Respir. J.* - 2004. - Vol. 23. - P. 769-775.
  21. Siu A.L., Bibbins-Domingo K., Grossman D.C. et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. - 2016. - Vol. 315. - P. 1372-1377.
  22. Truong M.T., Ko J.P., Rossi S.E., Rossi I., Viswanathan C., Bruzzi J.F., Erasmus J.J. (2014). Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule // *RadioGraphics*. - Vol. 34, № 6. - P. 1658-1679. doi:10.1148/rg.346130092.
- Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J. Cardiovasc. Computed Tomography*, vol. 10, no. 4, pp. 269-281. doi:10.1016/j.jcct.2016.04.005-Pubmed.
10. De Torres J.P., Bastarrika G., Wisnivesky J.P. et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*, 2007, vol. 132, pp. 1932-1938.
  11. Godoy M.C.B., Odisio EGLC, Truong M.T., de Groot P.M., Shroff G.S., Erasmus J.J. Pulmonary Nodule Management in Lung Cancer Screening: A Pictorial Review of Lung-RADS Version 1.0. *Radiol. Clin. North Am.*, 2018, vol. 56, no. 3, pp. 353-363. doi: 10.1016/j.rcl.2018.01.003.
  12. Greenland P., Blaha M.J., Budoff M.J., Erbel R., Watson K.E. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, vol. 72, no. 4, pp. 434-447. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.027.
  13. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Müller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 2008, vol. 246, no. 3, pp. 697-622. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
  14. Hecht H.S., Blaha M.J., Kazerooni E.A. et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.*, 2018, vol. 12, no. 3, pp. 185-191. doi: 10.1016/j.jcct.2018.03.008.
  15. Hughes-Austin J.M., Dominguez A., Allison M.A., Wassel C.L., Rifkin D.E., Morgan C.G., Daniels M.R., Ikram U., Knox J.B., Wright C.M., Criqui M.H., Ix J.H. Relationship of coronary calcium on standard chest CT scans with mortality. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 152-159. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.030.
  16. Jaklitsch M.T., Jacobson F.L., Austin J.H., Field J.K., Jett J.R., Keshavjee S., MacMahon H., Mulshine J.L., Munden R.F., Salgia R., Strauss G.M., Swanson S.J., Travis W.D., Sugarbaker D.J. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2012, vol. 144, no. 1, pp. 33-38. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.060.
  17. Labaki W.W., Martinez C.H., Martinez F.J. et al. The role of chest computed tomography in the evaluation and management of the patient with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 11, pp. 1372-1379.
  18. Morgan L., Choi H., Reid M. et al. Frequency of incidental findings and subsequent evaluation in low-dose computed tomographic scans for lung cancer screening. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2017, vol. 14, pp. 1450-1456.
  19. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). 2014.
  20. Newell J.D., Hogg J.C., Snider G.L. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur. Respir. J.*, 2004, vol. 23, pp. 769-775.
  21. Siu A.L., Bibbins-Domingo K., Grossman D.C. et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 1372-1377.
  22. Truong M.T., Ko J.P., Rossi S.E., Rossi I., Viswanathan C., Bruzzi J.F., Erasmus J.J. (2014). Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. *RadioGraphics*, vol. 34, no. 6, pp. 1658-1679. doi:10.1148/rg.346130092.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 28, стр. 1.  
Тел.: 8 (495) 276-04-36.

**Николаев Александр Евгеньевич**

младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии.  
E-mail: a.e.nikolaev@yandex.ru

**Блохин Иван Андреевич**

младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии.  
E-mail: blokhin.ioann@gmail.com

**Гомболевский Виктор Александрович**

кандидат медицинских наук,  
руководитель отдела развития качества радиологии.  
E-mail: gombolevskiy@npcmr.ru

**Морозов Сергей Павлович**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
E-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

**Лбова Ольга Алексеевна**

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
студентка 5-го курса педиатрического факультета.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
Тел.: 8 (495) 434-46-56.  
E-mail: lbova-1996@mail.ru

**Дадакина Ия Сергеевна**

ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет),  
студентка лечебного факультета.  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
Тел.: 8 (495) 627-29-93.  
E-mail: iya\_dadakina@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies,  
28, Bd. 1, Srednaya Kalitnikovskaya St.,  
Moscow, 109029.  
Phone: +7 (495) 276-04-36.

**Aleksandr E. Nikolaev**

Junior Researcher of Department for Radiology Quality Enhancement  
Email: a.e.nikolaev@yandex.ru

**Ivan A. Blokhin**

Junior Researcher of Department for Radiology Quality Enhancement  
Email: blokhin.ioann@gmail.com

**Viktor A. Gombolevskiy**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Department for Radiology Quality Enhancement.  
Email: gombolevskiy@npcmr.ru

**Sergey P. Morozov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Email: npcmr@zdrav.mos.ru

**Olga A. Lbova**

Pirogov Russian National Research Medical University,  
Student of the VIth year of Pediatric Department.  
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997  
Phone: +7 (495) 434-46-56.  
Email: lbova-1996@mail.ru

**Iya S. Dadakina**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Student of Medical Department.  
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.  
Phone: +7 (495) 627-29-93.  
Email: iya\_dadakina@mail.ru

Поступила 12.02.2019

Submitted as of 12.02.2019



## ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ВО ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ\*

Е. А. ФИЛАТОВА<sup>1</sup>, С. Н. СКОРНЯКОВ<sup>1</sup>, И. Д. МЕДВИНСКИЙ<sup>1</sup>, А. В. БАЖЕНОВ<sup>1</sup>, В. А. ШИБАЕВ<sup>2</sup>, Н. А. ХЛЕБНИКОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург, РФ

**Цель исследования:** повышение на основе технологий 3D-навигационного моделирования эффективности интервенционных миниинвазивных вмешательств при диагностике ограниченных диссеминированных и очагово-фокусных поражений легких.

**Материалы и методы.** Проведено сравнение информативности трансбронхиальной биопсии легких (ТББЛ) с 3D-навигацией и традиционной ТББЛ у 50 пациентов в двух группах. Группа 1 – 20 пациентов с саркоидозом I и II стадий, у которых с помощью 3D-моделирования выстраивалась виртуальная навигационная карта для сопровождения трансбронхиальной биопсии легкого. Группа 2 – 30 пациентов с саркоидозом I и II стадий, которым ТББЛ проводилась по стандартной методике. Информативность ТББЛ оценивали по результатам гистологического исследования биоптатов.

Тестирование разработанной программы позиционирования торакопортов осуществлено у 30 пациентов двух групп, которым предполагалось выполнение биопсии легкого при торакоскопическом миниинвазивном вмешательстве по поводу диссеминированного процесса в легких разного генеза. Основная группа (ОГ) – 10 пациентов, у которых использована разработанная программа для определения точек расположения торакопортов. Контрольная группа (КГ) – 20 пациентов, у которых диагностическое хирургическое вмешательство проводилось по стандартной методике.

**Результаты исследования.** Реализация технологии позволяет при диссеминированном поражении легких повысить частоту наличия диагностически значимых структур в полученном образце для гистологического исследования при ТББЛ (с 56,3 до 90,0%) и сократить продолжительность диагностических торакоскопических миниинвазивных вмешательств в (с 39,75 до 33,50 мин).

**Ключевые слова:** диссеминированные поражения легких, трансбронхиальная биопсия легких, миниинвазивные оперативные вмешательства, 3D-моделирование органов грудной клетки

**Для цитирования:** Филатова Е. А., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Баженов А. В., Шibaев В. А., Хлебников Н. А. Применение технологии 3D-моделирования органов грудной клетки для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 45-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52>

## THE TECHNOLOGY FOR CHEST 3D MODELING AIMED TO INCREASE THE EFFICACY OF DIAGNOSTIC INTERVENTIONS IN PHTHISIOPULMONOLOGY

E. A. FILATOVA<sup>1</sup>, S. N. SKORNYAKOV<sup>1</sup>, I. D. MEDVINSKIY<sup>1</sup>, A. V. BAZHENOV<sup>1</sup>, V. A. SHIBAEV<sup>2</sup>, N. A. KHLBNIKOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

**The objective of the study:** to increase efficacy of minimally invasive interventions in the diagnosis of limited disseminated and focal pulmonary lesions based on 3D-navigation modeling technologies.

**Subjects and methods.** The informativeness of transbronchial lung biopsy (TBLB) with 3D navigation and traditional TBLB was compared in 50 patients in two groups. Group 1 included 20 patients with stage I and II sarcoidosis in whom a virtual-navigation map was drawn up using 3D modeling to accompany transbronchial lung biopsy. Group 2 consisted of 30 patients with stage I and II sarcoidosis who underwent standard TBLB. The informativeness of TBLB was evaluated by the results of histological tests of biopsy specimens.

The developed software for positioning thoracoports was tested in 30 patients of two groups who were supposed to undergo lung biopsy with a thoracoscopic minimally invasive intervention for disseminated pulmonary lesions of various genesis. The main group (MG) included 10 patients in whom the developed software was used to determine the location points of the thoracoports. The control group (CG) consisted of 20 patients in whom diagnostic surgery was performed as per standard methods.

**Results.** In the case of disseminated pulmonary lesions, this technology allows increasing the frequency of the presence of diagnostically significant structures in the specimen obtained by TBLB for histological examination (from 56.3 to 90.0%) and reducing the duration of diagnostic thoracoscopic minimally invasive interventions (from 39.75 to 33.50 min.).

**Key words:** disseminated lung lesions, transbronchial lung biopsy, minimally invasive surgery, 3D modeling of chest organs

**For citations:** Filatova E.A., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Bazhenov A.V., Shibaev V.A., Khlbnikov N.A. The technology for chest 3D modeling aimed to increase the efficacy of diagnostic interventions in phthisiopulmonology. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 45-52. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52>

\* Авторы выражают признательность врачу-эндоскописту А. С. Цвиренко за оказанную помощь при апробации данной программы.

Несмотря на очевидный прогресс в диагностике болезней органов дыхания, сохраняются трудности определения нозологической принадлежности процессов, проявляющихся рентгенологически ограниченным диссеминированным и очагово-фокусным поражением легких (ДПЛ) [1, 5, 8, 10, 15-17]. Необходимость исключить в первую очередь туберкулезную природу патологического процесса определяет активное участие фтизиатрической службы в решении этой сложной междисциплинарной задачи (приказ МЗ РФ № 932н от 15.11.2012 г.). Сходство клинико-рентгенологических проявлений у пациентов с ДПЛ в 40-80% случаев требует морфологической верификации процесса.

Предпочтение отдается миниинвазивным технологиям забора образцов для гистологического исследования: трансбронхиальной биопсии легких (ТББЛ) и биопсии легких из торакоскопического доступа [2, 3, 7]. Каждый из этих методов имеет свои недостатки: при ТББЛ биоптат может не содержать диагностически значимый материал, так как имеет малый размер и может быть получен из непораженного участка легкого при отсутствии контроля или осуществления его лишь в одной плоскости. При торакоскопическом вмешательстве для получения образца из очага поражения могут возникать трудности по расстановке торакопортов, обеспечивающих точность введения хирургических инструментов и достаточный объем их перемещений.

Одним из решений задач по улучшению навигации при выполнении биопсий при ДПЛ является использование 3D-моделирования органов грудной клетки [4, 6, 9, 11-14, 18]. В настоящее время идет разработка программ, отслеживающих движение бронхоскопа в реальном времени, используя видеоизображение и сопоставляя его с рентгеновской компьютерной томографией, выполненной заранее [11-14, 18].

Однако эти программы направлены на диагностику одиночных периферических образований и патологии прикорневых лимфатических узлов. Для повышения диагностической значимости и безопасности трансторакальной биопсии используется навигация с помощью мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ).

По данным ряда исследователей, трансторакальная игловая гистобиопсия легких под МСКТ-навигацией у больных ДПЛ обеспечивает высокую частоту морфологической верификации [8, 10, 15]. Однако этот метод технологически сложен и сопровождается высокой лучевой нагрузкой на пациента и врача.

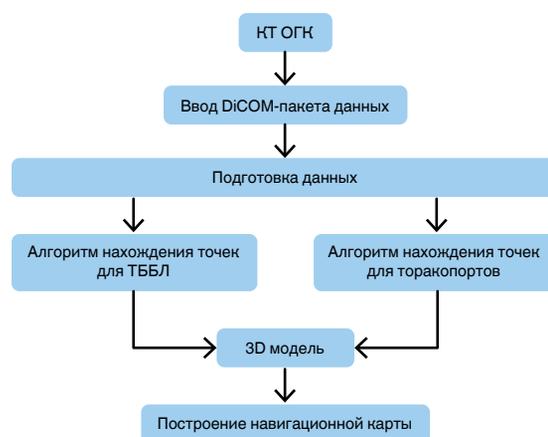
Другим направлением повышения частоты получения диагностически значимого образца для гистологического исследования может являться

3D-навигационная карта на основе МСКТ, выполненная совместно с сотрудниками кафедры интеллектуальных информационных технологий Института фундаментального образования Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург.

Цель исследования: повышение на основе технологий 3D-навигационного моделирования эффективности интервенционных миниинвазивных вмешательств при диагностике ограниченных диссеминированных и очагово-фокусных поражений легких.

## Материалы и методы

Для повышения вероятности получения диагностически значимого материала при ТББЛ и торакоскопических миниинвазивных вмешательствах у пациентов с ограниченным диссеминированным или очаговым поражением легких были разработаны программы на платформе MeVisLab<sup>1</sup>, работающие по алгоритму, представленному на рис. 1.



**Рис. 1.** Блок-схема алгоритма использования DICOM-пакета файлов по результатам рентгенологического исследования больного (МСКТ ОГК)

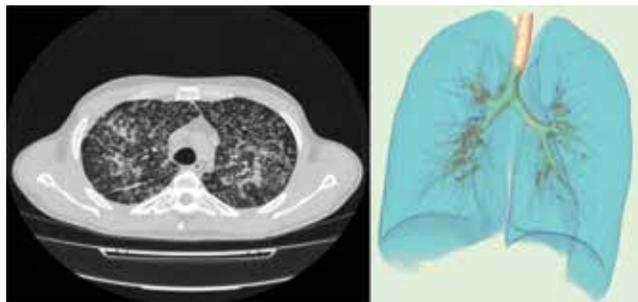
**Fig. 1.** The block diagram of the algorithm for using the DICOM package of files as per the results of an X-ray examination of the patient (Chest MSCT)

*Выбор места для проведения ТББЛ при ДПЛ (расчет длины выдвижения биопсийных щипцов после выхода из канала бронхоскопа до места забора материала)*

Для создания трехмерной модели легких используются данные DICOM-пакета, полученные в результате компьютерной томографии, с последующим преобразованием их в объемное 3D-изображение. КТ-данные загружаются в программу для по-

<sup>1</sup> MeVisLab представляет собой платформу для обработки изображений исследования и развития с акцентом на медицинской визуализации, позволяющую проводить быструю интеграцию и тестирование новых алгоритмов, разработку прототипов приложений, которые могут быть использованы в клинических условиях.

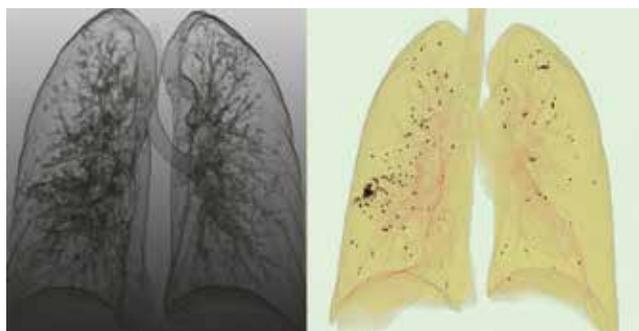
строения трехмерной реконструкции легких. Затем с помощью разработанной программы выделяются элементы диссеминации в легких (рис. 2).



**Рис. 2.** Преобразование КТ-данных в формате DICOM в 3D-модель органов грудной клетки

**Fig. 2.** Conversion of CT data in DICOM format into a 3D chest model

Для удобства восприятия выделенные патологические элементы можно рассмотреть совместно с полупрозрачным ореолом легких и элементами бронхиального дерева в черно-белом или цветном вариантах (рис. 3).



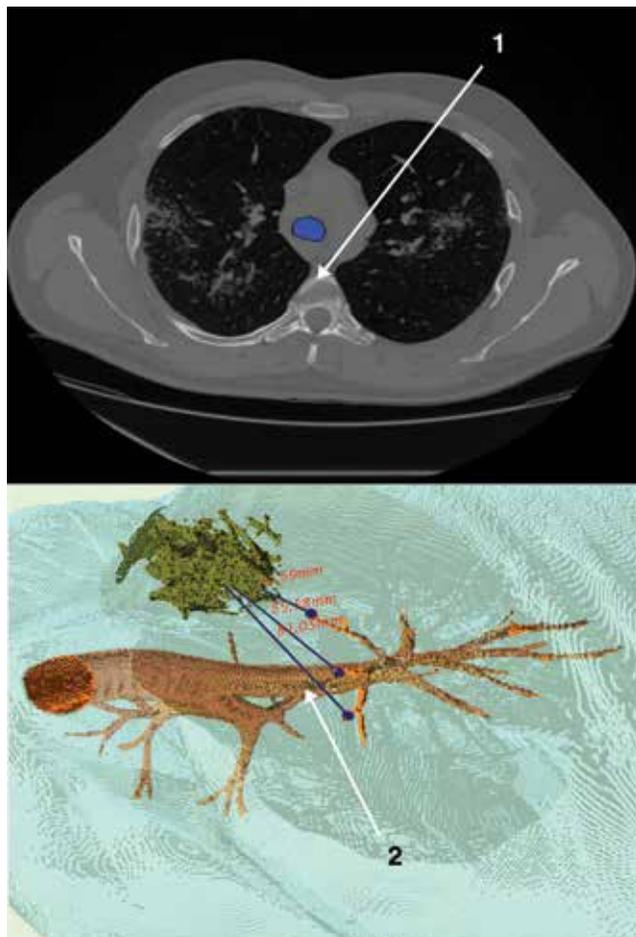
**Рис. 3.** 3D-модель легких с элементами диссеминации в черно-белом или цветном вариантах

**Fig. 3.** 3D-model of the lungs with elements of dissemination in black and white or color versions

В рамках построения навигационной карты выделяется бронхиальное дерево, в котором с помощью созданного нами программного продукта визуализируется только та часть бронхов, которая проходила для фибробронхоскопа. Эта же программа выделяет и добавляет к модели элементы диссеминации и границы легкого, что позволяет увидеть и рассчитать расстояние до наиболее пораженного участка в легком. Врачу необходимо поставить метку в точке, из которой он будет выдвигать биопсийные щипцы, и метку на месте наибольшего скопления элементов диссеминированного поражения. Программа автоматически определяет направление движения и расстояние, на которое необходимо продвинуть биопсийные щипцы после их выхода из канала бронхоскопа. Бронхиальное дерево, легкие, костные структуры и очаги поражения отображаются в трехмерном виде. Имеется возможность передвигать, вращать и изменять масштаб трехмерной модели.

Таким образом, программа позволяет создать виртуальный маршрут движения фибробронхоскопа по трахеобронхиальному дереву и рассчитать траекторию биопсийных щипцов (рис. 4) в следующей последовательности:

- 1) выбирается субсегментарный бронх, через который наиболее вероятно достижение зоны наибольшей плотности расположения очагов – места забора материала;
- 2) рассчитывается длина выдвигания щипцов от устья субсегментарного бронха до места забора материала.



**Рис. 4.** Расчет дальности и траектории движения биопсийных щипцов;

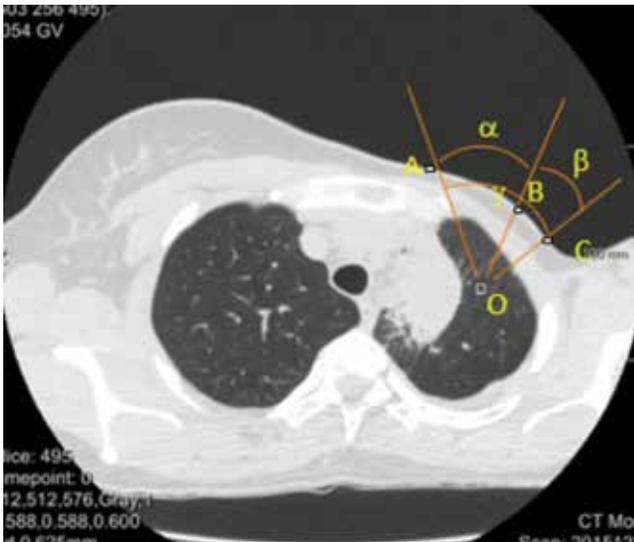
1 – трахея; 2 – субсегментарная ветвь переднего базального бронха

**Fig. 4.** Calculation of the immersion depth and the trajectory of the biopsy forceps;

1 – trachea; 2 – subsegmental branch of the anterior basal bronchus

*Определение точек расположения торакопортов на поверхности грудной клетки при торакоскопических миниинвазивных оперативных вмешательствах*

Для определения точек позиционирования торакопортов на поверхности грудной клетки за основу берутся три параметра: угол операционного действия, толщина мягких тканей в месте введения инструмента и расположение костей скелета (рис. 5).



**Рис. 5.** Определение точек позиционирования торакопортов

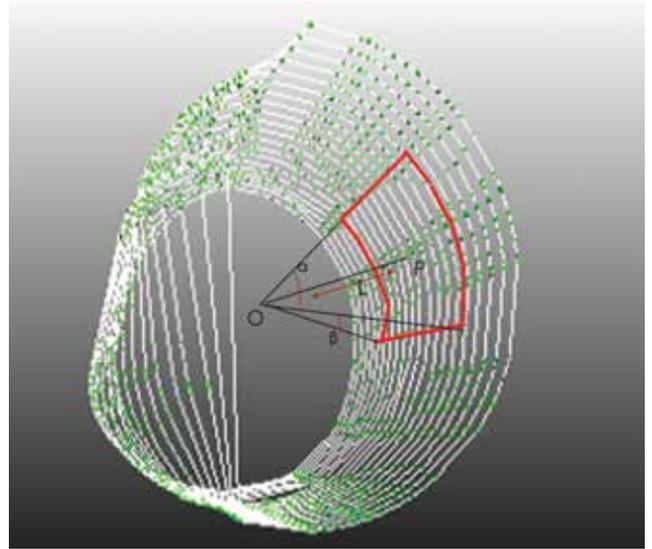
*Fig. 5. Identification of thoracoport positioning points*

С учетом этого нами разработана программа, которая может определять точки позиционирования торакопортов при торакоскопических операциях, выполняющихся через 3 торакопорта. Доступы для торакопортов должны располагаться таким образом, чтобы угол операционного действия в нужной точке операции составлял от 25 до 60°. Причем углы АОВ, АОС, ВОС между инструментами, введенными в каждый из трех торакопортов на грудной клетке, и предполагаемой точкой операционного вмешательства должны быть не менее 60° (рис. 5). Существует возможность, что по данному признаку найдется несколько вариантов позиционирования торакопортов. Для этого применяется второй критерий – толщина мягких тканей. Из всех возможных позиций предпочтение получит та, где суммарная толщина мягких тканей, проходимых каждым инструментом, будет наименьшей.

В ранее созданных системах пользователю приходится отмечать возможные области введения торакопортов. Преимущество нашей программы в том, что она позволяет выбрать несколько вариан-

тов расположения торакопортов или областей для оперирования. В программе есть этап определения органов грудной клетки, создается полигональная сетка, сортируются точки вершин полигонов по слоям, выделяются очертания костных структур (рис. 6). Таким образом, создается 3D-модель органов грудной клетки.

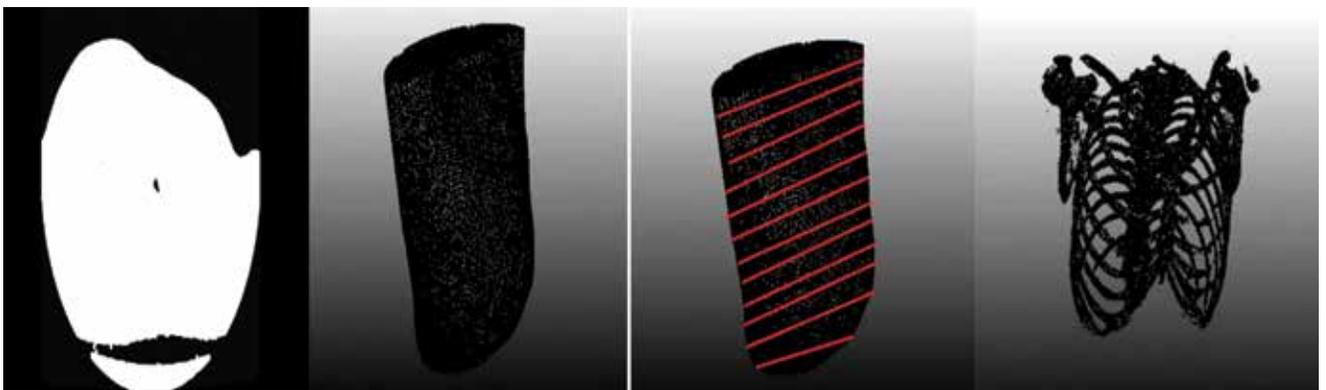
По внешнему контуру ведется поиск ближайшей точки к месту забора материала (рис. 7).



**Рис. 7.** Ограничение области поиска:  $O$  – точка забора материала,  $P$  – ближайшая точка к точке  $O$ ,  $\alpha$  и  $\beta$  – горизонтальный и вертикальный углы соответственно равны 120°

*Fig. 7. Search area limits:  $O$  is the point for the sample collection,  $P$  is the nearest point to the point  $O$ ,  $\alpha$  and  $\beta$  are horizontal and vertical angles of 120° respectively*

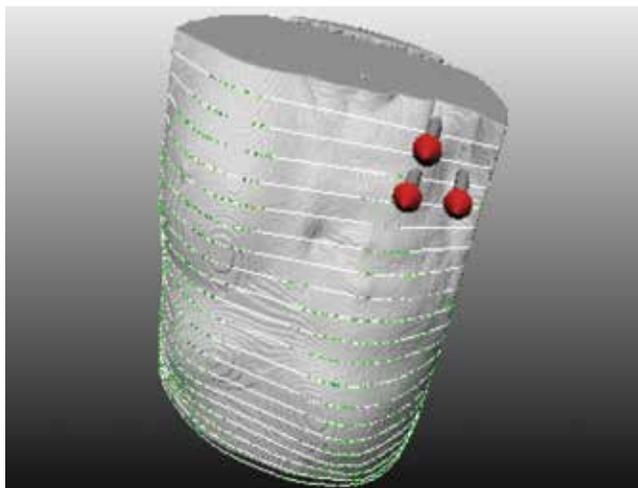
Ближайшая точка берется из тех соображений, что область оперативного вмешательства, обозначим ее как множество  $M_1$  ( $M_1 \in M$ ), где  $\in$  – принадлежность к множеству, должна быть максимально приближена к грудной клетке. Область поиска ограничивается горизонтальным углом  $\alpha$  (вокруг оси  $Z$ ) и вертикальным углом  $\beta$  (вокруг оси  $Y$ ), образуя-



**Рис. 6.** Подготовка данных

*Fig. 6. Data preparation*

щих прямоугольную область. С практической точки зрения оперативное вмешательство будет выполняться в более комфортных для хирурга условиях при значениях углов  $\alpha$  и  $\beta$  от  $60^\circ$  до  $120^\circ$ . Для реализации задачи был выбран угол  $120^\circ$ . Так как множество  $M$  в программной реализации представлено как равномерно распределенные точки, то для нахождения множества  $M_1$  достаточно найти индексы начальных и конечных слоев и углов. Вывод на экран показан на рис. 8.



**Рис. 8.** Результат работы программы

**Fig. 8.** The software output result

Реализован удобный пользовательский интерфейс, в котором, в отличие от ранее предложенных [1], количество пользовательских действий сокращено до минимума. Пользователю не нужно выделять области предположительного ввода торакопортов.

Пользовательские действия для получения результатов можно описать в 2 шагах: 1) загрузить изображения КТ в формате DICOM; 2) кликнуть мышью в области предполагаемого взятия образца ткани легкого.

При выделении врачом точки взятия образца легкого программа запускает алгоритм поиска оптимального расположения торакопортов. Программа работает на компьютере со следующими минимальными характеристиками: процессор от 2,0 ГГц и выше; оперативная память от 8 Гб; место на жестком диске – 100 Мб; операционная система Windows 7, 8, 10. Продолжительность работы программы составила в среднем 1,7 с. Быстрая скорость и интерактивность программы позволяют врачу выбрать наиболее оптимальный вариант расположения торакопортов.

Для определения эффективности и удобства работы программа протестирована в клинике. Добровольное информированное согласие на проведение биопсии легкого было получено от каждого из пациентов.

Для сравнения информативности ТББЛ с 3D-навигацией и традиционной ТББЛ было проведено исследование у 50 пациентов в двух группах.

Пациенты групп 1 и 2 сопоставимы по основной и сопутствующей патологии, среднему возрасту ( $40,7 \pm 10,5$  года) и гендерному составу.

Группа 1 – 20 пациентов с саркоидозом I и II стадий, у которых с помощью 3D-моделирования выстраивалась виртуальная навигационная карта для сопровождения ТББЛ.

Группа 2 – 30 пациентов с саркоидозом I и II стадий, которым ТББЛ проводилась по стандартной методике.

Информативность ТББЛ оценивали по результатам гистологического исследования биоптатов.

Тестирование разработанной программы позиционирования торакопортов проводилось у 30 пациентов двух групп, которым предполагалось выполнение биопсии легкого при торакоскопическом миниинвазивном вмешательстве по поводу ДПЛ разного генеза.

Основная группа (ОГ) – 10 пациентов, у которых использована наша программа для определения точек расположения торакопортов.

Контрольная группа (КГ) – 20 пациентов, у которых диагностическое хирургическое вмешательство проводилось по стандартной методике.

При сравнении результатов в ОГ и КГ учитывались такие показатели, как продолжительность оперативного вмешательства, величина кровопотери, частота гистологической верификации процесса в полученном биоптате легкого.

Дизайн исследования: открытое, проспективное, нерандомизированное, когортное.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ для Windows XP, Biostat 2009 Professional.

Для определения статистической значимости разницы между группами использовали: критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона с поправкой Йейтса, t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Для сравнения информативности традиционной ТББЛ и ТББЛ с 3D-навигацией у пациентов с ДПЛ проанализированы гистологические заключения, результаты представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, при использовании виртуальной навигации при ТББЛ биоптат легкого, при гистологическом исследовании которого был поставлен диагноз гранулематозного воспаления, получен у 18/20 пациентов. В группе 2 (при традиционной ТББЛ) информативность ТББЛ была статистически значимо ( $p < 0,01$ ) ниже у 16/30 (56,3%) пациентов.

Для сравнения результатов эмпирической и программной технологий определения позиций торакопортов на грудной клетке для миниинвазивных диагностических операций проанализированы данные 30 пациентов в ОГ и КГ и представлены в табл. 2.

**Таблица 1. Информативность традиционной ТББЛ и ТББЛ с 3D-навигацией у пациентов с ДПЛ****Table 1. The informational value of traditional TBLB and TBLB with 3D navigation in patients with disseminated pulmonary lesions**

Наличие диагностически значимых изменений в биоптате легкого	Число пациентов				Значимость различий, $\chi^2$
	ТББЛ с 3D-навигацией (группа 1, n = 20)		Традиционная ТББЛ (группа 2, n = 30)		
	абс.	%	абс.	%	
Да	18	90,0 ± 6,7	16	56,3 ± 9,1	$p < 0,01$
Нет	2	10,0 ± 6,7	14	46,7 ± 9,1	$p < 0,01$

**Таблица 2. Сравнение данных пациентов в группах с использованием программной технологии определения позиций торакопортов на грудной клетке и без нее****Table 2. Comparison of patient data in groups with the use of software for determining the position of thoracoports on the chest and without it**

Критерии	Основная группа. Программная технология+ (n = 10)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость различий
Верификация диагноза, абс. (%)	10 (100%)	20 (100%)	
Длительность оперативного вмешательства, мин	33,5 ± 2,8	39,75 ± 3,20	
Кровопотеря во время операции, мл	30,50 ± 15,71	27,75 ± 11,97	
Мнение автора относительно удобства расположения манипуляторов	Удобно – 9 Неудобно – 1	Удобно – 9 Неудобно – 11	$p < 0,05$ ( $\chi^2$ )

Морфологическая верификация процесса была получена у всех пациентов обеих групп. Объем кровопотери в обеих группах статистически значимо не различался. Длительность оперативного вмешательства в ОГ была статистически значимо меньше ( $p < 0,01$ ), чем у пациентов КГ, и составила  $33,5 \pm 2,8$  мин.

### Выводы

1. Разработанная технология навигационно-го 3D-моделирования органов грудной клетки позволяет улучшить выбор зоны для ТББЛ, статистически значимо повысив ее эффективность (с 56,3 до 90%) при диссеминированных и очагово-фокусных поражениях легких.

2. Разработанная технология навигационного 3D-моделирования органов грудной клетки позволяет хирургу определить наилучшее расположение торакопортов для оперативного доступа с учетом антропометрических характеристик пациента и расположения патологических изменений в легких при ДПЛ. Реализация технологии статистически значимо сокращает длительность оперативного вмешательства с 39,75 до 33,5 мин.

3. Программы работают со стандартным DICOM-пакетом, полученным в результате проведения МСКТ, не требовательны к оборудованию – устанавливаются на персональном компьютере. Отсутствует необходимость дополнительного обследования пациента. Результаты выводятся в графическом и текстовом виде. Создан удобный пользовательский интерфейс. Время расчета составляет в среднем 1,7 с.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Идиопатический легочный фиброз // Пульмонология. – 2015. Т. 25, № 5. – С. 600-609.
2. Амосов В. И. Лучевая диагностика редких интерстициальных заболеваний легких // Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса. – СПб., 2012. – С. 222-226.
3. Амосов В. И., Сперанская А. А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. – СПб., 2015. – С. 8-47.
4. Андреева А. Д., Маркина С. Э. Обзор программ для визуализации медицинских данных // Молодой ученый. – 2013. – № 3. – С. 512-516.
5. Ершова К. И., Терпигорев С. А., Кузмичев В. А., Мазурин В. С., Шабаров В. Л. Оценка эффективности различных методов биопсии легкого внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе // Альманах клинической медицины. – 2011. – № 25. – С. 41-47.
6. Зайцев Н. Н., Маркина С. Э., Филатова Е. А. Симулятор выбора места забора материала при проведении трансбронхиальной биопсии при диссеминированных поражениях легких [Электронный ресурс]// Международный студенческий научный вестник. 2014г. URL: <http://www.scienceforum.ru/2014/pdf/1657.pdf> (дата обращения: 12.12.2015 г.)

### REFERENCES

1. Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonologiya*, 2015, vol. 25, no. 5, pp. 600-609. (In Russ.)
2. Amosov V.I. *X-ray diagnosis of rare interstitial pulmonary diseases. Torakalnaya radiologiya: Sb. трудов kongressa.* [Thoracic radiology. Congress Abst. Book]. St. Petersburg, 2012, pp. 222-226. (In Russ.)
3. Amosov V.I., Speranskaya A.A. *Luchevaya diagnostika interstitsialnykh zabolevaniy legkikh.* [X-ray diagnosis of interstitial pulmonary diseases]. St. Petersburg, 2015, pp. 8-47.
4. Andreeva A.D., Markina S.E. Review of software of medical data visualization. *Molodoy Ucheny*, 2013, no. 3, pp. 512-516. (In Russ.)
5. Ershova K.I., Terpigorev S.A., Kuzmichev V.A., Mazurin V.S., Shabarov V.L. Evaluation of efficacy of various methods of lung and chest nodes biopsy in case of sarcoidosis. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2011, no. 25, pp. 41-47. (In Russ.)
6. Zaytsev N.N., Markina S.E., Filatova E.A. The simulation of the site for specimen collection when performing transbronchial biopsy in disseminated pulmonary lesions (Epub.). *Mezhdunarodny Studencheskiy Nauchny Vestnik*, 2014, Available: <http://www.scienceforum.ru/2014/pdf/1657.pdf> (Accessed: 12.12.2015) (In Russ.)

7. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – СПб.: Нордмедиздат, 2005. – С. 288-328.
8. Котляров П. М., Юдин А. Л., Георгиади С. Г. Дифференциальная рентгенодиагностика диффузных заболеваний легких. Часть 1. // Мед. визуализация. – 2003. – № 4. – С. 20-28.
9. Филатова Е. А., Репин Д. В., Савельев А. В., Скorneyakov С. Н., Черныяев Е. А., Гольдштейн С. Л., Маркина С. Э., Гайниyarov И. М. Патент на промышленный образец № 90058 от 16.09.14. Схема алгоритма подсчета объема измененной ткани при диссеминированном поражении легких (ДПЛ) с применением метода трехмерной реконструкции УНИИФ, УрФУ.
10. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы // РМЖ. – 2001. – № 21. – С. 940-945.
11. Austad A., Elle O. J., Røtnes J. S. Computer-aided planning of trocar placement and robot settings in robot-assisted surgery // International congress series. – Elsevier. – 2001. – Vol. 1230. – P. 1020-1026.
12. Azimian H., Patel R. V., Naish M. D., Kiaii B. A semi-infinite programming approach to preoperative planning of robotic cardiac surgery under geometric uncertainty // IEEE J. Biomed. Health Inform. – 2012. – Vol. 17. № 1. – P. 172-182.
13. Enquobahrie A., Shivaprabhu V., Aylward S., Finet J., Cleary K., Alterovitz R. Patient-specific port placement for laparoscopic surgery using atlas-based registration // Medical Imaging 2013: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling. – International Society for Optics and Photonics. 2013. – Vol. 8671. – P. 86711M.
14. Felix Ritter Visual Programming for Prototyping // IEEE Visualization 2007.
15. Interstitial Lung Diseases / European Respiratory Society Monograph, Vol. 46. 2009 (DOI: 10.1183/1025448x.ERM4609).
16. Koontz C. H., Joyner L. R., Nelson R. A. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis // Ann. Intern. Med. – 1976. – Vol. 85. – P. 64-66.
17. Spagnolo P., Tonelli R., Cocconcelli E., Stefani A., Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic pitfalls and therapeutic challenges // Multidisciplinary Respir. Med. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 42.
18. Torres L. G., Azimian H., Enquobahrie A. A user-friendly automated port placement planning system for laparoscopic robotic surgery // Medical Imaging 2014: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling // Intern. Soc. Optics Photonics. – 2014. – Vol. 9036. – P. 903613.
7. *Interstitsialnye zabolevaniya lyogkikh. Rukovodstvo dlya vrachey.* [Interstitial pulmonary diseases. Doctors' guidelines]. M.M. Ilkovich, A.N. Kokosov, eds. St. Petersburg, Nordmedizdat Publ., 2005, pp. 288-328.
8. Kotlyarov P.M., Yudin A.L., Georgiadi S.G. Differential X-ray diagnostics of diffuse pulmonary diseases. Part 1. *Med. Vizualizatsiya*, 2003, no. 4, pp. 20-28. (In Russ.)
9. Filatova E.A., Repin D.V., Saveliev A.V., Skornyakov S.N., Chernyaev E.A., Goldshteyn S.L., Markina S.E., Gayniyarov I.M. *RF Patent no. 90058 as of 16.09.14. Skhema algoritma podscheta ob'ema izmenennoy tkani pri disseminirovannom porazhenii legkikh (DPL) s primeneniem metoda trekhmernoy rekonstruktsii, UNIF, UrFU.* [The scheme of the algorithm for calculating the volume of pathologic tissue in disseminated lung lesions (DPL) using the method of three-dimensional reconstruction, UNIF, UrFU].
10. Shmelev E.I. Differential diagnostics of disseminated pulmonary diseases of nonneoplastic nature. *RMJ*, 2001, no. 21, pp. 940-945. (In Russ.)
11. Austad A., Elle O.J., Røtnes J.S. Computer-aided planning of trocar placement and robot settings in robot-assisted surgery. *International congress series. Elsevier Publ.*, 2001, vol. 1230, pp. 1020-1026.
12. Azimian H., Patel R.V., Naish M.D., Kiaii B. A semi-infinite programming approach to preoperative planning of robotic cardiac surgery under geometric uncertainty. *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, 2012, vol. 17, no. 1, pp. 172-182.
13. Enquobahrie A., Shivaprabhu V., Aylward S., Finet J., Cleary K., Alterovitz R. Patient-specific port placement for laparoscopic surgery using atlas-based registration. *Medical Imaging 2013: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling. International Society for Optics and Photonics*, 2013, vol. 8671, pp. 86711M.
14. Felix Ritter Visual Programming for Prototyping. *IEEE Visualization 2007.*
15. Interstitial Lung Diseases. *European Respiratory Society Monograph*, vol. 46, 2009, doi: 10.1183/1025448x.ERM4609.
16. Koontz C.H., Joyner L.R., Nelson R.A. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.*, 1976, vol. 85, pp. 64-66.
17. Spagnolo P., Tonelli R., Cocconcelli E., Stefani A., Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic pitfalls and therapeutic challenges. *Multidisciplinary Respir. Med.*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 42.
18. Torres L.G., Azimian H., Enquobahrie A. A user-friendly automated port placement planning system for laparoscopic robotic surgery. *Medical Imaging 2014: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling. Intern. Soc. Optics Photonics*, 2014, vol. 9036, pp. 903613.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22 Парксъезда, д. 50.

**Филатова Елена Анатольевна**

врач-фтизиатр, отделение дифференциальной диагностики туберкулеза.  
E-mail: elena.filatova2009@yandex.ru  
Тел.: 8 (343) 333-44-31.

**Скorneyakov Сергей Николаевич**

доктор медицинских наук, руководитель научно-клинического отдела.  
Тел.: 8 (343) 333-44-62.  
E-mail: sns@urnif.ru

**Медвинский Игорь Давыдович**

доктор медицинских наук, руководитель международного отдела.  
Тел.: 8 (343) 333-44-45.  
E-mail: medvinsky-id@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, 50, XXII Parts "ezda St., Yekaterinburg, 620039.

**Elena A. Filatova**

Phthisiologist of Tuberculosis Differential Diagnostics Department.  
Email: elena.filatova2009@yandex.ru  
Phone: +7 (343) 333-44-31.

**Sergey N. Skorneyakov**

Doctor of Medical Sciences, Head of Research and Clinical Department.  
Phone: +7 (343) 333-44-62.  
Email: sns@urnif.ru

**Igor D. Medvinskiy**

Doctor of Medical Sciences, Head of International Department.  
Phone: +7 (343) 333-44-45.  
Email: medvinsky-id@mail.ru

**Баженов Александр Викторович**

кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник, врач торакальный хирург.  
E-mail: Ai0803@mail.ru  
Тел.: 8 (343) 333-44-38.

Уральский федеральный университет,  
Институт фундаментального образования,  
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19.

**Шибяев Вячеслав Алексеевич**

электроник 1-й категории.  
Тел.: 8 (343) 375-95-82.  
E-mail: slavikshib@gmail.com

**Хлебников Николай Александрович**

кандидат химических наук, директор ИнФО.  
Тел.: 8 (343) 375-95-82.  
E-mail: khlebnikov@urfu.ru

**Aleksandr V. Bazhenov**

Candidate of Medical Sciences,  
Senior Researcher, Thoracic Surgeon.  
Email: Ai0803@mail.ru  
Phone: +7 (343) 333-44-38.

Ural Federal University,  
Fundamental Education Institute,  
19, Mira St., Yekaterinburg, 620002.

**Vyacheslav A. Shibaev**

Electronics Engineer, 1st Category.  
Phone: +7 (343) 375-95-82.  
Email: slavikshib@gmail.com

**Nikolay A. Khlebnikov**

Candidate of Chemical Sciences, Director of InFO.  
Phone: +7 (343) 375-95-82.  
Email: khlebnikov@urfu.ru

Поступила 15.12.2018

Submitted as of 15.12.2018



# ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА БЕДАКВИЛИН В СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ У БОЛЬНОЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Н. Д. ПИРОГОВА<sup>1</sup>, С. Н. ЛЕШОК<sup>1</sup>, Л. В. ЩИПУНОВА<sup>1</sup>, Н. Г. БЕЛОБОРОДОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Тюмень, РФ

<sup>2</sup>ФГОУ ВО «ТюмГМУ», г. Тюмень, РФ

Представлено наблюдение эффективного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью у пациентки с ВИЧ-инфекцией. В схеме химиотерапии использованы 5 противотуберкулезных препаратов, в их числе бедаквилин, и 3 антиретровирусных (АРВ) лекарственных средства. Совместное применение бедаквилина и АРВ-терапии не привело к нежелательным реакциям.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, бедаквилин, ВИЧ-инфекция

**Для цитирования:** Пирогова Н. Д., Лешок С. Н., Щипунова Л. В., Белобородова Н. Г. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 53-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>

## USE OF BEDAQUILINE IN THE CHEMOTHERAPY REGIMEN FOR MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE HIV POSITIVE PATIENT

N. D. PIROGOVA<sup>1</sup>, S. N. LESHOK<sup>1</sup>, L. V. SCHIPUNOVA<sup>1</sup>, N. G. BELOBORODOVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical TB Dispensary, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

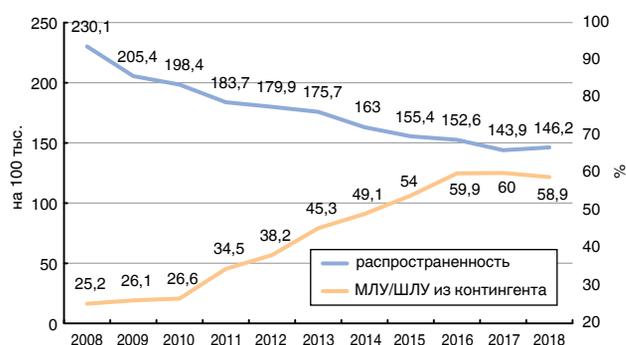
The article describes a clinical case of the effective treatment of multiple drug resistant respiratory tuberculosis in the HIV positive patient. The chemotherapy regimen consisted of 5 anti-tuberculosis drugs, including bedaquiline, and 3 antiretroviral (ARV) drugs. The combined use of bedaquiline and ARV therapy did not result in any adverse reactions.

**Key words:** tuberculosis, multiple drug resistance, chemotherapy, bedaquiline, HIV infection

**For citations:** Pirogova N.D., Leshok S.N., Schipunova L.V., Beloborodova N.G. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 53-58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>

В Российской Федерации, по данным официальной статистики, наблюдается дальнейшее снижение заболеваемости туберкулезом с 48,3 на 100 тыс. населения в 2017 г. до 44,4 в 2018 г., а также смертности от туберкулеза с 6,5 на 100 тыс. населения в 2017 г. до 5,8 в 2018 г. [4]. Подобная динамика основных эпидемиологических показателей регистрируется и в Тюменской области: заболеваемость составила на 100 тыс. населения 71,9 в 2017 г. и 68,5 – в 2018 г.; смертность – 8,7 в 2017 г. и 6,9 – в 2018 г. При этом доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в Тюменской области неуклонно увеличивается (рис. 1) и составила 58,9% в 2018 г., при 25,2% – в 2008 г. Рост доли больных с МЛУ-ТБ свидетельствует не только о повышении эффективности лабораторных технологий по выявлению возбудителя и определению его лекарственной устойчивости, но и о формировании «резервуара инфекции» с МЛУ возбудителя из-за наличия больных, прерывавших курс химиотерапии или имевших неэффективность таких курсов.

В 2013 г. в РФ зарегистрирован препарат бедаквилин, который показал высокую эффективность



**Рис. 1.** Динамика за 2008-2018 гг. частоты МЛУ/ШЛУ-ТБ среди лиц, состоящих на учете с бактериовыделением в ПТУ (форма № 33), г. Тюмень

**Fig. 1.** Changes for 2008-2018 in M/XDR-TB frequency among persons registered with a positive result of sputum test in TB services (Form No. 33), Tyumen

при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя [3, 6, 8]. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических ре-

комендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», «бедаквилин применяется в течение 6 месяцев (по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности возбудителя только к двум и менее противотуберкулезным препаратам; бедаквилин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного применения)». В то же время применение бедаквилина при туберкулезе легких с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией связано с определенными трудностями из-за возможного взаимодействия бедаквилина и антиретровирусных препаратов [2]. За последние годы появились такие сообщения [1, 9]. Так, Г. С. Баласанянц и др. [1] на примере 14 больных показали высокую эффективность противотуберкулезной схемы с включением бедаквилина (83,3%) и ее безопасность у пациентов этой категории.

На базе Тюменского областного противотуберкулезного диспансера применение препарата бедаквилин осуществляется с 2014 г.

Представляем клинический случай комплексного лечения ВИЧ-позитивного пациента с впервые выявленным туберкулезом легких МБТ(+) с ШЛУ. Назначение бедаквилина проводилось согласно действующим нормативным документам и инструкции по применению медицинского препарата [2, 5, 7].

Пациентка Б. (37 лет) поступила в стационар 20.11.2018 г. с жалобами на общую слабость, периодическое повышение температуры до фебрильных цифр. Диагноз основной «ВИЧ-инфекция (В20.7.) 4В стадия вторичных заболеваний, прогрессирующее. Антиретровирусную терапию (АРВТ) не принимала. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) в фазе инфильтрации. МБТ(+). ЛУ (R)».

Сопутствующий диагноз «анемия легкой степени. Волосистая лейкоплакия языка. Кандидоз ротовой полости. Полинейропатия верхних и нижних конечностей (ВИЧ-ассоциированная), легкий нижний парапарез. Атаксический синдром. Энцефалопатия смешанного генеза (ВИЧ-ассоциированная). Дрожательный гиперкинез верхних конечностей. Хронический поверхностный гастрит, субкомпенсация. Двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 0-I степени интенсивности воспаления. Остеохондроз позвоночника вне обострения».

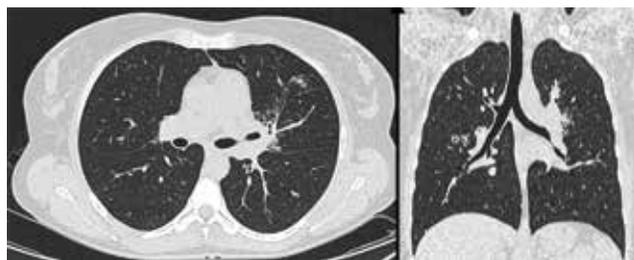
Пациентка не курит, употребление алкоголя, наркотических и психотропных веществ отрицает. Травм, гемотрансфузий не было, беременностей – 5, роды – 1, медицинские аборт – 4, других операций не было. Аллергический анамнез не отягощен. Ра-

ботает экономистом, проживает в благоустроенной квартире с мужем и ребенком, члены семьи обследованы, здоровы.

Из анамнеза известно, что ВИЧ-инфекция диагностирована в 2001 г., с тех пор состоит на учете в ЦПБС, АРВТ не принимала. Последняя флюорография органов грудной клетки (ОГК) от 13.10.2018 г. – патологии не выявлено.

В августе 2018 г. появились насморк и периодические подъемы температуры до субфебрильных цифр. Лечилась самостоятельно, симптоматически. Состояние улучшилось, но в октябре 2018 г. возобновились периодические подъемы температуры, появился кашель. За медицинской помощью не обращалась. С 26.10.2018 г. резкое ухудшение самочувствия, подъем температуры до 38,8°C, выраженная слабость. В поликлинике по месту жительства 29.10.2018 г. проведена рентгенография ОГК, выявленные изменения расценены как полисегментарная пневмония. Госпитализирована в стационар общей лечебной сети, где находилась с 08.11.2018 по 15.11.2018 г., получала неспецифическую антибактериальную, противогрибковую и противовоспалительную терапию. В мокроте методом бактериоскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии. Направлена на обследование в ОПТД. Проведена компьютерная томография (КТ) ОГК 16.11.2018 г.: слева в С<sub>3</sub> имеется фокус инфильтрации с просветами бронхов, вокруг множественные мелкие очаги малой и средней интенсивности, в С<sub>6</sub> левого легкого имеются крупные и средних размеров очаги с мелкими полостями распада 4 мм, а также локальное уплотнение костальной плевры, в С<sub>6</sub> справа подплевральное имеются два инфильтрата с полостями распада до 8 мм в диаметре, вокруг множественные мелкие очаги, ниже локальное уплотнение костальной плевры. Лимфатические узлы средостения увеличены до 15-18 мм, больше слева. Заключение: КТ-признаки инфильтративного туберкулеза С<sub>3</sub>, С<sub>6</sub> левого и С<sub>6</sub> правого легкого в фазе распада и обсеменения. Медиастинальная лимфоаденопатия (рис. 2).

В мокроте методом Gene Xpert от 16.11.2018 г. обнаружены ДНК МБТ и гены лекарственной устойчивости к рифампицину (R). Проведена



**Рис. 2.** КТ ОГК от 16.11.2018 г. пациентки Б. (описание в тексте)

**Fig. 2.** Chest computed tomography of Patient B. as of 16.11.2018 (described in the text)

ФБС 19.11.2018 г.: двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 0-I степени интенсивности воспаления. Представлена на централизованную врачебно-консультативную комиссию (ЦВКК) 20.11.2018 г. Диагноз «диссеминированный туберкулез легких, в фазе инфильтрации и распада. Туберкулез ВГЛУ. МБТ(+), IA ГДУ. ЛУ к R».

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, адекватно. Положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые розового цвета, умеренной влажности, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Индекс массы тела – 22,1. Периферические лимфатические узлы интактны. Костно-мышечная система без видимой патологии. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет. ЧДД – 17 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС – 84 уд/мин. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Область почек визуально не изменена. Синдром поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Стул, мочеиспускание в норме.

Перед началом лечения проведены обследования, также получено информированное согласие пациентки на длительное контролируемое лечение препаратами 2-го ряда.

Лабораторные данные перед началом лечения:

- Общий анализ крови от 21.11.2018 г.: эритроциты –  $3,71 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин – 109 г/л; лейкоциты –  $14,3 \times 10^9/л$ ; эозинофилы – 1; палочкоядерные – 9; сегментоядерные – 76; лимфоциты – 10; моноциты – 3; тромбоциты –  $144 \times 10^9/л$ ; СОЭ – 38 мм/ч.

- Общий анализ мочи от 21.11.2018 г.: без патологии.

- Биохимия крови от 21.11.2018 г.: билирубин общий – 5,4 мкм/л; АСТ – 37 ед/л; АЛТ – 50 ед/л; холестерин – 3,39 ммол/л.

- Вирусная нагрузка (ВИЧ) –  $2,60 \times 10^5$  копий/мл (30.11.2018 г.); CD4 – 2 клетки (29.11.2018 г.).

RW отрицательна (21.11.2018 г.), антитела к HCV не обнаружены (29.11.2018 г.), HbsAg не обнаружен (04.12.2018 г.).

- Группа крови от 22.11.2018 г. В(III) Rh(+) пол.
- ЭКГ от 21.11.2018 г.: ритм синусовый 77 в минуту. QT – 0,41 м/с.

- Спирография от 21.11.2018 г.: нарушений функции внешнего дыхания нет. Осмотр окулистом 22.11.2018 г. – патологии не выявлено. Осмотр отоларингологом 22.11.2018 г. – патологии не выявлено.

Заключение инфекциониста 04.12.2018 г.: B20.7. 4B стадия вторичных заболеваний, прогрессирование на фоне отсутствия АРВТ. Кандидоз полости рта. Волосистая лейкоплакия языка. Анемия легкой степени. Назначена АРВТ (в сутки тенофовир – 0,3 г, амивирен – 0,3 г, симанод – 0,2 г  $\times$  2 раза).

В процессе лечения проводились ежедневные осмотры лечащим врачом, ежемесячные анализы крови (ОАК, ОАМ, билирубин, АСТ/АЛТ, креатинин, мочевая кислота,  $K^+$ ), ЭКГ, осмотры отоларингологом.

Пациентке с учетом данных о лекарственной устойчивости возбудителя назначена противотуберкулезная терапия: капреомицин (Cm) – 1,0 г; пипразинамид (Z) – 1,5 г; левофлоксацин (Lfx) – 1,0 г; протионамид (Pt) – 0,75 г; циклосерин (Cs) – 0,75 г. Bq по схеме (14 дней 0,4 г ежедневно, далее по 0,2 г через день).

На фоне лечения через месяц отмечена негативация мокроты методами микроскопии и посева на плотные питательные среды (табл. 1). В январе 2019 г. подтверждены данные о МЛУ МБТ культуральным методом.

Учитывая распространенность процесса (диссеминированный процесс в легких и медиастинальная лимфоаденопатия), ЦВКК от 05.04.2019 г. назначен 2-й курс бедаквилина.

**Таблица 1. Мониторинг мокроты на МБТ**

**Table 1. Sputum monitoring for Mtb**

Дата забора мокроты	Методы и результат				Наличие лекарственной устойчивости
	МСК	Посев на ППС	ПЦР	Вастек	
16.11.2018			ДНК МБТ		R
22.11.2018	26.11.2018: (Отр.)	04.02.2019: (Отр.)			
23.11.2018	27.11.2018: (Отр.)	11.01.2019: (МБТ 2+)			H(R), R(R), S(R), E(R), Of(R), Pas(S), Ea(S), K(S), Cap(S), Cs(S) от 11 января 2019 г.
03.01.2019	05.01.2019: (Отр.)	11.03.2019: (Отр.)			
04.01.2019	06.01.2019: (Отр.)	11.03.2019: (Отр.)			
14.01.2019	16.01.2019: (Отр.)	01.04.2019: (Отр.)			
16.01.2019	18.01.2019: (Отр.)	01.04.2019: (Отр.)			
17.01.2019	21.01.2019: (Отр.)	01.04.2019: (Отр.)			
21.01.2019	23.01.2019: (Отр.)	08.04.2019: (Отр.)		11.03.2019: роста нет	
12.02.2019 и позже	14.02.2019: (Отр.)	29.04.2019: (Отр.)			

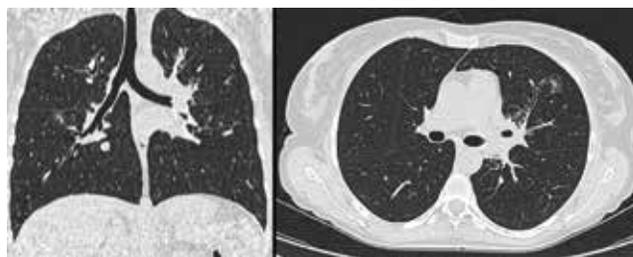
*Примечание:* ППС – плотные питательные среды

В процессе контролируемой химиотерапии купированы симптомы интоксикации, нормализовалась температура, улучшились лабораторные показатели (табл. 2).

Динамика КТ-картины (10.01.2019 г.) (рис. 3) – слева в S<sub>3-4-5</sub> рубцевание полостей распада.

При КТ ОГК (18.03.2019 и 28.05.2019 г.) дальнейшая положительная динамика – частичное рассасывание инфильтрации и очагов в обоих легких.

Ежемесячно проводился контроль ЭКГ с обязательным измерением интервала QT (табл. 3), а так-



**Рис. 3.** КТ ОГК пациентки Б от 10.01.2019 г. (описание в тексте)

**Fig. 3.** Chest computed tomography of Patient B. as of 10.01.2019 (described in the text)

**Таблица 2. Мониторинг гемограммы на фоне схемы противотуберкулезной химиотерапии, включающей бедаквилин, и АРВТ**

**Table 2.** Hemogram monitoring against the background of anti-tuberculosis chemotherapy regimen with bedaquiline and ART

Показатель	Исходно (21.11.2018 г.)	В процессе лечения (13.03.2019 г.)	После лечения (22.07.2019 г.)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,71	3,49	3,76
НГВ, г/л	109	119	125
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	14,3	6,1	6,1
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	144	312	289
СОЭ, мм/ч	38	47	39
Общий билирубин, мкм/л	5,4	21,7	5,4
АСТ, ед/л	37	23	25
АЛТ, ед/л	50	12	7
Креатинин, мкм/л	80	69	66
Мочевая кислота, мкм/л	635	468	325
К <sup>+</sup> , ммоль/л	2,70	3,24	3,54

**Таблица 3. Мониторинг ЭКГ на фоне схемы химиотерапии, включающей бедаквилин, и АРВТ**

**Table 3.** ECG monitoring against the background of anti-tuberculosis chemotherapy regimen with bedaquiline and ART

Дата	Ритм, ЧСС	QT, м/с	Дополнительные данные
16.01.2019	Ритм синусовый 85 в 1 мин	0,40	
13.02.2019	Ритм синусовый 68 в 1 мин	0,42	
12.03.2019	Ритм синусовый, аритмия 65-75 в 1 мин	0,38	
10.04.2019	Ритм синусовый 83 в 1 мин	0,38	Преходящая блокада правой ножки пучка Гиса. Неспецифические нарушения процессов реполяризации желудочков
19.04.2019	Ритм синусовый 70 в 1 мин	0,40	
16.05.2019	Ритм синусовый 81 в 1 мин	0,40	Неспецифические нарушения процессов реполяризации в миокарде
20.05.2019	Ритм синусовый 68 в 1 мин	0,39	
25.06.2019	Ритм синусовый 67 в 1 мин	0,38	

же осмотры узкими специалистами для выявления нежелательных реакций (НР) на лекарственные препараты.

Лор-патологии, изменений со стороны зрения на фоне лечения не выявлено.

Фиброгастродуоденоскопия 19.02.2019 г. Хронический поверхностный гастрит.

Фибробронхоскопия 15.02.2019 г. Двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 0-I степени интенсивности воспаления.

Осмотр инфекционистом 25.03.2019 г. В20.7.4В стадия вторичных заболеваний, прогрессирующее на фоне АРВТ. Кандидоз полости рта. Воло-

систая лейкоплакия языка. Анемия легкой степени. Назначена АРВТ.

Иммунограмма от 24.01.2019 г. CD4 – 48 клеток; вирусная нагрузка от 25.01.2019 г.  $3,47 \times 10^3$  копий/мл.

Иммунограмма от 19.03.2019 г. CD4 – 61 клетка; вирусная нагрузка от 20.03.2019 г. – менее 500 копий/мл.

Через месяц от начала терапии (27.12.2018 г.) неврологом установлен диагноз «полинейропатия верхних и нижних конечностей ВИЧ-ассоциированная. Цервикотораколумбалгия, умеренный болевой синдром».

15.01.2019 г. Полинейропатия верхних и нижних конечностей ВИЧ-ассоциированная. Атаксический синдром. Энцефалопатия смешанного генеза. Торакотомбалгия, умеренный болевой синдром.

04.02.2019 г. Появился легкий нижний парез. Атаксический синдром сохраняется. Энцефалопатия смешанного генеза в стадии компенсации. Остеохондроз позвоночника вне обострения.

В процессе стационарного этапа лечения НР на прием лекарственных препаратов (химиотерапия туберкулеза и АРВТ) не отмечено.

Диагноз при выписке:

- основной: «В20, 4Б стадия вторичных заболеваний, прогрессирование на фоне АРВТ. Диссеминированный туберкулез легких в фазе рубцевания. ТВГЛУ в фазе рассасывания. МБТ(+). преШЛУ (Н R S E Ofx)»;

- сопутствующий: «кандидоз ротовой полости, ремиссия. Полинейропатия верхних и нижних конечностей ВИЧ-ассоциированная, легкий нижний парез, компенсация. Атаксический синдром. Энцефалопатия смешанного генеза, компенсация.

Остеохондроз позвоночника вне обострения. Хронический поверхностный гастрит, компенсация. Двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 0-I степени интенсивности воспаления. Волокнистая лейкоплакия языка».

Пациентка выписана на амбулаторный этап лечения в фазе продолжения контролируемой химиотерапии. Учитывая лекарственную устойчивость к фторхинолонам, рекомендовано включить в режим бедаквилин, пипразинамид, циклосерин, этамбутол и левофлоксацин. Рекомендована длительность фазы продолжения химиотерапии туберкулеза 310 суточных доз.

### Заключение

Схема противотуберкулезной терапии с включением бедаквилина позволила в кратчайшие сроки добиться негитивации мокроты и рубцевания полостей распада у пациентки с распространенным туберкулезом легких с МЛУ, развившемся на фоне ВИЧ-инфекции. Совместное применение бедаквилина и АРВТ не привело к НР.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баласаниянц Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 9. – С. 49-54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Изменение № 3. – ЛП-002281, 30.08.2016. // [Электронный ресурс] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0b3a9860-f3e5-4312-8776-adf8a9014499&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0b3a9860-f3e5-4312-8776-adf8a9014499&t=) (Дата доступа 21.08.2019).
3. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 29-35.
4. Нечаева О. Б. Основные показатели по туберкулезу по Российской Федерации (за 2016 год предварительные) [Электронный ресурс] <http://mednet.ru/ru/novosti/1958-1503-2017-czniiioiz-publikuet-predvaritelnye-dannye-po-tuberkulezu-za-2016-god>. (Дата доступа: 02.09.2019).
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014.
6. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Изд-во "Триада"», 2015. – 72 с.
8. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – № 49: 1700387 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>].
9. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 979-985.

### REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 9, pp. 49-54. Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54> (In Russ.)
2. Use guidelines for Sirturo®. Change no. 3. ЛП-002281, 30.08.2016. Available: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0b3a9860-f3e5-4312-8776-adf8a9014499&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0b3a9860-f3e5-4312-8776-adf8a9014499&t=) (Accessed 21.08.2019). (In Russ.)
3. Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii (za 2016 god predvaritelnye)*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation (preliminary for 2016)]. Available: <http://mednet.ru/ru/novosti/1958-1503-2017-czniiioiz-publikuet-predvaritelnye-dannye-po-tuberkulezu-za-2016-god>. (Accessed: 02.09.2019).
5. Edict no. 951 by RF MoH as of 12.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, 2014. (In Russ.)
6. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
7. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, ООО Izd-vo Triada Publ., 2015, 72 p.
8. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir. J.*, 2017, no. 49, 1700387 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>].
9. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, pp. 979-985.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер»,  
625000, г. Тюмень, ул. Курортная, д. 2А.

**Пирогова Наталья Давыдовна**

главный внештатный специалист Департамента  
здравоохранения Тюменской области по фтизиатрии,  
главный врач.

Тел.: 8 (3452) 43-35-89.

E-mail: opd@med-to.ru

**Лешок Светлана Николаевна**

заведующая отделением для больных туберкулезом  
с множественной лекарственной устойчивостью  
возбудителя № 1, врач-фтизиатр.

Тел.: 8 (3452) 43-12-68.

E-mail: leshokswet@yandex.ru

**Щитунова Лилия Вячеславовна**

врач-фтизиатр отделения для больных туберкулезом  
с множественной лекарственной устойчивостью  
возбудителя № 1.

Тел.: 8 (3452) 43-12-68.

E-mail: chmutinaiv@72to.ru

**Белобородова Нелли Григорьевна**

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.

Тел.: 8 (3452) 43-35-89.

E-mail: nelli.beloborodova@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Regional Clinical TB Dispensary,  
2a, Kurortnaya St., Tyumen, 625000.

**Natalya D. Pirogova**

Chief TB Expert  
of Tyumen Regional Health Department,  
Head Physician.

Phone: +7 (3452) 43-35-89.

Email: opd@med-to.ru

**Svetlana N. Leshok**

Head of Multiple Drug Resistant  
Tuberculosis Department no. 1,  
Phthiologist.

Phone: +7 (3452) 43-12-68.

Email: leshokswet@yandex.ru

**Lilya V. Schipunova**

Phthiologist of Multiple  
Drug Resistant Tuberculosis  
Department no. 1.

Phone: +7 (3452) 43-12-68.

Email: chmutinaiv@72to.ru

**Nelly G. Beloborodova**

Candidate of Medical Sciences, Phthiologist.

Phone: +7 (3452) 43-35-89.

Email: nelli.beloborodova@mail.ru

Поступила 14.09.2019

Submitted as of 14.09.2019



## НЕФРОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, З. А. ЗАНГИЕВА

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

В обзоре представлен анализ данных литературы о частоте нежелательных реакций со стороны почек при химиотерапии больных туберкулезом. Рассмотрены наиболее значимые патофизиологические механизмы развития лекарственной нефротоксичности. Показаны особенности нефротоксического действия аминогликозидов, капреомицина, рифампицина, пиразинамида, фторхинолонов, линезолида. Сделано заключение о необходимости регулярного клинико-лабораторного мониторинга функции почек для своевременного выявления нефротоксических реакций.

*Ключевые слова:* нежелательные побочные реакции, нефротоксичность, противотуберкулезные препараты

**Для цитирования:** Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Зангиева З. А. Нефротоксические свойства противотуберкулезных препаратов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 59-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-59-65>

### NEPHROTOXIC CHARACTERISTICS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA, Z. A. ZANGIEVA

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

The review analyzes publications devoted to the frequency of renal adverse reactions during tuberculosis chemotherapy. The most significant pathophysiological mechanisms causing development of drug-induced nephrotoxicity are presented. The article describes the specific features of nephrotoxic effect of aminoglycosides, capreomycin, rifampicin, pyrazinamide, fluoroquinolones, and linezolid. The authors concluded that it was necessary to perform clinical and laboratory monitoring of kidney function for the timely detection of nephrotoxic reactions.

*Key words:* adverse events, nephrotoxicity, anti-tuberculosis drugs

**For citations:** Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Zangieva Z.A. Nephrotoxic characteristics of anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 59-65. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-59-65>

Проблема повреждения почек на фоне длительной лекарственной терапии является актуальной и важной для оценки прогноза жизни пациентов. Изучению лекарственного поражения почек во фтизиатрии не уделяется достаточно внимания, может быть потому, что часто малые проявления медикаментозной нефропатии могут быть завуалированы более выраженными проявлениями лекарственной непереносимости [8]. В спектре нежелательных реакций (НР) при химиотерапии (ХТ) больных туберкулезом частота нефротоксических реакций варьирует от 5 до 16% [6, 14, 15]. Между тем для развития медикаментозной нефротоксичности у больных туберкулезом имеются все предпосылки: наличие тяжелого инфекционного заболевания с интоксикационным синдромом и полиорганным поражением внутренних органов, длительный прием большого количества (5-6 и более) противотуберкулезных препаратов (ПТП), наличие сопутствующей патологии (хронические заболевания почек, диабет, гепатиты) [43].

Почки играют важную роль в метаболизме лекарственных средств (ЛС) в организме. Значительная часть ЛС выводится через почки, и нередко их концентрации в моче и почечных структурах выше, чем в плазме крови. Большая часть ЛС выводится посредством клубочковой фильтрации, канальцевой секреции, экскреции и реабсорбции, при участии

сложных трансферных ферментных систем. Наряду с печенью, почки участвуют в окислении, восстановлении, расщеплении и связывании ЛС. Важна роль почек в поддержании водно-электролитного гомеостаза в организме, что отражается на активности и токсичности ЛС. При изменениях величины диуреза, относительной плотности и pH мочи концентрации ЛС могут значительно повышаться [10]. Повышенная концентрация, измененный химический состав и физические свойства ЛС и их метаболитов могут приводить к разнообразным и различным по степени поражениям почечных структур и возникновению патологических состояний.

Среди наиболее распространенных патофизиологических механизмов, посредством которых проявляется лекарственная нефротоксичность, следует упомянуть нарушения гемодинамики в клубочках, токсическое влияние на эпителий канальцев, воспаление, дисметаболические нарушения, рабдомиолиз и тромботическую микроангиопатию. Для того чтобы распознать и предотвратить ятрогенную почечную недостаточность, важно знать механизмы повреждающего действия на почки препаратов [39]. Повреждение почек может возникать в результате прямого токсического действия препаратов и их метаболитов, может быть вторичным по отношению к нефротуберкулезу [47, 48] или развиваться вследствие иммунологических процессов по типу гипер-

чувствительности замедленного типа с участием Т-лимфоцитов [23]. Клетки почечных канальцев, особенно проксимальных, чувствительны к токсическому воздействию ЛС, поскольку, будучи задействованными в процессах реабсорбции фильтрата клубочков и концентрации мочи, данные структуры контактируют с циркулирующими токсинами в высоких концентрациях. Токсические эффекты ЛС на эпителий клубочков обусловлены нарушением функции митохондрий, транспорта через стенку канальцев, повышением оксидативного стресса и образованием свободных радикалов.

Прямое токсическое воздействие на почки оказывают аминогликозиды, амфотерицин, сульфаниламиды, цефалоспорины первого поколения, особенно в сочетании с диуретиками [39].

При проведении терапии с использованием антибиотиков из группы аминогликозидов поражение почек возникает у 8-26% больных. Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции ферментных систем ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ-азы}$ , простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов) [11]. Повреждающим почки действием обладают аминогликозидные антибиотики всех поколений. О нефротоксических проявлениях при лечении стрептомицином были сообщения уже в первые годы его применения. Поражения почек обнаруживали у 20% пациентов, леченных стрептомицином. Особенно тяжелые нефротоксические проявления наблюдали у больных с предшествовавшими заболеваниями почек. Механизм нефротоксического действия стрептомицина связывают с непосредственным действием на ряд энзимных систем в канальцевых клетках. В опытах на лабораторных животных установлено достоверное повышение величин лейцинаминопептидазы, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы, а также количества слущенных канальцевых клеток в моче, которые являются показателями нарушения канальцевой деятельности. Патоморфологически у подопытных животных были обнаружены множественные некрозы клеток проксимального извитого мочевого канальца, изменения в ядрах, а нередко и фрагментация базальной мембраны. Подобные изменения выявлены и у людей в материалах пункционной биопсии [10].

Нефротоксичность аминогликозидов возрастает с увеличением количества свободных аминогрупп (6 – у высокотоксичного неомидина, 5 – у гентамицина, канамицина, 2 – у малотоксичного нетилмицина) [3]. В клинических исследованиях было показано, что частота развития нефротоксических явлений при применении нетилмицина составляет 2,8%, амикацина – 8,5%, гентамицина – 11,1% и тобрамицина – 11,5% [5]. Нефротоксичность канамицина и амикацина проявляется в виде микрогематурии, микроальбуминемии, снижения скорости клубочковой фильтрации, концентрационной

способности почек. В ряде случаев может быть тубулярный некроз с развитием острого почечного повреждения (ОПП) [11].

Риск нефротоксичности, связанной с аминогликозидами, повышается с увеличением концентрации препарата [20], при сочетании терапии с тиазидовыми или петлевыми диуретиками, нестероидными противовоспалительными средствами и зависит от возраста пациента. Нефротоксические реакции сравнительно чаще встречаются и протекают тяжелее у детей по причине еще неполного развития органа [4], а среди пациентов пожилого возраста частота медикаментозной нефротоксичности достигает 66% [10, 39]. Пациенты с заболеваниями почек, сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией также подвержены высокому риску развития нефротоксических реакций на прием инъекционного препарата [7].

Однако поражение почек, при прочих равных условиях, развивается не у всех больных. Существуют внутренние, генетически обусловленные факторы предрасположенности к нефротоксическим реакциям на аминогликозиды. К ним относятся: малый диаметр канальцев и клеток эпителия, выстилающих их просвет; высокая активность лактатдегидрогеназы, энзимопатии сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы, низкое содержание рибонуклеопротеинов; сниженная дыхательная способность митохондрий; активизированная система перекисного окисления липидов (ПОЛ), низкий антиоксидантный потенциал. Наибольший вклад в реализацию нефротоксичности вносит низкий уровень восстановленного глутатиона [3].

Сходный с аминогликозидами по механизму токсического действия полипептид капреомицин вызывает снижение клиренса креатинина, изменения в мочевом осадке. Редко в результате токсического поражения развивается некроз почечных канальцев с возникновением клинической картины ОПП [2, 14].

Нефротоксические реакции у больных туберкулезом, связанные с приемом инъекционных ПТП, характеризуются нарушением функционального состояния почек, определяемого по повышению и росту в динамике содержания креатинина в сыворотке крови, скорости экскреции креатинина (СКФ). По данным Д. Ю. Щегерцова и др. [15], лекарственная нефротоксичность отмечалась у 12,8% пациентов. Повышение уровня креатинина более чем 133 мкмоль/л регистрировалось в среднем через 4,8 мес. лечения. Только у одного пациента была отмена терапии с исключением аминогликозидов. По данным А. Arnold et al. [19], повышение содержания креатинина в плазме крови до полутора раз наблюдалась у 25% пациентов, у 3,5% пациентов отмечалось повышение уровня креатинина более чем в 3 раза. Концентрация креатинина вернулась к исходному уровню у 19 из 21 пациента: у 16 – до окончания лечения инъекционными препаратами

ми, у 3 – до окончания лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ).

Причиной лекарственного поражения почек может быть аллергическая реакция, которая усугубляет токсическое и субтоксическое действие препаратов. В исследовании Т. А. Колпаковой [8] показано, что лекарственное поражение почек у больных туберкулезом с отягощенным аллергологическим анамнезом развивается в 92% случаев и может иметь разные проявления: от микрогематурии до значительного расстройства азотовыделительной, фильтрационной, реабсорбционной функций почек, приводящих к развитию острой, а в ряде случаев хронической почечной недостаточности в сочетании с кожно-аллергическим синдромом. «Виновником» развития аллергической реакции обычно является рифампицин или рифампицин в сочетании с другими ПТП [8, 49]. Острый тубулоинтерстициальный нефрит или острый тубулярный некроз чаще появляется у пациентов, получающих прерывистую терапию рифампицином [18, 32]. Острая почечная недостаточность, вызванная введением рифампицина, протекает по типу олигурии. Считается, что механизм повреждения почек связан с аллергическими реакциями на рифампицин или один из его метаболитов, вызывающих аллергический интерстициальный нефрит [21, 24]. Иммуногенность рифампицина установлена благодаря присутствию рифампицин-зависимых антител в сыворотке, особенно иммуноглобулина М [33, 50]. Развитие у больного туберкулезом тубулоинтерстициального нефрита и приобретенного синдрома Фанкони, обусловленных приемом рифампицина, описали Hong Ki Min et al. [30]. Лабораторные тесты показали протеинурию, генерализованную аминокацидурию, гипофосфатемия, гипоурикемия, глубокую гипокалиемию, гиперхлоремический метаболический ацидоз. Биопсия почек выявила изменения, типичные для тубулоинтерстициального нефрита, и фокальные гранулярные отложения иммуноглобулина А и С3 компонента комплемента в клубочках и канальцах. По данным ряда авторов, случаи острой почечной недостаточности, ассоциированные с рифампицином, встречаются нечасто [18, 25, 38, 45], причем пациенты в возрасте 40-45 лет восстанавливаются в 83-96% случаев. Пожилые пациенты более уязвимы для лекарственно-индуцированной острой почечной недостаточности и хуже восстанавливаются [22].

В спектре НР часто встречаются метаболические нарушения: повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови и электролитный дисбаланс.

МК является основным продуктом катаболизма пуринов в организме человека. Образуется в печени с участием фермента ксантиоксидазы, расщепляющего ксантины, и выводится почками. Концентрация МК в сыворотке крови особой жесткостью не отличается. Минимальное и максимальное значения нормы отличаются примерно в 2,5 раза –

200-450 мкмоль/л у мужчин и 160-400 мкмоль/л у женщин [16]. Повышение уровня МК в крови (гиперурикемия) может быть связано с усилением ее синтеза в печени или замедлением выведения почками. Гиперурикемия является фактором риска артериальной гипертензии и повреждения почек [27, 44, 54].

Прием пиразинамида и этамбутола может вызывать гиперурикемию из-за нарушения выведения МК почками [31, 46]. По данным разных авторов, повышение уровня МК в крови при применении пиразинамида наблюдается у 43-100% больных в период от 2 до 8 нед. применения препарата. Снижение уровня МК наблюдалось только после окончания приема пиразинамида или его отмены [28, 36, 51]. По данным [6], гиперурикемия в ходе ХТ выявлена у 61,6% больных. Медиана срока лечения до выявления гиперурикемии составила 36 дней. У большинства пациентов уровень МК составил  $677,4 \pm 392,5$  мкмоль/л. У пациентов с гиперурикемией более 720 мкмоль/л отмечена прямая взаимосвязь между уровнем МК крови и частотой нефротоксических реакций, что свидетельствует о роли мочекислотной нефропатии в спектре причин ОПП. Основным виновником гиперурикемии у большинства больных являлся пиразинамид; препарат отменяли в 35,5% случаев гиперурикемии. Однако в исследовании [1] показано, что при длительном применении пиразинамида (8 мес.) в интенсивной фазе лечения впервые выявленного туберкулеза легких с МЛУ возбудителя повышение уровня МК имело 2 пика. Первый пик – через 1-2 мес. от начала лечения; второй пик – через 7-8 мес. терапии. Результаты ежемесячного определения уровня МК свидетельствовали о преходящем повышении уровня МК на фоне длительной ХТ, включающей пиразинамид, в основном не вызывающим значимых клинических изменений и не требующим коррекции. Только у 1 пациента отменен пиразинамид из-за сильных суставных болей. У большинства пациентов на протяжении 8 мес. лечения пиразинамидом уровень МК находился в пределах нормы.

Электролитные нарушения чаще всего отмечались при лечении инъекционными аминогликозидами и капреомицином. По данным A. Arnold et al. [19], гипокалиемия была обнаружена у 44% пациентов, причем из них 61% получали капреомицин и 39% – амикацин. В 18 из 38 случаев содержание калия восстановилось самостоятельно; 17 пациентам, большинство из которых получали капреомицин, потребовалось назначение калия внутрь, а 7 пациентам калий вводили инфузионно; 4 пациентам введение капреомицина было урежено до 3 раз в неделю, а у 3 потребовалась замена капреомицина амикацином. У 13 из 15 пациентов, получавших капреомицин, также было сниженным содержание магния (ниже 0,5 ммоль/л), что потребовало назначения магния перорально или инфузионно. Среди больных, получавших амикацин, случаев гипомаг-

ниемии не было. Замена капреомицина амикацином или раннее прекращение лечения капреомицином из-за электролитных нарушений произошли у 5 из 37 пациентов в среднем на 132-й день. С применением капреомицина в схемах лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя связывают электролитные нарушения в 8,7% случаев [14]. В исследованиях [9] показано, что у 47,6% пациентов нарушение электролитного баланса было без клинических проявлений, а у 23,8% пациентов отмечались судороги икроножных мышц, выраженная слабость мышечного тонуса по типу паралича конечностей, причем у 2 из них эти явления протекали особенно тяжело, что потребовало отмены всех ПТП сроком на 3-7 дней и проведения симптоматической терапии. Авторы считают, что выраженные клинические проявления НР могут быть обусловлены сочетанным приемом нескольких препаратов со сходным профилем безопасности.

В современных схемах ХТ для лечения больных с МЛУ- и особенно ШЛУ-туберкулезом, помимо аминогликозидов и капреомицина, механизм токсического действия которых известен, используется ряд других эффективных резервных препаратов (фторхинолоны, линезолид, бедаквилин), среди которых есть малоизученные с точки зрения их потенциальной нефротоксичности.

В спектре НР, обусловленных фторхинолонами (ФХ), преобладают реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы; нефротоксичность встречается редко [29, 34, 52]. В основе механизма повреждающего действия ФХ, очевидно, ключевую роль играет окислительный стресс и, как следствие, митохондриальная дисфункция. Глубокий энергетический дефицит, переживаемый клетками нефрона, не позволяет им эффективно выполнять свои функции и может приводить к их некрозу. Одновременно активируются сигнальные пути апоптотической программы [17, 26]. С применением ципрофлоксацина связывают острый интерстициальный нефрит и кристаллическую нефропатию [39]. R. Matsubara et al. [37] сообщают о развитии кристаллической нефропатии при применении тосуфлоксацина, подтвержденной анализом мочи (кристаллы) и УЗИ почек.

В исследованиях [42] показано, что при 7-дневном введении крысам линии Вистар моксифлоксацина в дозах 4, 8, 16 мг/кг наблюдали повышение уровня мочевины в плазме на 25; 35; 39% соответственно по сравнению с интактными. Уровень плазменного креатинина повышался на 46; 78; 137%. Отмечали повышение содержания ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и показателей липидного профиля, в частности молонового диальдегида (МДА). В клетках печени были значительно снижены уровни содержания ферментных антиоксидантов (СОД, глутатион-S-трансфераза) и неферментных антиоксидантов (восстановленного глутатиона, аскорбиновой кислоты).

Сходные результаты по оценке нефротоксичности получены в отношении левофлоксацина [40]. При 7-дневном введении крысам левофлоксацина в дозах от 5 до 20 мг/кг установлены дозозависимое повышение уровня креатинина и мочевины в крови, повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ) и билирубина, уровня МДА в ткани печени, снижение ферментных (СОД, каталаза, глутатион-S-трансфераза) и неферментных (витамины С, Е, восстановленный глутатион) антиоксидантов. Истощение антиоксидантной системы клеточной мембраны предрасполагает мембранные липиды к окислению, что приводит к накоплению продуктов перекисного окисления. Высокий уровень ПОЛ в печени является характерной особенностью многих ФХ и приводит к повреждению клеточных структур [41].

Данных о нефротоксических свойствах линезолида немного. P. Liu et al. [35] сравнили частоту нефротоксических реакций при лечении пациентов с метициллин-резистентной пневмонией, вызванной *Staphylococcus aureus* (MRSA), линезолидом или ванкомицином. Нефротоксичность реже наблюдалась в группе линезолида (8,4%), чем ванкомицина (18,2%), причем исходная почечная функция не влияла на различия в эффективности или нефротоксичности линезолида, в отличие от ванкомицина. Ранее установлено, что концентрации линезолида в плазме не изменяются у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью [53].

Проведен анализ эффективности и безопасности 20 схем ХТ для лечения больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, состоящих из 5-8 компонентов, включая бедаквилин и линезолид, который показал, что нарушения функции почек вошли в число частых НР [12]. Нарушения функционального состояния почек в виде повышения уровня сывороточного креатинина (45,8%) и снижения СКФ (34,6%) носили преимущественно легкий характер, причем в 42 и 31,1% (соответственно показателям) схема ХТ не содержала аминогликозидных антибиотиков. Однако в случаях развития токсической нефропатии (у 3,7% пациентов) схема ХТ содержала канамицин или капреомицин. Зависимости степени тяжести гипокалиемии и наличия в схеме лечения аминогликозидного антибиотика не выявлено. Развитие гипомagneмии, которая зафиксирована у 46,1% пациентов, в 45,3% случаев не было связано с аминогликозидными антибиотиками. Однако во всех случаях умеренной, тяжелой и жизнеугрожающей гипомagneмии схемы лечения содержали канамицин или капреомицин. Данных за нефротоксичность непосредственно бедаквилина авторами не приводится [13].

## Заключение

В многокомпонентных схемах ХТ туберкулеза сложно четко идентифицировать препарат – «вино-

вник» НР. Для некоторых препаратов (аминогликозиды, капреомицин, рифампицин, пиперазид, этамбутол) известны механизмы нефротоксического действия и НР прогнозируемы. На результирующей

профиль безопасности схем ХТ с включением новых и малоизученных ЛС существенное влияние может оказать регулярный клинико-лабораторный мониторинг параметров безопасности.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Чумакова Е. С., Одинец В. С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 31-36.
2. Абдусаломова М. И. Частота и характер побочных реакций от химиотерапии у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Молодой ученый. – 2018. – Т. 10, № 1 (196.1).
3. Бушма К. М., Спас В. В., Шапель И. А., Герасимчик П. А., Григорук А. В. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 157-162.
4. Григорьева О. П., Савенкова Н. Д., Лозовская М. Э. Патология почек у детей с туберкулезной инфекцией // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 6. – С. 46-54.
5. Зайцев А. А., Синопальников А. И. Аминогликозиды с позиций современной практики лечения инфекций дыхательных путей // Лечащий врач. – 2009. – № 9.
6. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
7. Клиническое и программное руководство по лечению туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов. – Версия 4, 2018 г., 69 с.
8. Колпакова Т. А. Лекарственные нефропатии у больных туберкулезом легких с отягощенным аллергологическим анамнезом // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 40-43.
9. Коновалова Н. М., Одинец В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бетадаквилина в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53.
10. Лекарственные поражения почек: уч. пособие / под общ. ред. А. Б. Бакирова – Уфа: Вагант, 2016. – 71 с.
11. Лозинский Е. Ю. Клиническая нефрология. – Владивосток: изд. Дальневосточного университета, 2007. – 292 с.
12. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсмиевеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5-14.
13. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бетадаквилина у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
14. Токтогонова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
15. Шегертсов Д. Ю., Филинчук О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018 – Т. 96, № 3. – С. 35-43.
16. Яровой С. К., Максудов Р. Р. Медикаментозная терапия поражений почек, обусловленных нарушениями обмена пуринов // Лечащий врач. – 2013. – № 8.
17. Afolabi O. K., Oyewo E. B. Effects of ciprofloxacin and levofloxacin administration on some oxidative stress markers in therapy // Intern. J. Biol. Veter. Agricult. Food Engineering. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 80-84.
18. Aminiafshar S., Alimaghham M., Abbasi F., Fard-Khani S. K. Acute interstitial nephritis associated with rifampicin therapy // Saudi J. Kidney Dis. Transl. – 2009. – Vol. 20. – P. 1079-1080.

## REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S. The level of uric acid in blood serum new patients suffering from multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 31-36. (In Russ.)
2. Abdusalomova M.I. Frequency and character of adverse reactions in the patients with drug resistant pulmonary tuberculosis. *Molodoy Ucheny*, 2018, vol. 10, no. 1 (196.1). (In Russ.)
3. Bushma K.M., Spas V.V., Shapel I.A., Gerasimchik P.A., Grigoruk A.V. About the nephrotoxicity of aminoglycosides. *Novosti Khirurgii*. 2009, vol. 17, no. 1, pp. 157-162. (In Russ.)
4. Grigorieva O.P., Savenkova N.D., Lozovskaya M.E. Kidney disorders in children with tuberculous infection. *Nephrologiya*, 2013, vol. 17, no. 6, pp. 46-54. (In Russ.)
5. Zaytsev A.A., Sinopalnikov A.I. Aminoglycosides from the position of current practice of respiratory infections treatment. *Lechaschy Vrach*, 2009, no. 9. (In Russ.)
6. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.)
7. *Klinicheskoe i programnoe rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza s primeneniem novykh protivotuberkuleznykh preparatov*. [Clinical and programmatic management for treatment of tuberculosis with new anti-tuberculosis drugs]. Version 4, 2018, 69p.
8. Kolpakova T.A. Drug-induced nephropathy in pulmonary tuberculosis patients with burdened allergic history. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 40-43. (In Russ.)
9. Konovalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 49-53. (In Russ.)
10. *Lekarstvennyye porazheniya pochek: uch. posobie*. [Drug-induced kidney disorders. Handbook]. A.B. Bakirova, eds., Ufa, Vagant Publ., 2016, 71 p.
11. Lozinskiy E.Yu. *Klinicheskaya nefrologiya*. [Clinical nephrology]. Vladivostok, Izd. Dalnevostochnogo Universiteta Publ., 2007, 292 p.
12. Skrygina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikeeva M.I., Setkina S.B., Zhurkin D.M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5-14. (In Russ.)
13. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
14. Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 63-67. (In Russ.)
15. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.)
16. Yarovoy S.K., Maksudov R.R. Medicamentous therapy of kidney disorders caused by purine exchange disorders. *Lechaschy Vrach*, 2013, no. 8. (In Russ.)
17. Afolabi O.K., Oyewo E.B. Effects of ciprofloxacin and levofloxacin administration on some oxidative stress markers in therapy. *Intern. J. Biol. Veter. Agricult. Food Engineering*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 80-84.
18. Aminiafshar S., Alimaghham M., Abbasi F., Fard-Khani S.K. Acute interstitial nephritis associated with rifampicin therapy. *Saudi J. Kidney Dis. Transl.*, 2009, vol. 20, pp. 1079-1080.

19. Arnold A., Cooke G. S., Kon O. M., Dedicoat M., Lipman M. et al. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2017. - Vol. 61. - P. e02586-16.
20. Awdishu L., Mehta R. L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity // *BMC Nephrology.* - 2017. - Vol. 18. - P. 124.
21. Beebeab A., Seaworthc B., Patil N. Rifampicin-induced nephrotoxicity in a tuberculosis patient // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* - 2015. - Vol. 1. - P. 13-15.
22. Chen D., Luo C., Tang Z., Zhou Y. et al. Delayed renal function recovery from drug-induced acute interstitial nephritis // *Am. J. Med. Sci.* - 2012. - Vol. 343, № 1. - P. 36-39.
23. *Clinical relevance // Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals, 2nd ed.* [Eds M. E. DeBroe, G. A. Porter, W. M. Bennett, G. A. Verpooten]. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003. - P. 3-20.
24. Costiniuk C. T., Mccarthy A. E., Talreja H. et al. Acute renal failure and disseminated intravascular coagulation associated with rifampin in tuberculosis treatment // *Intern. J. Tub. Lung Dis.* - 2011. - Vol. 5, № 3. - P. 421.
25. Covic A., Goldsmith D. J. A., Segall L., Stoicescu C., Lungu S., Volovat C., Covic M. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol. 13. - P. 924-929.
26. Dharnidharka V. R., Nadeau K., Cannon C. L., Harris H. W., Rosen S. Ciprofloxacin overdose: acute renal failure with prominent apoptotic changes // *Am. J. Kidney Diseases.* - 1998. - Vol. 31, № 4. - P. 710-712.
27. Feig D. I. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* - 2014. - Vol. 26, № 2. - P. 176-185.
28. Gerdan G., Nurullah A., Ucan E. S. et al. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide induced hyperuricemia // *Singapore Med. J.* - 2013. - Vol. 54, № 6. - P. 125-128.
29. Harding I., Simpson I. Levofloxacin: low potential for hepatobiliary adverse reactions // *Clin. Bacter. Infect.* - 2001. - Vol. 7. - P. 164. Abstract P. 851.
30. Hong K. M., Eun O. K., Sang J. L. Rifampin-associated tubulointerstitial nephritis and Fanconi syndrome presenting as hypokalemic paralysis // *BMC Nephrology.* - 2013. - Vol. 14. - P. 13.
31. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia uring pyrazinamide treatment // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* - 1999. - Vol. 37. - P. 115-118.
32. Jover-Saenz A., Porcel-Perez J. M., Madrona A. B., Bielsa-Martin S. Acute interstitial nephritis due to rifampicin // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* - 2006. - Vol. 24. - P. 64.
33. Kruger B., Benck U., Singer T., Kramer B. K. Drug-induced impairment of renal function // *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* - 2012. - Vol. 137, № 38. - P. 1873-1877.
34. Lipsky B. A., Baker C. A. Fluoroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agents // *Clin. Infect. Dis.* - 1999. - Vol. 28, № 2. - P. 352-364.
35. Liu P., Capitano B., Stein A., El-Solh A. A. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis // *BMC Nephrology.* - 2017. - Vol. 18. - P. 168.
36. Louthrenoo W., Hongsongkiat S., Kasitanon N., Wangkaew S., Jatuworapruk K. Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion // *J. Clin. Rheumatol.* - 2015. - Vol. 21, № 7. - P. 346-348.
37. Matsubara R., Kibe T., Nomura T. Crystalline nephropathy caused by tosofloxacin // *Pediatrics International.* - 2016. - Vol. 58, № 11. - P. 1219-1221.
38. Muthukumar T., Jayakumar M., Fernando E. M., Muthusethupathi M. A. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients // *Am. J. Kidney Dis.* - 2002. - Vol. 40. - P. 690-696.
39. Naughton C. A. Drug-induced nephrotoxicity // *Am. Fam. Physician.* - 2008. - Vol. 78, № 6. - P. 743-750.
40. Olayinka E. T., Ore A., Ola O. S. Influence of different doses of levofloxacin on antioxidant defense systems and markers of renal and hepatic dysfunctions in rats // *Hindawi Publ. Corpor. Adv. Toxicology.* - 2015. - Article ID 385023. - 7 p.
41. Olayinka E., Ore A., Adeyemo O. Alterations in biochemical indices and antioxidant status in rats following treatment with gatifloxacin // *Brit. J. Pharmaceut. Res.* - 2015. - Vol. 6, № 5. - P. 293-305.
42. Ore A., Olayinka E. T. Influence of moxifloxacin on hepatic redox status and plasma biomarkers of hepatotoxicity and nephrotoxicity in rat // *Biochem. Research Internat.* - 2015. - Article ID 192724. - 8 p.
19. Arnold A., Cooke G.S., Kon O.M., Dedicoat M., Lipman M. et al. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61, pp. e02586-16.
20. Awdishu L., Mehta R.L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrology*, 2017, vol. 18, pp. 124.
21. Beebeab A., Seaworthc B., Patil N. Rifampicin-induced nephrotoxicity in a tuberculosis patient. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.*, 2015, vol. 1, pp. 13-15.
22. Chen D., Luo C., Tang Z., Zhou Y. et al. Delayed renal function recovery from drug-induced acute interstitial nephritis. *Am. J. Med. Sci.*, 2012, vol. 343, no. 1, pp. 36-39.
23. *Clinical relevance. Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals, 2nd ed.* [Eds M.E. DeBroe, G.A. Porter, W.M. Bennett, G.A. Verpooten]. Dordrecht, Kluwer Academic, 2003, pp. 3-20.
24. Costiniuk C.T., Mccarthy A.E., Talreja H. et al. Acute renal failure and disseminated intravascular coagulation associated with rifampin in tuberculosis treatment. *Intern. J. Tub. Lung Dis.*, 2011, vol. 5, no. 3, pp. 421.
25. Covic A., Goldsmith D.J.A., Segall L., Stoicescu C., Lungu S., Volovat C., Covic M. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, vol. 13, pp. 924-929.
26. Dharnidharka V.R., Nadeau K., Cannon C.L., Harris H.W., Rosen S. Ciprofloxacin overdose: acute renal failure with prominent apoptotic changes. *Am. J. Kidney Diseases*, 1998, vol. 31, no. 4, pp. 710-712.
27. Feig D.I. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2014, vol. 26, no. 2, pp. 176-185.
28. Gerdan G., Nurullah A., Ucan E.S. et al. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide induced hyperuricemia. *Singapore Med. J.*, 2013, vol. 54, no. 6, pp. 125-128.
29. Harding I., Simpson I. Levofloxacin: low potential for hepatobiliary adverse reactions. *Clin. Bacter. Infect.*, 2001, vol. 7, pp. 164. Abstract P851.
30. Hong K.M., Eun O.K., Sang J.L. Rifampin-associated tubulointerstitial nephritis and Fanconi syndrome presenting as hypokalemic paralysis. *BMC Nephrology*, 2013, vol. 14, pp. 13.
31. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia uring pyrazinamide treatment. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 1999, vol. 37, pp. 115-118.
32. Jover-Saenz A., Porcel-Perez J.M., Madrona A.B., Bielsa-Martin S. Acute interstitial nephritis due to rifampicin. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 2006, vol. 24, pp. 64.
33. Kruger B., Benck U., Singer T., Kramer B. K. Drug-induced impairment of renal function. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 2012, vol. 137, no. 38, pp. 1873-1877.
34. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, vol. 28, no. 2, pp. 352-364.
35. Liu P., Capitano B., Stein A., El-Solh A.A. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis. *BMC Nephrology*, 2017, vol. 18, pp. 168.
36. Louthrenoo W., Hongsongkiat S., Kasitanon N., Wangkaew S., Jatuworapruk K. Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion. *J. Clin. Rheumatol.*, 2015, vol. 21, no. 7, pp. 346-348.
37. Matsubara R., Kibe T., Nomura T. Crystalline nephropathy caused by tosofloxacin. *Pediatrics International*, 2016, vol. 58, no. 11, pp. 1219-1221.
38. Muthukumar T., Jayakumar M., Fernando E.M., Muthusethupathi M.A. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, vol. 40, pp. 690-696.
39. Naughton C.A. Drug-induced nephrotoxicity. *Am. Fam. Physician.*, 2008, vol. 78, no. 6, pp. 743-750.
40. Olayinka E.T., Ore A., Ola O.S. Influence of different doses of levofloxacin on antioxidant defense systems and markers of renal and hepatic dysfunctions in rats. *Hindawi Publ. Corpor. Adv. Toxicology*, 2015, Article ID 385023, 7 p.
41. Olayinka E., Ore A., Adeyemo O. Alterations in biochemical indices and antioxidant status in rats following treatment with gatifloxacin. *Brit. J. Pharmaceut. Res.*, 2015, vol. 6, no. 5, pp. 293-305.
42. Ore A., Olayinka E.T. Influence of moxifloxacin on hepatic redox status and plasma biomarkers of hepatotoxicity and nephrotoxicity in rat. *Biochem. Research Internat.* 2015, Article ID 192724, 8 p.

43. Ormerod L.P., Horsfield N. Frequency and type of reactions to anti-tuberculosis drugs: observations in routine treatment // *Tub. Lung Dis.* - 1996. - Vol. 77. - P. 37-42.
44. Ouppatham S., Banchara S., Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population // *J. Postgrad. Med.* - 2008. - Vol. 54, № 4. - P. 259-262.
45. Paydas S., Balal M., Karayaylali I., Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy // *Adv. Ther.* - 2005. - Vol. 22. - P. 241-243.
46. Postlethwaite A. E., Bartel A. G., Kelley W. N. Hyperuricemia due to ethambutol // *N. Engl. J. Med.* - 1972. - Vol. 286. - P. 761-762.
47. Quantrill S.J., Woodhead M.A., Bell C.E., Hardy C.C., Hutchison A.J., Gokal R. Side-effects of anti-tuberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure // *Eur. Respir. J.* - 2002. - Vol. 20. - P. 440-443.
48. Saeed I.K., Hong K.K., Limy W., Anthony M.D., Walsh J.J. Acute renal failure secondary to tuberculosis: a diagnostic challenge case // *Nephrology*. - 2012. - Article ID 510179. - 3 p.
49. Schaberg T., Rebhan K., Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 1996. - Vol. 9. - P. 2026-2030.
50. Schubert C., Bates W. D., Moosa M. R. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy // *Clin. Nephrol.* - 2010. - Vol. 73, № 6. - P. 413-419.
51. Solangi G. A., Zuberi B. F., Shaikh S., Shaikh W. M. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy // *J. Coll Physicians Surg. Pak.* - 2004. - Vol. 14, № 3. - P. 136-138.
52. Sousa J., Alves G., Fortuna A., Falcao A. Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles // *Current Drug Safety*. - 2014. - Vol. 9, № 2. - P. 89-105.
53. Stalker D. J., Jungbluth G. L. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial // *Clin. Pharmacokinet.* - 2003. - Vol. 42, № 13. - P. 1129-1140.
54. Zhang L., Wang F., Wang X., Liu L., Wang H. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2012. - Vol. 27, № 5. - P. 1836-1839.
43. Ormerod L.P., Horsfield N. Frequency and type of reactions to anti-tuberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tub. Lung Dis.*, 1996, vol. 77, pp. 37-42.
44. Ouppatham S., Banchara S., Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population. *J. Postgrad. Med.*, 2008, vol. 54, no. 4, pp. 259-262.
45. Paydas S., Balal M., Karayaylali I., Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy. *Adv. Ther.*, 2005, vol. 22, pp. 241-243.
46. Postlethwaite A.E., Bartel A.G., Kelley W.N. Hyperuricemia due to ethambutol. *N. Engl. J. Med.*, 1972, vol. 286, pp. 761-762.
47. Quantrill S.J., Woodhead M.A., Bell C.E., Hardy C.C., Hutchison A.J., Gokal R. Side-effects of anti-tuberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *Eur. Respir. J.*, 2002, vol. 20, pp. 440-443.
48. Saeed I.K., Hong K.K., Limy W., Anthony M.D., Walsh J.J. Acute renal failure secondary to tuberculosis: a diagnostic challenge case. *Nephrology*, 2012, Article ID 510179, 3 p.
49. Schaberg T., Rebhan K., Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 1996, vol. 9, pp. 2026-2030.
50. Schubert C., Bates W.D., Moosa M.R. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. *Clin. Nephrol.*, 2010, vol. 73, no. 6, pp. 413-419.
51. Solangi G.A., Zuberi B.F., Shaikh S., Shaikh W.M. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy. *J. Coll Physicians Surg. Pak.*, 2004, vol. 14, no. 3, pp. 136-138.
52. Sousa J., Alves G., Fortuna A., Falcao A. Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles. *Current Drug Safety*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 89-105.
53. Stalker D.J., Jungbluth G.L. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin. Pharmacokinet.*, 2003, vol. 42, no. 13, pp. 1129-1140.
54. Zhang L., Wang F., Wang X., Liu L., Wang H. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012, vol. 27, no. 5, pp. 1836-1839.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

**Можокина Галина Николаевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории инфекционной иммунологии, патологии  
и биотехнологии.  
Тел.: 8 (495) 688-41-85.  
E-mail: mojokina@mail.ru

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

доктор медицинских наук,  
заместитель директора по науке.  
Тел.: 8 (495) 681-07-46.  
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

**Зангиева Залина Аланбековна**

кандидат медицинских наук, врач-уролог высшей  
категории амбулаторно-консультативного отделения.  
E-mail: zangieva.z@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

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

**Galina N. Mozhokina**

Doctor of Medical Sciences,  
Leading Researcher of Laboratory  
for Infectious Immunology, Pathology and Biotechnology.  
Phone: +7 (495) 688-41-85.  
Email: mojokina@mail.ru

**Anastasiya G. Samoylova**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research.  
Phone: +7 (495) 681-07-46.  
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

**Zalina A. Zangieva**

Candidate of Medical Sciences, Urologist of Superior Merritt  
of Out-Patient Consulting Department.  
Email: zangieva.z@mail.ru



## НОВОСИБИРСКОМУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ ИНСТИТУТУ ТУБЕРКУЛЕЗА 75 ЛЕТ

В. А. КРАСНОВ, Я. Ш. ШВАРЦ, Т. И. ПЕТРЕНКО, О. В. РЕВЯКИНА, Д. В. СТЕПАНОВ

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

Для цитирования: Краснов В. А., Шварц Я. Ш., Петренко Т. И., Ревякина О. В., Степанов Д. В. Новосибирскому научно-исследовательскому институту туберкулеза 75 лет // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 66-72. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-66-72>

### THE 75TH ANNIVERSARY OF NOVOSIBIRSK TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE

V. A. KRASNOV, YA. SH. SHVARTS, T. I. PETRENKO, O. V. REVYAKINA, D. V. STEPANOV

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

For citations: Krasnov V.A., Shvarts Ya.Sh., Petrenko T.I., Revyakina O.V., Stepanov D.V. The 75th Anniversary of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 66-72. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-66-72>

Новосибирский НИИ туберкулеза – крупнейший научный и клинический федеральный центр по борьбе с туберкулезом, в 2019 г. отметил свой 75-летний юбилей. Институт основан в конце 1943 г. по приказу Совнаркома СССР как научное учреждение областного подчинения на основе мощностей и кадров, оставшихся после реэвакуации Центрального НИИ туберкулеза. В 1955 г. был включен в состав учреждений МЗ РСФСР.

В начале деятельности научная работа учреждения была посвящена вопросам организации борьбы с туберкулезом у детей (А. А. Летунова, 1950), подкожному введению туберкулина при диагностике активности туберкулеза и дифференциальной диагностике его с нетуберкулезными заболеваниями (Т. И. Дербилова, 1967; Н. И. Сереброва, 1969), изучению взаимосвязи туберкулеза человека и сельскохозяйственных животных. Первые и основные материалы по последней проблеме были обобщены в докторской диссертации Е. И. Щуцкой (1964). Екатерина Ивановна Щуцкая внесла большой вклад в развитие советской фтизиатрии, в создание сибирской школы фтизиатров. В 1964 г. она защитила докторскую диссертацию «Эпидемиологическое значение туберкулеза крупного рогатого скота». Работу высоко оценили в Министерстве здравоохранения СССР, наградив Екатерину Ивановну Орденом Трудового Красного Знамени. В 1967 г. Е. И. Щуцкая организовала и возглавила первую за Уралом кафедру туберкулеза, которой заведовала более 20 лет. Она стала первой в Сибири женщиной-фтизиатром, которой присвоили звание профессора. В штат кафедры вошли сотрудники ННИИТ Б. Н. Присс, Р. М. Перельман, В. А. Журавлева, В. С. Мишина, Т. И. Дербилова, Л. Г. Белова.

Профессор Е. И. Щуцкая – автор более 200 научных работ, под ее руководством выполнено 13 кандидатских диссертаций. Научные исследования

многогранны и обусловлены проблемами фтизиатрии, актуальными и в настоящее время. Это ранняя диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза у взрослых и детей, медицинская реабилитация больных туберкулезом в условиях Горного Алтая, исследования по изучению особенностей течения и лечения туберкулеза органов дыхания у коренных народов Севера Сибири, изучение клиники и диагностика побочного действия противотуберкулезных препаратов. Учениками Екатерины Ивановны (Т. А. Колпаковой, Ю. Г. Зелинским, В. Н. Пряхиной, А. Н. Шкуновым) были показаны высокая информативность, безопасность использования биофизических методов исследования в диагностике лекарственной аллергии и в дифференциальной диагностике туберкулеза, саркоидоза, рака легких.

Как заведующая кафедрой Е. И. Щуцкая много внимания уделяла совершенствованию учебного процесса. Она была первой в вузе, когда в 1973 г. ввела в учебный процесс кафедры туберкулеза деловые игры, элементы «машинного» обучения и тестового контроля знаний студентов. Екатерина Ивановна особое значение придавала приобщению студентов к научной работе, исследования ее студентов неоднократно отмечались грамотами МЗ СССР.

Е. И. Щуцкая была членом Международного противотуберкулезного союза, много лет возглавляла общество фтизиатров Новосибирска, была председателем проблемной комиссии по пульмонологии. Одной из первых в стране подняла проблему интеграции фтизиатрии и пульмонологии и явилась инициатором организации пульмонологической службы Новосибирска.

Внедрению фтизиохирургии в комплексное лечение больных туберкулезом легких Новосибирск обязан профессору Н. Г. Стойко, организовавшему в 1942 г. на базе филиала Центрального института

туберкулеза 30-коечное отделение. Его преемником стал А. И. Боровинский, а хирургическое отделение института – школой фтизиохирургии для Западной Сибири.

В начальный период деятельность легочно-хирургического отделения института была связана с пропагандой хирургических методов лечения туберкулеза легких, с организацией в Западной Сибири фтизиохирургических отделений, подготовкой кадров и оказанием оперативной помощи больным. В это время во многих городах Сибири и в туберкулезных санаториях были организованы специализированные отделения, для которых подготовлено более 50 фтизиохирургов, что позволило обеспечить необходимый объем оперативных вмешательств у больных туберкулезом легких.

Сотрудники хирургического отделения института внесли большой вклад в развитие фтизиохирургии. В 1948 г. А. И. Боровинский разработал оригинальные способы разрушения плевральных сращений при неполноценном лечебном пневмотораксе, что значительно повысило эффективность данного метода, широко применявшегося в то время. Значение этой работы до последнего времени сохранило свою актуальность, так как в современных условиях пневмоторакс, существенно усовершенствованный в Новосибирском НИИ туберкулеза (В. А. Журавлева, И. Г. Урсов, Л. Н. Кузина, М. Н. Болганова), был вновь внедрен в практику противотуберкулезных учреждений как высокоэффективный метод коллапсотерапии при деструктивном туберкулезе. А. И. Боровинский внес много новшеств в операции экстраплеврального пневмолиза (1954, 1957), декорткации легкого и плеврэктомии (1961), разработал метод экстраплевральной атипичной резекции легкого с ограниченной торакопластикой (1963), комбинированный коллапсохирургический метод лечения каверн – экстраплевральный пневмолиз с открытой тампонадой и селективной торакопластикой (1953), предложил новый метод открытого лечения каверн (1959). В целом им была создана стройная система комбинированного и поэтапного хирургического лечения наиболее тяжелых больных распространенным хронически текущим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, считавшихся ранее неоперабельными. Решение данной проблемы им было обобщено в докторской диссертации (1977).

Существенный вклад в хирургическое лечение больных хронически текущим распространенным деструктивным туберкулезом легких внесли И. С. Фомичев, В. Е. Белявский, В. С. Концевой, которые усовершенствовали остеопластическую торакопластику Бьёрка, предложив ее в качестве самостоятельного коллапсохирургического вмешательства и как предшествующую операцию перед резекцией легкого. Приведенный комплекс комбинированных и поэтапных селективных вмешательств значительно расширил возможности

оказания эффективной помощи больным с распространенным и осложненным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

В этот же период на основе материалов хирургического отделения института туберкулеза проведены диссертационные исследования: по хирургическому лечению больных эмпиемой плевральной полости (А. Н. Кабанов, 1964); методам профилактики и лечения гемокоагуляционных осложнений при хирургических вмешательствах (З. Я. Липский, 1967); патогенезу постпневмотораксных эмпием плевры и отдаленным результатам их лечения активной аспирацией (Б. Н. Присс, 1963); туберкулемам легких (Л. П. Храмова, 1964); клинике и показаниям к хирургическому лечению хронически текущего первичного туберкулеза у детей и подростков (Р. М. Перельман, 1964); методам интубационного наркоза при длительных внутригрудных операциях (Л. А. Кропп, 1968); бронхографии при деструктивном туберкулезе легких (Л. Н. Шаропова, 1969). Оригинальное исследование, посвященное хирургическому лечению больных с панцирным плевритом, выполнил Г. М. Горбунов (1969).

Большое внимание в институте уделялось проблемам внелегочного туберкулеза. Реконструктивно-восстановительным методом хирургического лечения костно-суставного туберкулеза посвящены кандидатская диссертация В. В. Кальниц (1963) и докторская диссертация М. В. Свиричева (1964). Изучены возможности рентгенолимфографии при некоторых формах абдоминального туберкулеза (Л. Н. Готман, 1969), биопсии почек при туберкулезе (Г. М. Курилович, 1970), биконтрастной гинекографии (Н. Г. Семькина, 1971).

Новый этап в работе Новосибирского НИИ туберкулеза начался с приходом в 1968 г. на пост директора института заслуженного врача РСФСР Игоря Григорьевича Урсова – опытного клинициста и выдающегося организатора борьбы с туберкулезом. Под его руководством выполнено и защищено 5 докторских и 27 кандидатских диссертаций. И. Г. Урсов – автор более 210 научных трудов, 10 монографий. Им предложен комплекс организационных мероприятий по снижению заболеваемости туберкулезом, за что он награжден медалью «За доблестный труд», орденом «Знак Почета», премией Совета Министров СССР. В течение 12 лет он был членом научной комиссии по туберкулезу в Международном противотуберкулезном союзе, в течение 7 лет – действительным членом Международной академии наук (МАН) экологии и безопасности жизнедеятельности, действительным членом МАН высшей школы.

В 1972 г. И. Г. Урсов, обобщив многолетний опыт работы по организации борьбы с туберкулезом в Клинском тубдиспансере Московской области, защитил докторскую диссертацию на тему «Организационные и эпидемиологические основы проблемы ликвидации туберкулеза».

По его инициативе был проведен анализ работы туберкулезных учреждений Сибири. Оказалось, что результаты лечения впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких, несмотря на принятую в стране ежедневную химиотерапию изониазидом, стрептомицином и ПАСК в течение 1,5-2 лет, были недостаточно эффективны (число лиц с незакрывшимися кавернами достигало на разных территориях 40,1%, а в селах – 68,5%, часто из-за плохой переносимости лечения). Не решило проблемы успешного лечения деструктивного туберкулеза и дополнительное применение резекционных вмешательств.

По предложению и под руководством И. Г. Урсова, начиная с 1970 г. сотрудниками Новосибирского НИИ туберкулеза и кафедр Новосибирского медицинского института успешно разрабатывается принципиально новое направление комплексной терапии больных туберкулезом, основанное на применении щадящих методов лечения, обеспечивающих максимально высокую эффективность, – интермиттирующей внутривенной химиотерапии, дополняемой в показанных случаях краткосрочным пневмотораксом и пневмоперитонеумом или ранними хирургическими пособиями.

Исследованиями сотрудников Новосибирского НИИ туберкулеза (В. Г. Кононенко, 1975; С. А. Савелова, 1977) была установлена высокая эффективность внутривенного введения изониазида, ПАСК и стрептомицина 3 раза в неделю, не уступающая по результатам лечения внутривенному назначению этих же препаратов ежедневно.

Последующее углубленное исследование привело к разработке еще более щадящего и экономически выгодного способа химиотерапии больных туберкулезом – применению изониазида и ПАСК внутривенно и стрептомицина внутримышечно 2 раза в неделю (Т. А. Боровинская, 1983) при сохранении столь же высокой эффективности (закрытие полостей распада достигало 86%). Данная методика интермиттирующей химиотерапии была внедрена в 52 туберкулезных учреждениях Сибири. Ее начали применять с высоким эффектом для долечивания больных в амбулаторных условиях в Новосибирске (Е. Г. Роньжина, 1998), в районах Новосибирской области (Ф. Н. Волокитин, 1984), в Барнауле, Бийске, Кемерово, Красноярске и других городах Сибири. Аналогичная щадящая методика с заменой стрептомицина рифампицином была разработана Л. Н. Савоненковой (1986).

Недостаточное снабжение растворимыми формами химиопрепаратов привело к поиску более упрощенных вариантов интермиттирующей химиотерапии с внутривенным введением только изониазида (стрептомицин внутримышечно, рифампицин внутрь), оказавшихся высокоэффективными у лиц пожилого и старческого возраста (М. В. Федорова, 1990), а также при деструктивных процессах у впервые выявленных больных (О. А. Фоминце-

ва, 1995). Методика интермиттирующей полихимиотерапии 2 раза в неделю с введением изониазида внутривенно и в ультразвуковых ингаляциях, стрептомицина внутримышечно и в ультразвуковых ингаляциях, рифампицина и тизамида внутрь значительно повысила эффективность при деструктивных формах рецидива туберкулеза легких (Т. В. Зырянова, 1994).

Бактерицидная химиотерапия, ускоряя процессы заживления, создала благоприятные предпосылки для дополнительного применения раннего краткосрочного пневмоперитонеума (В. М. Рейхруд, 1982) и искусственного пневмоторакса при деструктивном туберкулезе (Л. Н. Кузина, 1975; М. Н. Болганова, 1986; А. А. Баранчукова, 1998; С. Л. Нарышкина, 1998).

В докторской диссертации Татьяны Анатольевны Колпаковой «Осложнения антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями» (2002) доказано, что профилактикой развития лекарственных осложнений и существенного сокращения их частоты у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями, а также у лиц пожилого и старческого возраста является внутривенное капельное введение изониазида и рифампицина в интермиттирующем режиме 2 раза в неделю с первых дней лечения.

Высокая эффективность прерывистых методик у впервые выявленных больных снизила потребность в хирургических вмешательствах в 3 раза по сравнению с ежедневной химиотерапией, создала возможность раннего оперирования и при индивидуальном подборе хирургических пособий позволила излечивать подавляющее число пациентов в течение первых 6-8 мес. наблюдения (А. И. Боровинский, В. Е. Белявский, Г. М. Горбунов, Г. Н. Козицин, В. А. Краснов, А. А. Андренко, Н. Н. Кожевников, 1984). Повысилась также эффективность хирургического лечения больных с хроническими деструктивными процессами.

На основе интермиттирующей бактерицидной химиотерапии и дополнительного применения краткосрочного пневмоторакса, пневмоперитонеума и адекватных резекционных, селективных комбинированных и поэтапных вмешательств сотрудниками хирургического отделения разработана высокоэффективная тактика консервативного и оперативного лечения больных с казеозной пневмонией и при исходах ее в фиброзно-кавернозную форму (В. А. Краснов, 1986), двусторонними деструктивными процессами (А. А. Андренко, 1990), деструктивными формами пострезекционных реактиваций туберкулеза легких (Н. Г. Грищенко, 1994), деструктивными формами рецидивов туберкулеза легких. Последние три работы были обобщены в докторских диссертациях В. А. Краснова «Хирургическое лечение больных с деструктивными формами туберкулеза легких» (1994), А. А. Андренко «Хирургическое лечение больных с запущенными формами

деструктивного туберкулеза обоих легких» (1998), Н. Г. Грищенко «Фиброзно-кавернозный туберкулез легких: причины формирования и возможности хирургического лечения» (2001).

Значительное внимание в институте уделялось изучению диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний легких, а также совершенствованию туберкулинодиагностики. Этой проблеме были посвящены кандидатские диссертации Н. И. Серебровой (1969), М. И. Кискевич (1972), Т. Г. Теньковской (1976), В. А. Поташовой (1976), И. В. Омельченко (1977), Е. В. Платовой (1990), Т. В. Алексеевой (1998), Н. М. Новиковой (2001). Впервые был разработан высокочувствительный метод диагностики туберкулезной инфекции с помощью миграции фагоцитов в зону «кожного окна» при провокации туберкулином (Л. П. Аксютин, 1990).

Опыт работы районного фтизиопедиатра отражен в кандидатской диссертации Л. А. Шереметьевской (1969). Причины рецидивов туберкулеза легких в условиях Западной Сибири изучены Л. П. Бирюковой (1976). Следует отметить, что она впервые показала значение интермиттирующей внутривенной терапии стрептомицином, изониазидом и ПАСК в повышении эффективности лечения больных с рецидивами туберкулеза легких.

В отделении внелегочных форм туберкулеза проводились исследования, направленные на повышение эффективности диагностики и лечения мочевого туберкулеза. Этим вопросам были посвящены кандидатские диссертации С. И. Шкуратова (1987), Е. В. Кульчавеня (1990), В. Т. Хомякова (1995), Е. В. Брижатюк (1998), Д. П. Холтобина (2013), А. В. Осадчего (2016), С. Ю. Шевченко (2018).

Продолжение научного поиска по совершенствованию методов лечения фтизиоурологических больных вылилось в докторскую диссертацию Екатерины Валерьевны Кульчавеня «Низкоинтенсивная лазерная терапия в комплексном лечении больных нефротуберкулезом». Пристальная работа по применению лазерной терапии привела к созданию ряда авторских методик и оригинальных устройств для лазерной терапии, получению патентов России и избранию Е. В. Кульчавеня членом коллегии национальных экспертов по лазерной медицине. Работы Е. В. Кульчавеня касаются функциональной реабилитации органов мочеполовой системы, консервативного изгнания конкрементов при мочекаменной болезни, коррекции сексуальных дисфункций. Применение созданных ею методик на основе лазерной терапии позволило вдвое сократить потребность в хирургическом вмешательстве у больных туберкулезом почек, на 42-60% повысить эффективность лечения больных туберкулезом внутренних и наружных половых органов мужчин.

Е. В. Кульчавеня является автором более 360 научных работ, автором 15 монографий, более 30 па-

тентов РФ на способы диагностики и лечения фтизиоурологических заболеваний. Е. В. Кульчавеня является членом президиума Российского общества урологов, членом Европейского и Международного обществ урологов.

Дальнейшее изучение вопросов взаимосвязи туберкулеза человека и животных нашло отражение в кандидатских диссертациях О. И. Мархининой (1970), И. В. Паутовой (1970), Г. М. Лисиченко (1985), Г. С. Мурашкиной (1998).

Большой вклад в разработку проблем фтизиатрии внесли лабораторные подразделения и экспериментальный отдел. При этом были изучены вопросы морфологии и гистохимии хронически текущего первичного туберкулеза (Г. И. Непомнящих, 1967), дана биохимическая характеристика белкового обмена, окислительных процессов и кислотно-щелочного равновесия у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, подвергавшихся открытому лечению каверн (Н. Н. Седова, 1972), исследованы возможности термистографии в клинике туберкулеза (Э. М. Тананко, 1973), получены количественные критерии оценки физической работоспособности больных туберкулезом легких (Г. В. Воронкова, 1987). Г. В. Ковалевским выполнена докторская диссертация «Имуноморфология резистентных к туберкулезу животных» (1974). П. Н. Филимонов всесторонне описал морфологические особенности развития хронического диссеминированного туберкулезного воспаления в печени и легких (1996). Вопросы иммунологии туберкулеза обобщены в кандидатских диссертациях Г. В. Селедцовой (1993), И. П. Климовой (1998), В. В. Романова (2004), С. В. Пустыльниковой (2016). Исследованию патогенеза хронических заболеваний, экспериментального обоснования методов адресной доставки противотуберкулезных препаратов посвящены работы Юрия Николаевича Курунова и его учеников.

В 1996 г. Ю. Н. Курунов защитил докторскую диссертацию на тему «Патогенетические основы лизосомотропизма и система мононуклеарных фагоцитов при развитии хронических патологических процессов». В сферу научных интересов Ю. Н. Курунова входило изучение роли системы мононуклеарных фагоцитов в патогенезе хронических заболеваний с внутриклеточной персистенцией возбудителя, исследование по определению условий применения противотуберкулезной вакцины БЦЖ при иммунотерапии злокачественных опухолей в эксперименте. Полученные результаты по иммуномодулирующему влиянию вакцины БЦЖ на цитолитические потенции мононуклеарных фагоцитов послужили основой дальнейших исследований по созданию лизосомотропных лекарственных препаратов. Под руководством Ю. Н. Курунова созданы две оригинальные лизосомотропные лекарственные формы изониазида и рифампицина, защищенные патентами Российской Федерации. В результате многолетних экспериментальных ис-

следований дано патогенетическое обоснование лекарственного патоморфоза экспериментального туберкулеза при использовании лизосомотропных лекарственных форм противотуберкулезных препаратов. На разработанных моделях хронического и остро прогрессирующего туберкулеза обоснован аддитивный эффект этиотропного препарата изониазида и пролонгирующей матрицы декстрана, изучены механизмы потенцирования естественной резистентности при различных формах туберкулеза, дано экспериментально-теоретическое обоснование методов адресной терапии туберкулеза, разработаны патогенетически обоснованные режимы и схемы лимфотропной терапии, внедрение которых в практическое здравоохранение позволяет значительно (в 2-3 раза) повысить эффективность лечения различных форм туберкулеза.

Доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения Юрий Николаевич Курунов – автор 226 публикаций, 1 монографии, 13 патентов и рацпредложений. Под его научным руководством защищено 6 кандидатских диссертаций.

В последние годы получены интересные экспериментальные данные о таргетной доставке противотуберкулезных препаратов в зоны туберкулезного поражения и непосредственно в инфицированные макрофаги. Существенный вклад в это исследование вслед за Ю. Н. Куруновым внесли Я. Ш. Шварц, П. Н. Филимонов, С. Н. Белогородцев.

В настоящее время Новосибирский НИИ туберкулеза является научным, организационно-методическим и лечебно-консультативным центром противотуберкулезной службы на территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Институт курирует 21 субъект Федерации, то есть 66% территории России. Многие научные направления сформировались благодаря тому, что ННИИТ сотрудничает со всеми научными центрами страны, занимающимися туберкулезом, а также с различными институтами Российской академии наук, большинство из которых находится в Новосибирском академгородке. Благодаря активной работе открытого в 2010 г. в ННИИТ Сотрудничающего центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно проводится обучение практических врачей современным международным и российским принципам и подходам к диагностике и лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также развиваются тесные контакты с научными и медицинскими организациями ближнего и дальнего зарубежья. В 2015 г. ВОЗ присвоила ННИИТ статус Центра передового опыта сети супранациональных референс-лабораторий, основной задачей которого является обучение и поддержка лабораторной службы противотуберкулезных учреждений территории курации Института в диагностике туберкулеза, а также организация и участие в эпидемиологическом надзоре за распространенностью лекарственной устойчивости

микобактерий и выполнении внешнего контроля качества лабораторных исследований.

В клиниках Института проводятся диагностика и лечение легочных и внелегочных форм туберкулеза с использованием всего спектра современных медицинских технологий в области лабораторной и лучевой диагностики, фтизиатрии, урологии, хирургии, эндоскопии. Сотрудники института активно и успешно участвуют в проведении доклинических и клинических испытаний новых лекарственных средств.

С 1978 г. в институте работает Владимир Александрович Краснов. Здесь он сформировался как врач-фтизиатр, торакальный хирург и крупный ученый, стал доктором медицинских наук, профессором, заслуженным врачом России. Он является автором 346 научных работ, более 20 патентов, 14 монографий; им подготовлены 9 докторов и 15 кандидатов медицинских наук. В. А. Краснов руководит научным направлением по разработке методов оперативного лечения больных туберкулезом, является автором и соавтором оригинальных методов хирургического лечения наиболее тяжелой категории больных отягощенным туберкулезом органов дыхания (деструктивный распространенный, с множественной лекарственной устойчивостью и сопутствующими заболеваниями).

Более 30 лет Владимир Александрович Краснов возглавляет институт. За время его деятельности Новосибирский НИИ туберкулеза приобрел статус крупнейшего федерального центра и стал курировать работу фтизиатрической службы практически всех регионов Сибири и Дальнего Востока. Сотрудники института оказывают всестороннюю помощь врачам, специалистам по организационно-методической работе, руководителям фтизиатрических служб курируемых регионов, для этого используют все современные возможности дистанционной связи, выезды в зоны курации, проведение многочисленных семинаров, рабочих совещаний и конференций, некоторые из которых стали традиционными. Можно говорить о том, что сформировалась единая система координированной совместной деятельности коллектива ННИИТ, специалистов подразделений фтизиатрических служб регионов страны, профильных кафедр медицинских вузов, которая обеспечивает сбор информации, формирование прогноза и рекомендаций для улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке.

Результатом многолетней научной работы ННИИТ, возглавляемой В. А. Красновым, стали система борьбы с туберкулезом в федеральных округах – управленческая конструкция для повышения эффективности и результативности противотуберкулезной деятельности в условиях дефицита ресурсов в социальной сфере (О. В. Ревякина, 2001; Л. М. Погожева, 2004; Д. В. Степанов, 2006; А. В. Свистельник, 2009), а также несколько десятков медицинских технологий, среди них – адресная

терапия туберкулеза (Г. В. Плетнев, 1998; С. А. Медведев, 2010), малоинвазивные методики хирургического лечения туберкулеза органов дыхания и подготовки к нему (Д. В. Краснов, 2011; С. В. Склюев, 2012; Д. А. Скворцов, 2016, М. В. Лукьянова, 2017, Я. К. Петрова, 2018). Разрабатываемые сотрудниками института технологии и методики направлены на совершенствование диагностики (Л. Г. Вохминова, 2002; О. А. Серов, 2013; Я. Р. Батыршина, 2015; М. М. Зорина, 2015; Ж. А. Лаушкина, 2016) и повышение эффективности лечения сложных для ведения случаев туберкулеза различных локализаций, решение проблемы токсичности противотуберкулезных препаратов в условиях коморбидности (В. В. Романов; Ю. М. Харламова, 2006; О. В. Колесникова, 2007; Т. И. Петренко, 2008; Е. М. Жукова, 2009).

В настоящее время в НИИИТ проводится работа по таким научным направлениям, как:

- исследование распространения латентной туберкулезной инфекции у взрослого населения и ее роли в эпидемическом процессе;
- исследование механизмов локальной иммуносупрессии в зоне туберкулезного очага, в том числе потенциальной роли мезенхимальных стволовых клеток, аккумулирующихся в туберкулезных воспалительных инфильтратах;
- разработка методов оперативного лечения больных туберкулезом, оригинальных методов хирургического лечения наиболее тяжелой категории больных отягощенным туберкулезом органов дыхания (деструктивный распространенный, с множественной лекарственной устойчивостью);
- проблема сочетанной инфекции туберкулез – ВИЧ-инфекция – вирусный гепатит. Проведены эпидемиологические и клинические исследования на территории Сибири, которые подтвердили высокую актуальность этой проблемы (рост числа больных туберкулезом, страдающих ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами различной активности);

- эпидемиология лекарственно-устойчивого туберкулеза в Западной Сибири: генетическая и клиническая характеристика лекарственно-устойчивых изолятов B0/W148 *M. tuberculosis*, закономерности распространения и миграции лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза и влияние лечения на развитие вторичной лекарственной устойчивости на территориях Сибири;

- разработка новых лекарственных форм противотуберкулезных препаратов, представленных в виде наноаэрозолей, конъюгатов и липосомальных форм.

В коллективе Новосибирского НИИ туберкулеза трудятся 305 человек. Среди научных сотрудников и врачей, работающих в институте, многие являются ведущими экспертами, пользуются высоким авторитетом в российской и мировой фтизиатрии; 11 работников НИИИТ имеют ученую степень доктора медицинских наук, 23 – степень кандидата наук, 2 сотрудника удостоены почетного звания «Заслуженный врач России» и 4 – «Отличник здравоохранения».

В структуре медицинской помощи, которую оказывает клиника Новосибирского НИИ туберкулеза, эксклюзивные технологии занимают 30%. Планируется, что к 2021 г. доля использования уникальных (эксклюзивных) медицинских технологий в лечении пациентов достигнет в НИИИТ 40%. Богатая и яркая история института, высокопрофессиональный и дружный коллектив, который в нем работает, сложившаяся система наставничества при работе с молодыми специалистами, материальная база учреждения дают уверенность в том, что впереди у НИИИТ большие перспективы. Институт должен внести серьезный вклад в улучшение эпидемической ситуации в Сибири и на Дальнем Востоке, обеспечить в этих регионах решение задач, которые ставит перед фтизиатрическим сообществом Министерство здравоохранения и руководство страны.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «НИИИТ» МЗ РФ,  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

#### **Краснов Владимир Александрович**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
Тел./факс: 8 (383) 203-78-25.  
E-mail: info@nsk-niit.ru

#### **Шварц Яков Шмульевич**

доктор медицинских наук,  
заместитель директора по науке.  
Тел./факс: 8 (383) 203-83-58.  
E-mail: Yshschwartz@mail.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

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

#### **Vladimir A. Krasnov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25.  
Email: info@nsk-niit.ru

#### **Yakov Sh. Shvarts**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research.  
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-58.  
Email: Yshschwartz@mail.ru

**Петренко Татьяна Игоревна**

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.  
Тел.: 8 (383) 203-83-58.  
E-mail: [tipetrenko@gmail.com](mailto:tipetrenko@gmail.com)

**Ревякина Ольга Владимировна**

кандидат медицинских наук,  
руководитель научно-организационного сектора.  
Тел./факс: 8 (383) 203-83-67, 8 (383) 203-83-65.  
E-mail: [fosta-center@mail.ru](mailto:fosta-center@mail.ru)

**Степанов Дмитрий Викторович**

кандидат экономических наук, заместитель директора.  
Тел./факс: 8 (383) 203-79-92.  
E-mail: [info@nsk-niit.ru](mailto:info@nsk-niit.ru)

**Tatiana I. Petrenko**

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.  
Phone: +7 (383) 203-83-58.  
Email: [tipetrenko@gmail.com](mailto:tipetrenko@gmail.com)

**Olga V. Revyakina**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Epidemiology and Statistics Sector.  
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-67; +7 (383) 203-83-65.  
Email: [fosta-center@mail.ru](mailto:fosta-center@mail.ru)

**Dmitry V. Stepanov**

Doctor of Economic Sciences, Deputy Director.  
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-92.  
Email: [info@nsk-niit.ru](mailto:info@nsk-niit.ru)

Поступила 01.10.2019

Submitted as of 01.10.2019

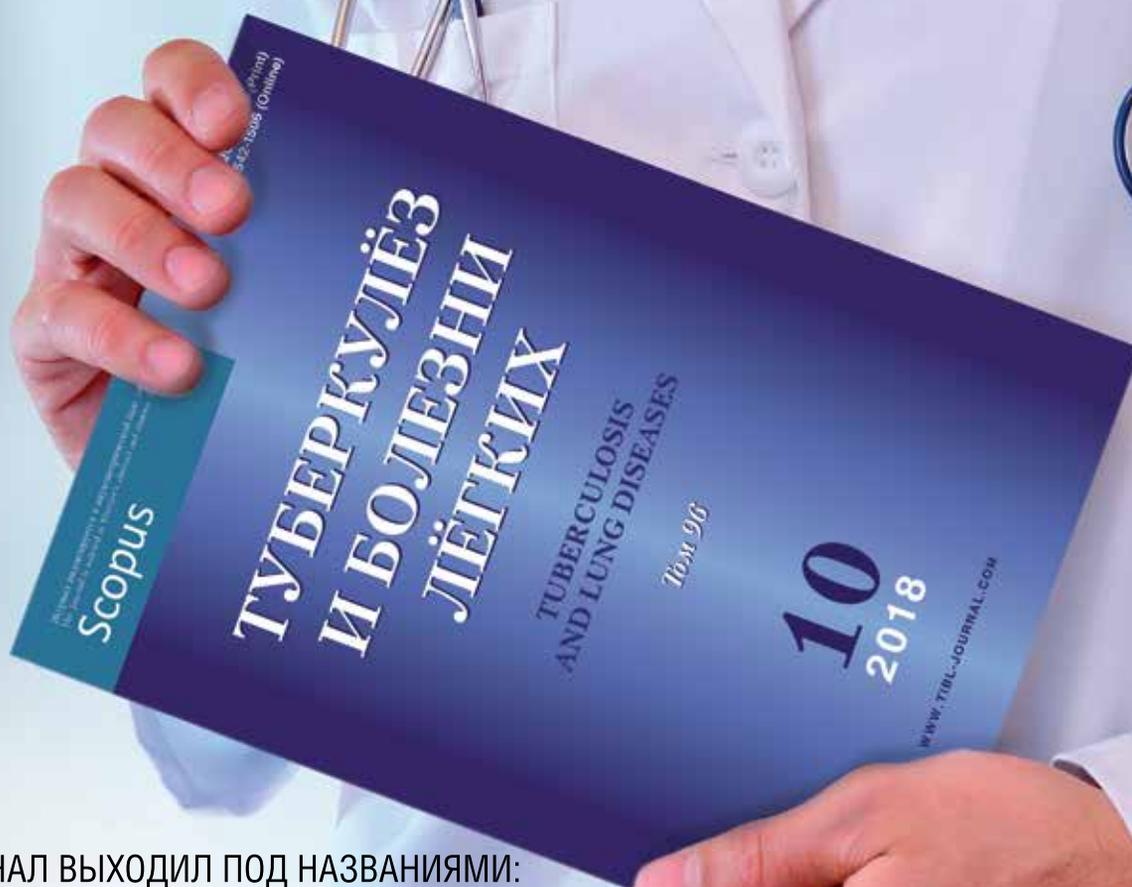
ЖУРНАЛ

# ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

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

ПОДПИШИСЬ  
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

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

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

**ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS**

**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:**

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

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

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

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

[www.tibl-journal.com](http://www.tibl-journal.com)

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

**Том 97, № 10, 2019**

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

**Периодичность** – 12 раз в год

**Тираж** – 1 000 экз.

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:**

**71460** – для индивидуальных подписчиков;

**71461** – для предприятий и организаций

Цена свободная

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

**Главный редактор**

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

**Ответственный секретарь**

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

**Научный редактор**

проф. И. В. Богдельникова

**Зав. редакцией**

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

**Издатель:** ООО «НЬЮ ТЕРРА»

**Тел.:** +7 (499) 665 28 01

**E-mail:** info@tibl-journal.com

**Ответственный за выпуск**

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

**Редактор**

Е. Н. Курючина

**Корректор**

Е. Г. Николаева

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

**Типография:** ООО «Типография Парадиз»

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

**Подписано в печать:** 30 октября 2019 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [tbl2015@yandex.ru](mailto:tbl2015@yandex.ru)**

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

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

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

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

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

**Volume 97, no. 10, 2019**

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

**Publication frequency** – 12 issues per year

**Run:** 1 000 copies.

**Distribution through Rospechat subscription:**

**71460** – for individuals;

**71461** – for organisations.

The price is free of control

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

**Editor-in-Chief**

Prof. I. A. VASILYEVA

**Executive Secretary**

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

**Science Editor**

Prof. I. V. Bogadelnikova

**Managing Editor**

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

**Publisher:** ООО NEW TERRA

**Phone:** +7 (499) 665 28 01

**Email:** info@tibl-journal.com

**Publication Manager**

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

**Editor**

E. N. Kuryuchina

**Corrector**

E. G. Nikolaeva

**Layout and Computer Design**

A. D. Fufaev

**Advertisement Service**

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

**Printed by** ООО Tipographia Paradiz

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

**Signed to print:** October 30, 2019

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [tbl2015@yandex.ru](mailto:tbl2015@yandex.ru)**

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

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

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

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

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

 **Sirturo™**



**Generium**

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

 **Фармстандарт**

ЛП-002281

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