

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

**2** ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
**2016**  
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор И. А. ВАСИЛЬЕВА

В. А. АКСЕНОВА, Ф. А. БАТЫРОВ, И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА, С. Е. БОРИСОВ,  
Н. И. БРИКО, В. В. ВЛАСОВ, Л. Н. ДВОРЕЦКИЙ, В. А. КРАСНОВ, О. В. ЛОВАЧЕВА,  
Б. М. МАЛИЕВ, Е. С. ОВСЯНКИНА, В. Д. ПАРШИН, М. РАВИЛЬОНЕ (Швейцария),  
Е. М. СКРЯГИНА (Беларусь), С. В. СМЕРДИН, В. А. СТАХАНОВ, П. ФАРМЕР (США),  
Е. И. ШМЕЛЕВ, А. Э. ЭРГЕШОВ, П. К. ЯБЛОНСКИЙ

Научный редактор: И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА

Ответственный секретарь: О. В. ЛОВАЧЕВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. Л. ГУРЕВИЧ (Минск, Беларусь), Р. Ш. ВАЛИЕВ (Казань, РФ),  
Д. Н. ГОЛУБЕВ (Екатеринбург, РФ), М. Д. САФАРЯН (Ереван, Армения),  
А. М. УБАЙДУЛЛАЕВ (Ташкент, Узбекистан), Ю. П. ЧУГАЕВ (Екатеринбург, РФ)

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Оригинальные статьи

### Original Articles

- Шугаева С. Н., Савилов Е. Д.*  
Факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией 8
- Довгополок Е. С., Пузырева Л. В., Левахина Л. И., Мордык А. В., Тюменцев А. Т., Сафонов А. Д.*  
Профилактика туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе 13
- Цыбикова Э. Б., Зубова Н. А.*  
Химиопрофилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции 16
- Гусейнов Г. К., Гиреев Т. Г.*  
Поздние рецидивы у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких 26
- Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н.*  
Опыт применения препарата бедаквилин (Сиргуро®) в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя 29
- Зарипова Т. Н., Антипова И. И.*  
Клинико-биохимическая и иммунологическая характеристика больных бронхиальной астмой при наличии у них сопутствующей гипертонической болезни 36
- Онян А. В., Авдиенко В. Г., Бабаян С. С., Багдасарян Т. Р., Гергерт В. Я.*  
Моноклональные антитела против *Mycobacterium tuberculosis*, выявляющие антиген в моче больных туберкулезом легких 42

### Обзор

### Review

- Спринджук М. В., Сергеев Р. С., Демидчик Ю. Е., Залуцкая О. М., Скрягин А. Е., Скрягина А. М.*  
Программное обеспечение для обработки данных полногеномного секвенирования микроорганизмов 48

### Клиническое наблюдение

### Clinical Case

- Овсянкина Е. С., Карпина Н. Л., Полуэктова Ф. Г., Касимцева О. В., Михайлов С. Г., Эргешов А. Э.*  
Случай эффективного лечения туберкулеза легких у девочки-подростка после трансплантации почки 56
- Ovsyankina E. S., Karpina N. L., Poluehktova F. G., Kasimtseva O. V., Mikhaylov S. G., Ergeshov A. Eh.*  
The clinical case of effective treatment of pulmonary tuberculosis in the female adolescent after kidney transplantation

# СПАРФЛО®

## СПАРФЛОКСАЦИН

Антибактериальное средство  
группы фторхинолонов III поколения



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

Включен в проект  
**ЖНВЛП**  
с 2012 года



## УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ

- Длительный период полувыведения (16–30 часов) – возможность приема 1 раз в сутки<sup>1</sup>
- Крайне медленное развитие резистентности к спарфлоксацину, перекрестная резистентность к другим противомикробным препаратам не выявлена<sup>1</sup>
- Отсутствие взаимодействий с СУРЗА4 – возможность комбинации с антиретровирусными средствами для лечения ко-инфекции: ВИЧ/туберкулез<sup>2</sup>
- Высокое качество и доступная стоимость

<sup>1</sup> Информация из инструкции по медицинскому применению препарата Спарфло®

<sup>2</sup> Global overview of new anti-TB compounds.

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

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

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

# «ПРОБЛЕМА ТУБЕРКУЛЕЗА В XXI ВЕКЕ: НОВЫЕ ЗАДАЧИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ»



1-2 ИЮНЯ

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаю вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблема туберкулеза в XXI веке: новые задачи и современные решения».

На пленарных и секционных заседаниях конференции будут рассматриваться следующие вопросы:

- ▶ национальная программа по борьбе с туберкулезом в РФ и стратегия ВОЗ на период после 2015 г.;
- ▶ современные технологии диагностики туберкулеза ;
- ▶ контроль за распространением туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя в РФ и роль референс-лабораторий;
- ▶ диагностика и лечение туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя;
- ▶ латентная туберкулезная инфекция;
- ▶ внелегочный туберкулез;
- ▶ предупреждение распространения ВИЧ-и/ТБ коинфекции;
- ▶ меры повышения приверженности больных туберкулезом к лечению.

В рамках конференции состоится заседание профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фтизиатрия» при главном специалисте-фтизиатре.

*С уважением,  
Президент Российского общества фтизиатров/  
Ассоциации фтизиатров России,  
главный внештатный специалист-фтизиатр  
Минздрава России, профессор*

**И. А. Васильева**

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

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

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

# «ПРОБЛЕМА ТУБЕРКУЛЕЗА В XXI ВЕКЕ: НОВЫЕ ЗАДАЧИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ»



2016 г.

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское общество фтизиатров/Ассоциация фтизиатров России,  
НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

## ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

1-2 июня 2016 года

## МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

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

Для участия в конференции приглашаются фтизиатры, инфекционисты, пульмонологи, врачи-специалисты, оказывающие медицинскую помощь больным туберкулезом, главные внештатные специалисты-фтизиатры субъектов РФ, руководители медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия», руководители и сотрудники кафедр фтизиатрии/фтизиопульмонологии, аспиранты, ординаторы.

## РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ

Электронная регистрация участников конференции на сайте [www.roftb.ru](http://www.roftb.ru)  
будет открыта до 30 мая 2016 г.

Все участники конференции получают сертификаты.  
Участие в конференции БЕСПЛАТНОЕ.

## НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

Заявки на участие в научной программе (устные доклады) принимаются  
до 1 апреля 2016 г. по электронной почте: [programma@roftb.ru](mailto:programma@roftb.ru)  
Тестов Вадим Витальевич (тел./факс +7 499 785 91 90)  
Самойлова Анастасия Геннадьевна (тел. +7 903 207 61 78)

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

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

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

# «ПРОБЛЕМА ТУБЕРКУЛЕЗА В XXI ВЕКЕ: НОВЫЕ ЗАДАЧИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ»



1-2 ИЮНЯ

## ТЕЗИСЫ

Тезисы принимаются до **15 марта 2016 г.** на электронный адрес: [tezis@roftb.ru](mailto:tezis@roftb.ru)

От одного первого автора принимается не более одной работы.

Подача тезисов для опубликования не является заявкой на выступление с докладом.

Тезисы конференции будут изданы отдельным сборником.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ

### ФОРМАТ:

Объем тезисов до двух страниц, шрифт Times New Roman, кегль 12, поля: верхнее – 2 см; нижнее – 2 см; левое – 3 см; правое – 1,5 см. Текст тезисов набирается без отступа слева через 1 интервал, выравнивание «по ширине».

### СТРУКТУРА ТЕЗИСОВ:

Первая строка – заголовок (прописные буквы без выделения жирным шрифтом), после которого с новой строки указываются фамилии и инициалы авторов. На следующей строке следует название учреждения (без указания кафедры или отдела) с наименованием города, в котором оно находится. Если авторы работают в разных учреждениях/подразделениях это должно быть отмечено (1, 2 и т.д.) после фамилии соответствующего автора. Перед текстом тезисов делается промежуток не менее чем в 1 строку.

Символы и сокращения необходимо расшифровывать при первом их использовании. Допускается размещение в тексте одной таблицы. Сокращения, применяемые при составлении таблиц, выносятся в примечание после таблицы.

**Рисунки, диаграммы и фотографии в тексте не допускаются.**

### РАЗДЕЛЫ ТЕЗИСОВ:

Цель исследования, материалы и методы, результаты, заключение (выводы). Наименования разделов выделяются жирным шрифтом, набираются без отступа слева.

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

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

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

# «ПРОБЛЕМА ТУБЕРКУЛЕЗА В XXI ВЕКЕ: НОВЫЕ ЗАДАЧИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ»



2016 г.

## КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

На последней строке страницы необходимо указать ФИО ответственного лица и адрес электронной почты для связи в следующем виде:

*Иванов Иван Иванович, e-mail: адрес@почта.ru (.com или др.)*

Название электронной версии тезисов формируется из ФИО первого автора латинскими буквами, например: *IvanovI.I.doc*.

Необходимо, чтобы тезисы были сохранены с расширением *.doc*, т.е. как документ Microsoft Word 97- 2003 или в более поздних версиях Word (с расширением файла *.docx*).

**Организационный комитет оставляет за собой право отклонять тезисы, которые не соответствуют научным критериям и требованиям оформления.**

Организационно-техническое сопровождение конференции осуществляет ООО «НЬЮ ТЕРРА». С более подробной информацией о мероприятии можно ознакомиться на сайте [www.roftb.ru](http://www.roftb.ru)

## РАЗМЕЩЕНИЕ В ОТЕЛЕ:

Для бронирования номеров в отеле «Холидей ИНН Сокольники» необходимо заполнить заявку на бронирование, приложить реквизиты для выставления счета и отправить по адресу: [sokolniki.reservations@ihg.com](mailto:sokolniki.reservations@ihg.com)

Заявку на бронирование гостиницы можно скачать на сайте [www.roftb.ru](http://www.roftb.ru)

Более подробная информация - отдел бронирования отеля Холидей ИНН Сокольники:

Тел.: +7 (495) 787 19 29;

Тел.: 8 (800) 700 84 29

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

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

### ФАКТОРЫ РИСКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С. Н. ШУГАЕВА<sup>1</sup>, Е. Д. САВИЛОВ<sup>1,2</sup>

### RISK FACTORS OF DEVELOPING TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH PERINATAL HIV INFECTION

S. N. SHUGAEVA<sup>1</sup>, E. D. SAVILOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Training, Irkutsk, RF  
<sup>2</sup>Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, RF

Обследовано 130 детей: 65 детей, больных туберкулезом и перинатальной ВИЧ-инфекцией (сплошная выборка); 65 детей, больных туберкулезом (парная выборка по гендерно-возрастным признакам). К значимым факторам риска туберкулеза при коинфицировании ВИЧ отнесены: контакт с больным активным туберкулезом (ОШ = 2,2 [1,03-4,60]), отсутствие противотуберкулезной вакцинации (ОШ = 7,9 [2,2-28,5]), дефекты полноты и кратности лучевых осмотров взрослого окружения ребенка (ОШ = 4,4 [2,0-9,6]), ненадлежащее наблюдение больного ВИЧ-инфекцией ребенка в учреждениях общей лечебной сети (ОШ = 2,6 [1,2-5,4]) и социально-девиантное поведение взрослых членов семьи (ОШ = 3,8 [1,8-8,0]).

*Ключевые слова:* туберкулез, ВИЧ-инфекция, дети, факторы риска.

130 children were examined: 65 children suffering from tuberculosis and perinatal HIV-infection (continuous sampling); 65 children suffering from tuberculosis (pairwise sampling as per gender and age). The following was considered to be a significant risk factor in TB/HIV co-infection: exposure to the infectious tuberculosis patient (OR = 2.2 [1.03-4.60]); lack of anti-tuberculosis vaccination (OR = 7.9 [2.2-28.5]); defects in completeness and frequency of X-ray examination of the adults surrounding the child (OR = 4.4 [2.0-9.6]); poor follow-up of the HIV-infected child in the general medical services (OR = 2.6 [1.2-5.4]) and socially marginalized behavior of the adult family members (OR = 3.8 [1.8-8.0]).

*Key words:* tuberculosis, HIV-infection, children, risk factors.

Одной из важнейших суперинфекций у больных ВИЧ-инфекцией, определяющей тяжесть течения болезни и витальный прогноз, является туберкулез. Кооперация и синергичность этих инфекций привели к возникновению и дальнейшей прогрессии нового эпидемического процесса – ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, масштабы которого особенно заметны в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза [3, 9].

На территориях, неблагополучных по обеим инфекциям, туберкулез развивается у 50-75% больных ВИЧ-инфекцией, обеспечивая негативную динамику эпидемиологических показателей коморбидной патологии [2, 3, 9]. Например, Иркутская область, являющаяся одной из наиболее неблагополучных российских территорий по пораженности ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, в 2010 г. стала «лидером» и по распространенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (70,5 ‰<sub>0000</sub>), сохраняя напряженность ситуации до настоящего времени [5].

В эпидемический процесс ВИЧ-ассоциированного туберкулеза вовлечены все возрастные группы населения, в том числе и дети [1-3, 6, 9, 10]. Уста-

новлено, что резистентность к туберкулезной инфекции при перинатальном инфицировании ВИЧ в первую очередь зависит от исходной степени иммуносупрессии, темпов прогрессирования и стадии ВИЧ-инфекции. В клинических исследованиях подчеркивается значимая роль антиретровирусной терапии в снижении заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией детей (до 70%), особенно при сочетании ее с превентивной терапией туберкулеза (до 90%). И наоборот, естественное течение ВИЧ-инфекции способствует более частому развитию прогрессирующего, тяжелого течения туберкулеза даже на фоне адекватной специфической терапии [7, 8, 11].

Тем не менее многие аспекты эпидемиологии туберкулеза у больных перинатальной ВИЧ-инфекцией детей, несмотря на подчеркнутую в научных публикациях важность этой проблемы, остаются недостаточно изученными [1, 5]. Выявление факторов риска туберкулеза позволит выделить максимально уязвимые медико-социальные группы среди больных ВИЧ-инфекцией детей и оптимизировать мероприятия по профилактике и раннему выявлению этой важнейшей суперинфекции.

Цель исследования: выявление факторов риска туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей для оптимизации комплекса противотуберкулезных мероприятий и улучшения качества оказания медицинской помощи детскому населению данной категории.

### Материалы и методы

На базе Иркутского областного противотуберкулезного диспансера и Иркутской областной детской туберкулезной больницы проведено ретроспективное исследование факторов риска у 130 больных туберкулезом детей, разделенных на две сопоставимых группы: группа ВИЧи/ТБ (основная) – 65 детей, больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (сплошная выборка, период 2000-2013 гг.), и группа ТБ (группа сравнения) – 65 детей с моноинфекцией туберкулеза (попарная выборка по гендерно-возрастным признакам). Средний возраст детей (по медиане) в основной группе наблюдения составил 3 года, а в группе сравнения – 3 года 4 месяца ( $p > 0,05$ ). По гендерному признаку обе группы были полностью идентичны (48% мальчиков и 52% девочек).

Методы исследования: выкопировка медицинской документации (амбулаторная карта развития детей ф. № 112, амбулаторная карта больного туберкулезом, карта стационарного больного); интервьюирование родителей (опекунов) детей и врачей-педиатров поликлинической службы.

Исследование включало изучение 11 показателей, разделенных на 2 блока: блок признаков, ассоциированных с туберкулезной инфекцией (5 признаков), и блок, включающий социальные параметры (6 признаков).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов программ

SPSS Statistic-17 и рекомендаций, изложенных в соответствующих руководствах [4, 6]. Данные представлены в виде абсолютных ( $n$ ) и относительных величин с доверительными интервалами ( $P$  [ДИ<sub>0,95</sub>]). При оценке вероятности события рассчитаны отношение шансов и доверительные интервалы к нему (ОШ [ДИ<sub>0,95</sub>]). Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез о существовании различий принят равным 0,05 ( $z$ -критерий; критерий  $\chi^2$ : при  $P_{abc} < 10 - \chi^2$  с поправкой Йетса, при  $P_{abc} < 5 -$  двусторонний точный критерий Фишера).

Термин «социальная девиация» использован в медицинском аспекте и применен по отношению к семьям, члены которых имели алкогольную и/или наркотическую зависимость.

### Результаты исследования

Сопоставление по 5 показателям, принадлежащим к первому блоку детерминант риска туберкулеза, представлено в табл. 1. Сравнительный анализ выявил наличие выраженных неблагоприятных изменений изучаемых показателей у детей, больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Большую распространенность в основной группе наблюдения демонстрировали 4 из 5 анализируемых показателей. С превалирующими частотами (более 60%) выявлены 3 первых указанных в таблице признака, 2 из которых – «установлен контакт с больным(и) активным туберкулезом» и «дефекты флюорографического (ФЛГ) обследования взрослого окружения ребенка» – имели частоты более 75% и статистические отличия от уровня их распространенности в группе сравнения. Статистическая значимость различий подтверждена также для признака «отсутствие противотуберкулезной вакцинации», выявленного примерно у каждого пятого ребенка с коморбидной патологией.

Таблица 1

**Сравнение частот встречаемости признаков, ассоциированных с туберкулезной инфекцией, ( $P_{abc}/\%$  [ДИ<sub>0,95</sub>]) у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и туберкулезом**

Признак	Группа ВИЧи/ТБ, $n = 65$	Группа ТБ, $n = 65$	$\chi^2: p$	ОШ [ДИ <sub>0,95</sub> ]
Установлен контакт с больным(и) активным туберкулезом	<b>49/75,4</b> [-]	38/58,5 [45,0-71,9]	4,20 0,0403	2,2 [1,03-4,60]
Дефекты ФЛГ-обследования взрослого окружения ребенка	<b>52/80,0</b> [-]	31/47,7 [34,0-61,3]	14,70 0,0001	4,4 [2,0-9,6]
Отсутствие или низкая приверженность терапии ЛТИ до выявления туберкулеза	40/61,5 [48,2-74,9]	42/64,6 [51,5-77,7]	0,13 0,7163	0,8 [0,4-1,8]
Отсутствие противотуберкулезной вакцинации	<b>18/27,7</b> [-]	3/4,6 [-]	– 0,0006	7,9 [2,2-28,5]
Поствакцинный рубец отсутствует или менее 3 мм	10/21,3 [-]	16/25,8 [-]	1,20 0,2730	0,8 [0,3-1,9]

*Примечание:* полужирный шрифт – статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$ ; [-] – ДИ не рассчитан при 30% > P > 70%.

По данным настоящего исследования, риск развития туберкулезного процесса у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией был тесно связан с наличием контакта с больным(и) активным туберкулезом, ожидаемо чаще выявляемого у 75,4% детей группы ВИЧи/ТБ (ОШ = 2,2). Большая частота встречаемости установленного контакта с больными туберкулезом у детей группы ВИЧи/ТБ, по нашему мнению, связана прежде всего с высокой распространенностью туберкулеза как вторичной патологии ВИЧ-инфекции у взрослых и более высокой контагиозностью микобактериальной инфекции у детей за счет основного заболевания, т. е. ВИЧ-инфекции.

Тем не менее обращает на себя внимание то, что у каждого четвертого больного ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ребенка источник микобактериальной инфекции не установлен. На фоне крайне высокой распространенности в основной группе дефектов полноты и кратности профилактических ФЛГ-осмотров взрослого окружения детей (80,0%) данный факт свидетельствует как о высокой вероятности значимо большего «резервуара» туберкулезной инфекции в окружении больных ВИЧ-инфекцией детей, так и о недостаточной эффективности мер эпидемиологического контроля по отношению к данной инфекции в изучаемой когорте детского населения.

Высокая распространенность и статистически значимое отличие частоты встречаемости показателя «дефекты ФЛГ-обследования взрослого окружения ребенка» позволяют отнести его к значимым предикторам туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

О низкой эффективности рассматриваемого направления профилактической деятельности сви-

детельствуют также недостатки организации профилактических лучевых осмотров окружения детей группы сравнения. С нашей точки зрения, устранение дефектов лучевого скрининга взрослого окружения детей в общей лечебной сети в значительной степени может способствовать повышению качества оказания противотуберкулезной помощи детскому населению. В этой группе наблюдения дефекты ФЛГ-обследования также находились на недопустимо высоком уровне (47,7%).

К значимому фактору риска туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей отнесен и признак «отсутствие противотуберкулезной вакцинации», выявленный практически у каждого пятого ребенка с коморбидной патологией (27,7%) и лишь у каждого двадцатого больного монотуберкулезом (4,6%) (ОШ = 7,9). Если учесть, что в группе ТБ были вакцинированы 95,4% детей, что совпадает с популяционными показателями охвата вакцинацией на территории РФ и Иркутской области в течение последних 10 лет (z-критерий,  $p > 0,05$ ), то становится очевидным, что противотуберкулезная иммунизация детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями, является мощным сдерживающим фактором эпидемического распространения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у детей.

Следующий раздел исследования посвящен выявлению социально-ассоциированных признаков, являющихся предикторами туберкулеза при коинфицировании ВИЧ. В табл. 2 приведено сравнение частоты встречаемости 6 социально-ассоциированных негативных признаков, большинство которых (5 из 6) демонстрировали большую распространенность в группе детей с коморбидной патологией. Статистическую значимость различий по частоте встречаемости выявили по двум признакам: «де-

Таблица 2

**Сравнение частот встречаемости социально-ассоциированных признаков ( $P_{acc}/\%$  [ДИ<sub>0,95</sub>]) у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и туберкулезом**

Признак	Группа ВИЧи/ТБ, $n = 65$	Группа ТБ, $n = 65$	$\chi^2; p$	ОШ [ДИ <sub>0,95</sub> ]
Дефекты медицинского наблюдения детей в общей лечебной сети	<b>48/73,8</b> [-]	34/52,3 [38,7-66,0]	6,47 0,0110	2,6 [1,2-5,4]
Социально-девиантное поведение членов семьи	<b>41/63,1</b> [49,8-76,3]	20/30,8 [18,0-43,5]	13,62 0,0002	3,8 [1,8-8,0]
Низкая финансовая обеспеченность семьи	52/80,0 [-]	49/75,4 [-]	0,40 0,5274	1,3 [0,6-3,0]
Неработающие родители или опекуны	44/67,9 [54,8-80,6]	37/56,9 [43,4-70,5]	1,6 0,2052	1,6 [0,8-3,2]
Неполная нуклеарная семья	28/43,1 [29,5-56,6]	31/47,7 [34,0-61,3]	0,28 0,5972	0,8 [0,4-1,7]
Сиротство (в том числе социальное)	6/9,2 [-]	2/3,1 [-]	- 0,2735	3,2 [0,6-16,5]

*Примечание:* полужирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий по критерию  $\chi^2$ ; [-] – ДИ не рассчитан при  $30\% > P > 70\%$ .

фекты медицинского наблюдения детей в общей лечебной сети» и «социально-девиантное поведение членов семьи».

Вероятность развития туберкулеза в группе наблюдения детей с ВИЧ-инфекцией напрямую связана прежде всего с пробелами в профилактической деятельности медицинской службы. К ним следует отнести дефекты ФЛГ-обследования взрослого окружения (рассмотренные выше) и ненадлежащее медицинское наблюдение детей в учреждениях общей лечебной сети. Выявленное в 73,8% случаев ненадлежащее наблюдение больных ВИЧ-инфекцией детей в учреждениях педиатрической сети способствовало не только развитию туберкулеза, но и высокому риску его неблагоприятного течения в дальнейшем [7].

В этой связи следует отметить, что высокая частота встречаемости в сравниваемых группах детей признака социальной девиации семьи (63,1% в группе ВИЧ/ТБ и 30,8% в группе ТБ) является не только весьма характерной для рассматриваемого заболевания, но и относится к выраженному социальному предиктору туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

К значимым маркерам риска туберкулеза в обеих группах наблюдения следует также отнести такие социально-ассоциированные признаки, как низкая финансовая обеспеченность семьи (80,0% в основной группе и 75,4% в группе сравнения), неработающие родители или опекуны (67,9 и 56,9% соответственно) и неполная семья (43,1 и 47,7% соответственно). Все эти признаки не имели значимых межгрупповых различий. Тем не менее последняя группа маркеров риска в совокупности с низкой приверженностью превентивной терапии латентной туберкулезной инфекции закономерно повышают риск активного туберкулеза у детей независимо от их ВИЧ-статуса.

### Заключение

По результатам исследования выявлены следующие факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: контакт с больным(и) активным туберкулезом, отсутствие противотуберкулезной вакцинации, дефекты полноты и кратности ФЛГ-осмотров взрослого окружения детей, ненадлежащее наблюдение детей в общей лечебной сети, социальная девиация семьи.

Дефекты медицинского сопровождения детей в значимой мере обусловлены алкогольной и/или наркотической зависимостью взрослых членов семьи больных ВИЧ-инфекцией детей, вероятность которой в 3,8 раза выше по сравнению с окружением детей с ВИЧ-негативным статусом.

Воздействие выявленных факторов риска туберкулеза может быть нивелировано усилением мер

эпидемиологического контроля в общей лечебной и фтизиатрической службах.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Сокольская Е. А. Туберкулез у детей и подростков в России в XXI веке // Совершенствование мед. помощи больным туберкулезом: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 328-330.
2. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Эл. науч. журн. Социальные аспекты здоровья населения. 13.04.2012. Режим доступа [http://vestnik.mednet.ru/]
3. Покровский В. В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 4-10.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2003.
5. Розенберг В. Я., Плотникова Ю. К., Кошкина О. Г. и др. Проблема туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Иркутской области // Актуальные проблемы фтизиатрии: мат-лы науч.-практ. конф., посвященной 90-летию противотуберкулезной службы Иркутской области. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО «ИГМАПО», 2013. – С. 51-53.
6. Савилов Е. Д., Астафьев В. А., Жданова С. Н. и др. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011.
7. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Петрова А. Г. Факторы риска прогрессивного течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: результаты когортного исследования // Эпидемиол. и вакцинопрофилактик. – 2015. – Т. 14, № 2 (81). – С. 45-49.
8. Abuogi L. L., Mwachari C., Leslie H. H. et al. Impact of expanded antiretroviral use on incidence and prevalence of tuberculosis in children with HIV in Kenya // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – № 14. – P. 1291-1297.
9. Kwan C. K., Ernst J. D. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic // Clin. Microbiol. Rev. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 351-376.
10. Valley M., Adada H., Nour S. A. et al. HIV effect on TB epidemiology: 1993 through 2010 // Chest. – 2013. – Vol. 144, № 4. – P. 263-268.
11. Walters E., Cotton M. F., Rabie H. et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children on anti-retroviral therapy // BMC Pediatr. – 2008. – № 8. – P. 1-2.

### REFERENCES

1. Aksенова V.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A. Tuberculosis in children and adolescents in Russia in the XXI cent. *Sovershenstvovaniye meditsinskoy pomoshchi bolnym tuberkulezom. Materualy Vseros. nauchn.-prakt. konf.* [Improvement of medical care provision for tuberculosis patients. Materials of All-Russian of Scientific and Practical Conference]. St. Petersburg, 2011, pp. 328-330. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B., Eysmont N.V. Epidemic situation of tuberculosis and HIV-infection in the Russian Federation. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 13.04.2012, Available at: [http://vestnik.mednet.ru/]
3. Pokrovsky V.V. HIV/AIDS in Russia: situation and forecast. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2008, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)
4. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica*. [Statistic analysis of medical data. Use of the applied software of Statistica]. Moscow, MediaSfera Publ., 2003.
5. Rozenberg V.Ya., Plotnikova Yu.K., Koshkina O.G. et al. Problem of tuberculosis and HIV infection in Irkutsk Region *Aktual'nye problemy ftiziatrii: mat-ly nauch-prakt. konf., posvyaschennoy 90-letiyu protivotuberkuleznoy sluzhby Irkutskoy oblasti*. [Actual issues of tuberculosis control. Materials of scient.-pract. conference devoted to the 90th Anniversary of Irkutsk Regional Tuberculosis Service]. Irkutsk, RIO GBOU DPO IGMAPO Publ., 2013, pp. 51-53. (In Russ.)
6. Savilov E.D., Astafiev V.A., Zhdanova S.N. et al. *Epidemiologicheskiy analiz: Metody statisticheskoy obrabotki materiala*. [Epidemiological analysis. Methods for data statistic processing]. Novosibirsk, Nauka-Tsentr Publ., 2011.
7. Shugaeva S.N., Savilov E.D., Petrova A.G. Risk factors of progressive course of tuberculosis in children with perinatal HIV infection: results of cohort trial. *Epidemiol. i Vaksino profilaktika*, 2015, vol. 14, no. 2(81), pp. 45-49. (In Russ.)

8. Abuogj L.L., Mwachari C., Leslie H.H. et al. Impact of expanded antiretroviral use on incidence and prevalence of tuberculosis in children with HIV in Kenya. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, no. 14, pp. 1291-1297.
9. Kwan C.K., Ernst J.D. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2011, vol. 24, no. 2, pp. 351-376.
10. Valley M., Adada H., Nour S.A. et al. HIV effect on TB epidemiology: 1993 through 2010. *Chest*, 2013, vol. 144, no. 4, pp. 263-268.
11. Walters E., Cotton M.F., Rabie H. et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatr.*, 2008, no. 8, pp. 1-2.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Шугаева Светлана Николаевна**  
ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза.  
г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100.  
E-mail: shugaeva\_s@mail.ru

Поступила 21.10.2015

## ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Е. С. ДОВГОПОЛЮК<sup>1</sup>, Л. В. ПУЗЫРЕВА<sup>2</sup>, Л. И. ЛЕВАХИНА<sup>1</sup>, А. В. МОРДЫК<sup>2</sup>, А. Т. ТЮМЕНЦЕВ<sup>1</sup>, А. Д. САФОНОВ<sup>2</sup>

### PREVENTION OF TUBERCULOSIS IN THOSE HIV-INFECTED IN SIBERIAN FEDERAL DISTRICT

E. S. DOVGOPOLYUK<sup>1</sup>, L. V. PUZYREVA<sup>2</sup>, L. I. LEVAKHINA<sup>1</sup>, A. V. MORDYK<sup>2</sup>, A. T. TYUMENTSEV<sup>1</sup>, A. D. SAFONOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора,  
Сибирский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Омск

<sup>2</sup>Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Омск

<sup>1</sup>Omsk Research Institute of Feral Herd Infections by Rospotrebnadzor,  
Siberian Federal Regional Center for AIDS Prevention and Control, Omsk, RF

<sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk, RF

С целью оценки эффективности и объема проводимых мероприятий по профилактике туберкулеза среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе осуществлен анализ статистических данных за 5 лет, полученных из годовых отчетов и основных статистических форм. В округе охват периодическими осмотрами на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией соответствует высокому показателю и составляет 99,9% (метод рентгенографии). Всего обследовано на вторичные заболевания, в том числе и на туберкулез, 96,1% больных ВИЧ-инфекцией. Ежегодно увеличивается частота проведения химиопрофилактики туберкулеза у лиц с иммунодефицитом, развившимся на фоне ВИЧ. Однако основное ядро заболевших туберкулезом больных составляют пациенты на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Данная ситуация объясняется отсутствием мотивации и приверженности к лечению и обследованию у лиц, живущих с ВИЧ, что приводит к нарастающей эпидемии туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, Сибирский федеральный округ, профилактика туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией, коинфекция.

In order to evaluate the efficiency and scope of tuberculosis prevention activities conducted among those HIV-infected in Siberian Federal District the statistic data for 5 years have been derived from annual reports and main statistic forms and analyzed. The coverage with preventive screening for tuberculosis among the HIV-infected is high in the district and makes 99.9% (by X-ray). 96.1% of HIV patients have been examined for secondary disorders including tuberculosis. The frequency of tuberculosis preventive chemotherapy in those with immune suppression due to HIV goes up every year. However the main pool of those falling ill with tuberculosis are the patients at the late stages of HIV-infection. This unfavorable situation is due to the lack of motivation and treatment and examination compliance in those living HIV thus it results in the increase of tuberculosis epidemics in HIV patients.

**Key words:** HIV-infection, Siberian Federal District, tuberculosis prevention in HIV patients, co-infection.

Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе (СФО) в 2010 г. был в 1,9 раза выше общероссийского (78,1 новых случая на 100 тыс. населения), а пораженности – в 1,4 раза (528,6 чел. с ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения). Среди вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией на долю туберкулеза приходится 30,1%, среди причин смерти – 39,9% [1].

Базовая стратегия по снижению заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, основывается на стратегиях борьбы с туберкулезом, а также профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, включая сотрудничество между национальными программами по ВИЧ-инфекции и туберкулезу [2].

Цель исследования: анализ эффективности мероприятий по профилактике туберкулеза среди пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию, на территории СФО с 2010 по 2014 г.

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные форм федерального государственного статистического наблюдения, «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ», статистической формы № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», экспресс-информации «Об эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции», данных программы «АСОДОС» (списки выявленных ВИЧ-инфицированных), статистической формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», статистической формы № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», справки специализированной НИ лаборатории по профилактике и борьбе со СПИДом ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» (Федеральный научно-методиче-

ский центр по профилактике и борьбе со СПИДом) по эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации с 2010 по 2014 г.

Полученные данные обработаны с помощью программного средства Microsoft Excel.

### Результаты исследования

Учитывая высокий риск развития вторичных заболеваний в условиях иммунодефицита, в том числе туберкулеза, всем больным ВИЧ-инфекцией каждые 6 мес. проводится рентгенологическое исследование, при наличии жалоб на кашель, длительную лихорадку, одышку выполняется исследование мокроты на наличие микобактерий туберкулеза. Так, в 2010 г. из числа больных ВИЧ-инфекцией на вторичные заболевания обследовано 42 811 человек, из них на туберкулез – 39 761 (92,9% от числа обследованных), при этом лучевой метод обследования применялся в 39 573 (99,5%) случаях, а бактериологический – в 3 150 (7,4%).

Активизация деятельности центров по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (ЦСПИД) во всех регионах привела к увеличению охвата обследованием на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией. В 2014 г. доля обследованных на туберкулез составила 96,1%, рентгенологическое исследование органов грудной клетки проведено у 83 755 (99,9%), микроскопия мокроты – у 10 578 (12,1%) пациентов с ВИЧ-инфекцией (рис. 1).

Необходимо подчеркнуть факт отсутствия мотивации и приверженности к лечению и обследованию пациентов с ВИЧ-инфекцией на исследуемой территории, что подтверждается следующими дан-

ными. Если в 2014 г. всего лиц с ВИЧ-инфекцией в СФО было зарегистрировано 148 708, то на учете состояло лишь 87 166 (58,6%) человек. В предыдущие года доля иммунодефицитных лиц, состоявших на учете в региональных ЦСПИД, составляла: в 2010 г. – 49,5%, в 2013 г. – 59,4%.

Некоторым пациентам при обследовании по показаниям назначали химиопрофилактику туберкулеза. Так, в течение 5 лет в СФО превентивная терапия была проведена 24 517 пациентам с ВИЧ-инфекцией. В 2010 г. профилактика туберкулеза была проведена 3 182 пациентам (6,6% от числа обследованных), в 2011 г. – 4 606 (7,0%), в 2012 г. – 4 198 (6,05%), в 2013 г. – 4 826 (6,1%), в 2014 г. – 7 705 (8,4%). Таким образом, за анализируемый период ежегодно увеличивалось не только число пациентов, которым проведена химиопрофилактика туберкулеза, но и доля таковых среди всех обследованных, что свидетельствует о качественной работе сотрудников ЦСПИД.

При анализе всех случаев сочетания ВИЧ-инфекции с туберкулезом у пациентов, проживающих на территории СФО, за 5 лет обнаружено следующее. Всего заболело туберкулезом 27 126 лиц с ВИЧ-инфекцией. В 2010 г. выявлено 3 932 больных туберкулезом, из них 3 735 пациентов на стадии ВИЧ-инфекции 4А, 4Б, 5 (95,0%). В 2011 г. доля больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции составила 73,5%. В последующие годы она опять увеличивалась и составила: в 2012 г. – 87,4%, в 2013 г. – 91,8%, в 2014 г. – 92,1%. Это свидетельствует о имеющейся потенциальной угрозе эпидемии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания (рис. 2).

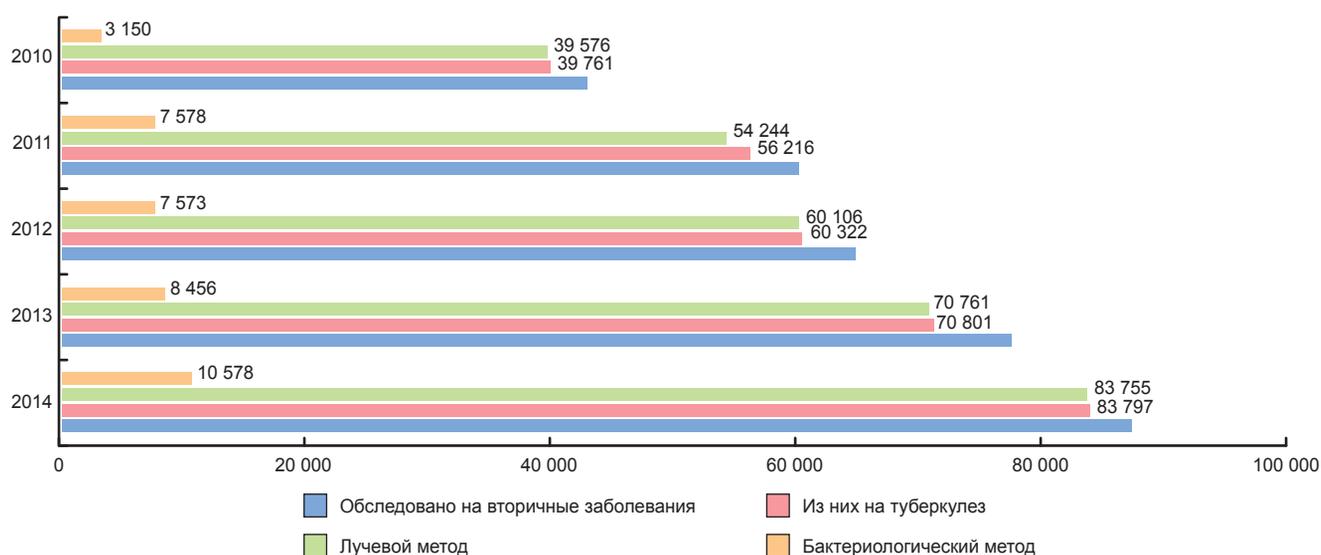


Рис. 1. Число больных ВИЧ-инфекцией, обследованных на вторичные заболевания, в том числе на туберкулез, с использованием лучевого и бактериологического методов на территории СФО за 2010-2014 гг., абс.

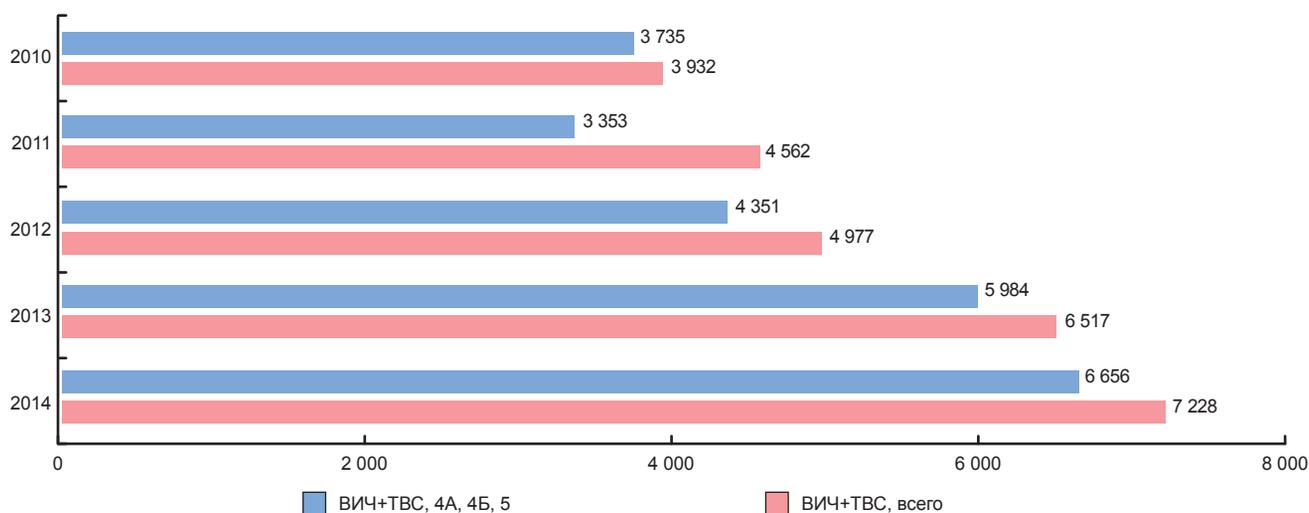


Рис. 2. Число больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом на территории СФО за период с 2010 по 2014 г. Указаны общее число состоявших на учете и число пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, абс.

## Заключение

Действующая система периодического обследования на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией развивается, увеличивается доля обследованных среди пациентов, состоявших на учете в ЦСПИД. На территории СФО организовано проведение химиопрофилактики туберкулеза, однако серьезную проблему представляют собой пациенты с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции, которая выявляется при развитии у них туберкулеза.

На территории с высоким уровнем инфицирования населения микобактериями туберкулеза уровень заболеваемости туберкулезом тесно связан с уровнем пораженности населения ВИЧ-инфекцией, поэтому мерами профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются: раннее выявление ВИЧ-инфекции и своевременное назначение антиретровирусной терапии, снижение распространения ВИЧ-инфекции среди населения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Довгополук Е. С., Калачева Г. А., Мордык А. В. и др. Эпидемиология туберкулеза у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – Т. 72, № 6. – С. 47-49.

2. Фролова О. П., Кравченко А. В., Мартынов А. А. и др. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: методическое пособие. – М., 2006. – 98 с.

## REFERENCES

1. Dovgopolyuk E.S., Kalacheva G.A., Mordyk A.V. et al. Tuberculosis epidemics in the children exposed to HIV infection during the perinatal period in Siberian Federal District. *Sib. Med. Obozreniye*, 2011, vol. 72, no. 6, pp. 47-49. (In Russ.)
2. Frolova O.P., Kravchenko A.V., Martynov A.A. et al. *Organizatsiya protivotuberkuleznoy pomoshhi bol'nym VICH-infektsiye. Metodicheskoye posobie*. [Organization of anti-tuberculosis care for HIV patients. Guidelines]. Moscow, 2006, 98 p.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Довгополук Елена Сергеевна**

Сибирский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, заведующая консультативным отделом.

644080, г. Омск, ул. Мира, д. 7.

Тел.: (3812) 65-13-77.

E-mail: e.dovgopoluk@mail.ru

Поступила 07.11.2015

## ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Э. Б. ЦЫБИКОВА<sup>1</sup>, Н. А. ЗУБОВА<sup>2</sup>

### TUBERCULOSIS PREVENTIVE CHEMOTHERAPY IN THE HIV INFECTED IN THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION WITH HIGH PREVALENCE OF HIV INFECTION

E. B. TSYBIKOVA<sup>1</sup>, N. A. ZUBOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup>ГКУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Республика Мордовия, г. Саранск

<sup>1</sup>Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, RF

<sup>2</sup>Republican Clinical TB Dispensary, Mordovia Republic, Saransk, RF

В 2014 г. в 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции доля контингентов больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, была крайне низка, составляя 5,8% от их общего числа. Среди них доля детей и подростков в возрасте 0-17 лет составляла всего 1,3%. Только в 6 из 18 субъектов РФ проводили химиопрофилактику туберкулеза среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией. В 15 субъектах РФ среди детей и подростков в возрасте 0-17 лет, впервые заболевших ВИЧ-инфекцией, химиопрофилактику туберкулеза не проводили.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, туберкулез, туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, химиопрофилактика туберкулеза.

In 2014 in 18 regions of the Russian Federation with the high prevalence of HIV infection the part of HIV patients covered by tuberculosis preventive chemotherapy was extremely small making 5.8% out of the total number. And the part of children and adolescents in the age from 0 to 17 years old made only 1.8%. Only in 6 out of 18 Russian regions the preventive tuberculosis chemotherapy was conducted among new HIV patients. In 15 Russian regions among HIV infected children and adolescents in the age from 0 to 17 years old no preventive tuberculosis chemotherapy was done.

**Key words:** HIV infection, tuberculosis, tuberculosis with concurrent HIV infection, tuberculosis preventive chemotherapy.

В настоящее время в России наблюдается широкое распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [4]. Среди больных ВИЧ-инфекцией риск заболевания туберкулезом в 20-37 раз выше, чем среди людей, не инфицированных ВИЧ, а среди умерших больных ВИЧ-инфекцией более четверти являются больными туберкулезом [1-3]. Одним из важнейших факторов снижения риска заболевания туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией является химиопрофилактика туберкулеза [1-4, 6, 8, 9, 11]. Однако во многих субъектах Российской Федерации (РФ) наблюдается низкий охват химиопрофилактикой туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования: анализ использования химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции.

#### Материалы и методы

Использованы показатели по туберкулезу и ВИЧ-инфекции за 2014 г., рассчитанные на основании данных из отчетных форм Росстата № 8 и 61.

Для расчетов использовали данные Росстата о численности населения.

#### Результаты исследования

В России в 2014 г. численность контингентов больных ВИЧ-инфекцией составляла 490 365 человек, среди которых 337 595 больных, или 69% от их общего числа, было зарегистрировано только в 18 субъектах РФ, находившихся в 4 федеральных округах (Центральном, Северо-Западном, Приволжском и Сибирском) (табл. 1).

Среди 18 субъектов РФ наибольшая численность контингентов больных ВИЧ-инфекцией, достигавшая 43 305 человек, зарегистрирована в Свердловской области (табл. 1). В 6 субъектах РФ (Московская область, Санкт-Петербург, Москва, Самарская, Кемеровская и Иркутская области) их численность находилась в диапазоне от 20 492 до 29 289 человек, а в остальных 11 субъектах – от 10 305 до 19 250 человек.

В России в 2014 г. численность детей и подростков в возрасте 0-17 лет в контингентах больных ВИЧ-инфекцией составляла 7 958 человек,

**Контингенты больных ВИЧ-инфекцией в 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции, 2014 г. (абс.)**

№	Субъекты Федерации	Контингенты больных ВИЧ-инфекцией* (чел.)			
		Всего	из них дети и подростки в возрасте		
			0-7 лет	8-14 лет	15-17 лет
	Россия	490 365	4 241	3 136	581
1	Свердловская область	43 305	343	378	44
2	Московская область	29 289	162	248	23
3	Санкт-Петербург	27 843	252	77	22
4	Москва	26 263	186	195	22
5	Самарская область	25 420	241	223	13
6	Кемеровская область	24 504	299	91	65
7	Иркутская область	20 492	310	242	40
8	Челябинская область	19 250	139	104	28
9	Пермский край	16 226	121	55	25
10	Новосибирская область	12 896	180	16	16
11	Ханты-Мансийский АО	12 605	85	45	4
12	Красноярский край	11 820	71	49	13
13	Республика Башкортостан	11 734	106	60	12
14	Алтайский край	11 630	142	49	15
15	Ленинградская область	11 507	68	86	11
16	Оренбургская область	11 432	139	125	13
17	Нижегородская область	11 074	106	41	11
18	Республика Татарстан	10 305	98	17	9
	Итого:	337 595 (69%)**	3 048 (72%)	2 101 (67%)	386 (66%)

*Примечание:* \* – сведения получены из отчетной формы Росстата № 61; \*\* – % от их общего числа.

или 1,6% от их общего числа (табл. 1). В 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции было зарегистрировано 5 535 детей, что составляло 70% от общего числа контингентов больных ВИЧ-инфекцией. Среди них доля детей в возрасте 0-7 лет достигала 72% от их общего числа в этой возрастной группе. Половина детей в возрасте 0-7 лет была зарегистрирована в 5 субъектах РФ: в Свердловской, Иркутской, Кемеровской, Самарской областях и Санкт-Петербурге. Доля детей и подростков в возрасте 8-14 лет была несколько меньше и составляла 67% от их общего числа в этой возрастной группе (табл. 1). Наибольшее их число – 378 человек – зарегистрировано в Свердловской области. Доля подростков в возрасте 15-17 лет составляла 66% от их общего числа в этой возрастной группе, 40% из них было зарегистрировано только в 3 субъектах РФ – в Свердловской Кемеровской и Иркутской областях.

Таким образом, в России в 2014 г. 69% контингентов больных ВИЧ-инфекцией было зарегистрировано только в 18 субъектах РФ, где наблюдался высокий уровень распространения ВИЧ-инфек-

ции. Среди них доля детей и подростков в возрасте 0-17 лет составляла 1,6%.

В 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции в 2014 г. имело место широкое распространение туберкулеза, в том числе туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (табл. 2).

В 10 субъектах РФ заболеваемость туберкулезом превышала общероссийское значение, равное 59,4 на 100 тыс. населения: в 2,1 раза – в Иркутской области; в 1,8 раза – в Кемеровской и Новосибирской областях и Алтайском крае; в 1,6 раза – в Свердловской области; в 1,5 раза – в Красноярском крае и Самарской области; в 1,4 раза – в Оренбургской области; в 1,3 раза – в Пермском крае (табл. 2).

В 14 субъектах РФ заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, превышала общероссийское значение, равное 9,8 на 100 тыс. населения: в 4,4 раза – в Кемеровской области, в 3,4 раза – в Иркутской области, в 2,8 раза – в Свердловской и Оренбургской областях, в 2,3 раза – в Самарской и Новосибирской областях, в 2,2 раза – в Ханты-Мансийском автономном округе (табл. 2).

Заболееваемость туберкулезом и туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, 18 субъектов РФ, 2014 г., показатель на 100 тыс. населения

№	Субъекты РФ	Заболееваемость ТБ*	Заболееваемость ТБ+ВИЧ**
	Россия	59,4	9,8
1	Иркутская область	122,3	33,6
2	Кемеровская область	108,8	43,5
3	Алтайский край	107,0	13,0
4	Новосибирская область	105,7	22,6
5	Свердловская область	92,3	27,3
6	Красноярский край	91,4	14,4
7	Самарская область	87,3	23,1
8	Оренбургская область	80,7	28,7
9	Пермский край	77,0	18,4
10	Ханты-Мансийский АО	61,9	21,7
11	Челябинская область	57,3	13,8
12	Ленинградская область	53,1	10,6
13	Нижегородская область	47,9	8,9
14	Республика Башкортостан	43,5	9,5
15	Республика Татарстан	42,3	5,6
16	Санкт-Петербург	40,3	15,9
17	Московская область	37,1	6,9
18	Москва	28,0	3,2

Примечание: \* – сведения получены из отчетной формы Росстата № 8; \*\* – сведения получены из отчетной формы Росстата № 61.

Доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией в 10 субъектах РФ

превышала общероссийское значение, равное 15,5% (рис. 1). Для расчета данного показателя использовали сведения, полученные из отчетной

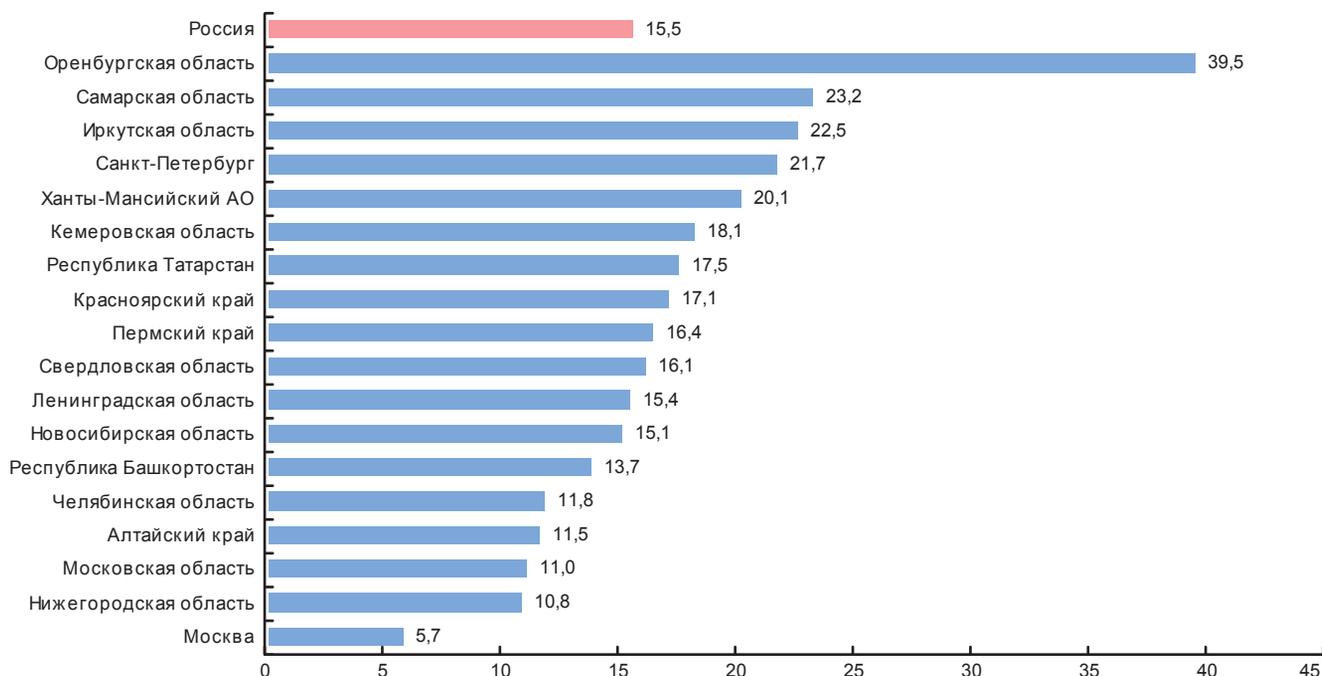


Рис. 1. Доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией, 18 субъектов РФ, 2014 г., %

формы Росстата № 61. Среди них в Оренбургской области доля таких больных в 2,3 раза превышала общероссийское значение; в 4 субъектах РФ (Самарская и Иркутская области, Санкт-Петербург и Ханты-Мансийский автономный округ) превышение составляло от 1,5 до 1,3 раза; в 5 субъектах РФ (Кемеровская область, Республика Татарстан, Красноярский край, Пермский край и Свердловская область) – от 1,1 до 1,2 раза (рис. 1).

В 3 субъектах РФ (Свердловская, Ленинградская и Новосибирская области) доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией приближалась к общероссийскому значению, а в остальных 5 субъектах РФ находилась в интервале от 11,8 до 5,7% (рис. 1).

Таким образом, в 11 субъектах РФ в 2014 г. был зарегистрирован высокий уровень заболеваемости туберкулезом, превышающий общероссийское значение, причем в 7 из них – в 1,5 раза и выше. В 14 субъектах РФ был зарегистрирован высокий

уровень заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, превышающий общероссийское значение, причем в 7 из них в 2,2 раза и выше. Во всех 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции наблюдалось широкое распространение туберкулеза среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией, в 5 из них доля таких больных в 1,3 раза и более превышала общероссийское значение.

Общеизвестно, что для снижения риска распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией необходимо проводить химиопрофилактику туберкулеза [3, 4, 6, 8, 9, 11]. В 2014 г. в России доля контингентов больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, была крайне низка и составляла всего 5,7% от их общего числа (табл. 1, 3, рис. 2). Для расчета данного показателя использовали сведения, полученные из отчетной формы Росстата № 61. В 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции их доля в целом по группе составляла 5,8% (табл. 1, 3).

Таблица 3

**Контингенты больных ВИЧ-инфекцией, охваченные химиопрофилактикой туберкулеза, 18 субъектов РФ, 2014 г., (абс.)**

№	Субъекты РФ	Контингенты больных ВИЧ-инфекцией, охваченные химиопрофилактикой туберкулеза* (чел.)							
		Всего	%	из них дети и подростки в возрасте					
				0-7 лет		8-14 лет		15-17 лет	
				Всего	%	Всего	%	Всего	%
	Россия	27 900	5,7	81	1,9	53	1,7	8	1,4
1	Иркутская область	2 517	12,3	16	5,2	2	0,8	0	0,0
2	Московская область	3 248	11,1	2	1,2	1	0,4	1	4,3
3	Кемеровская область	2 235	9,1	3	1,0	5	5,5	0	0,0
4	Оренбургская область	951	8,3	1	0,7	2	1,6	0	0,0
5	Свердловская область	3 507	8,1	7	2,0	12	3,2	0	0,0
6	Челябинская область	1 400	7,3	4	2,9	0	0,0	0	0,0
7	Ленинградская область	836	7,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
8	Красноярский край	708	6,0	1	1,4	1	2,0	0	0,0
9	Алтайский край	670	5,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
10	Санкт-Петербург	1 272	4,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
11	Ханты-Мансийский АО	429	3,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
12	Пермский край	495	3,1	2	1,7	1	1,8	0	0,0
13	Новосибирская область	362	2,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
14	Республика Башкортостан	243	2,1	3	2,8	0	0,0	0	0,0
15	Самарская область	508	2,0	2	0,8	1	0,4	0	0,0
16	Нижегородская область	61	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
17	Москва	111	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
18	Республика Татарстан	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Итого:	19 553	5,8	41	1,3	25	1,2	1	0,3

Примечание: \* – сведения получены из отчетной формы Росстата № 61.

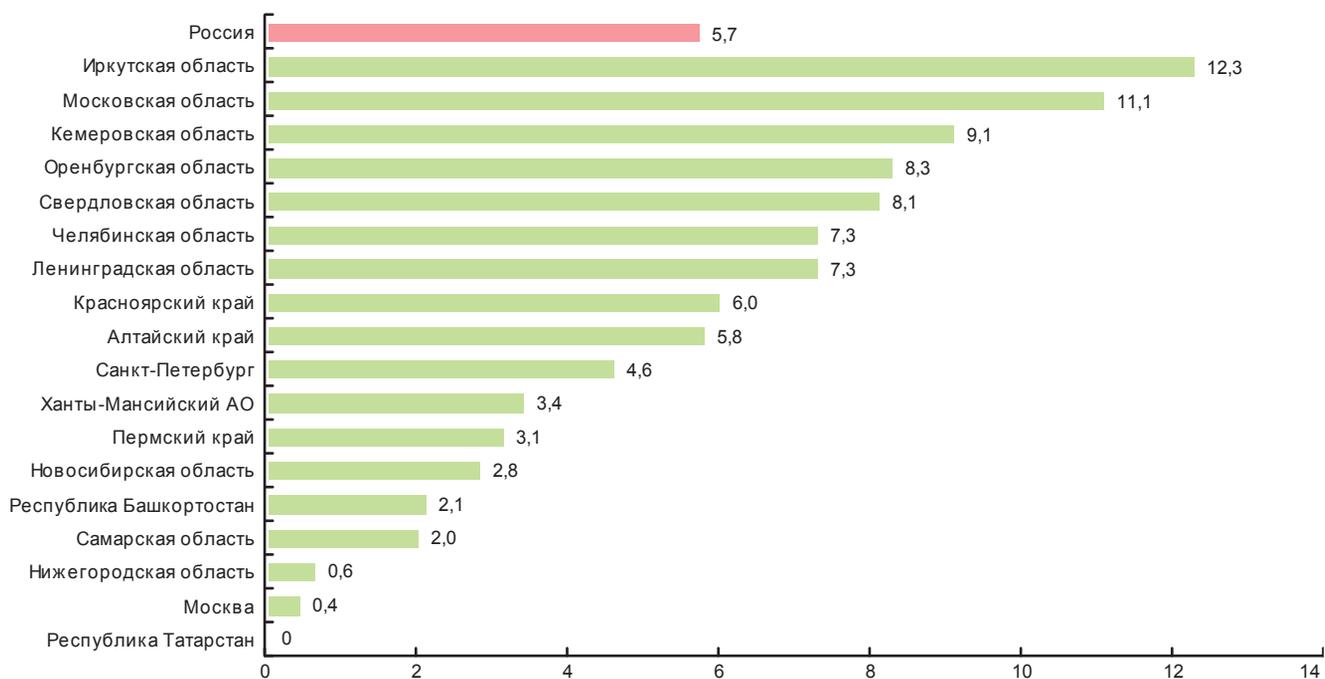


Рис. 2. Доля контингентов больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, 18 субъектов РФ, 2014 г., %

Наиболее высокая доля контингентов больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, зарегистрирована только в 2 субъектах РФ – в Иркутской и Московской областях, которая составляла 12,3 и 11,1% от их общего числа (табл. 3, рис. 2).

В 7 субъектах РФ доля таких больных была ниже и находилась в интервале от 5 до 9,1%, а в оставшихся 6 субъектах РФ не превышала 5%, что свидетельствовало об эпизодическом характере проводимых мероприятий. В Москве, Нижегородской области и в Республике Татарстан химиопрофилактику туберкулеза среди контингентов больных ВИЧ-инфекцией практически не проводили (табл. 1, 3).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к группе повышенного риска заболевания туберкулезом относятся дети младшего возраста (0-7 лет), больные ВИЧ-инфекцией [1, 3, 5, 7]. В России в 2014 г. доля детей в возрасте 0-7 лет из контингентов больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, была крайне низка и составляла всего 1,3% от их общего числа, что свидетельствовало о редком, эпизодическом характере проводимых мероприятий (табл. 1, 3). Только в 8 из 18 субъектов РФ проводили химиопрофилактику туберкулеза среди детей в возрасте 0-7 лет, причем только в Иркутской области их доля составляла 5,2%, а в остальных 7 субъектах РФ она была значительно ниже и находилась в интервале от 1 до 2,9% (табл. 1, 3). В остальных 10 субъектах РФ в этой возрастной группе детей, больных ВИЧ-инфекцией, химиопрофилактику туберкулеза не проводили.

Доля детей в возрасте 8-14 лет из контингентов больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, также была крайне низка и составляла всего 1,2% от их общего числа (табл. 1, 3). Химиопрофилактику проводили только в 6 из 18 субъектов РФ, причем только в Кемеровской области доля таких больных достигала 5,5%, а в остальных 5 субъектах РФ она была значительно ниже и находилась в интервале от 1,0 до 3,2%. В остальных 12 субъектах РФ химиопрофилактику туберкулеза среди детей, больных ВИЧ-инфекцией, в возрасте 8-14 лет не проводили вовсе.

Доля больных ВИЧ-инфекцией в возрасте 15-17 лет, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, была еще ниже и составляла всего 0,3% от их общего числа (табл. 1, 3). Из 18 субъектов РФ только в Московской области в этой возрастной группе проводили химиопрофилактику туберкулеза, а в остальных 17 субъектах РФ она отсутствовала как таковая.

Таким образом, в 2014 г. в 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции охват химиопрофилактикой туберкулеза контингентов больных ВИЧ-инфекцией находился на крайне низком уровне. Среди детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет химиопрофилактика туберкулеза носила редкий эпизодический характер или вовсе отсутствовала. Такая ситуация способствует быстрому распространению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией и росту среди них числа смертельных исходов.

В России в 2014 г. было зарегистрировано 92 613 впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией, среди которых 63 288 больных, или 68% от их об-

шего числа, находилось в 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции (табл. 4).

Детей и подростков в возрасте 0-17 лет, больных ВИЧ-инфекцией, в России в 2014 г. было зарегистрировано 1 267 человек, или 1,4% от их общего числа. Среди них 907 детей (72% от их общего числа) находилось в 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции (табл. 4).

Доля впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, в России в 2014 г. немного превышала таковую среди контингентов больных ВИЧ-инфекцией и составляла 6,1% от их общего числа (рис. 3). Сведения для расчета данного показателя были получены из отчетной формы Росстата № 61.

Среди 18 субъектов РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции их доля была ниже и составляла всего 5,2% от общего числа. Только в 6 субъектах РФ проводили химиопрофилактику туберкулеза среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией. В 4 из них – Ленинградской, Московской, Иркутской областях и Алтайском крае –

зарегистрирована наиболее высокая доля таких больных, которая находилась в интервале от 10 до 19%. В Челябинской и Оренбургской областях она была ниже и составляла 9,7 и 8,9% соответственно (рис. 3). В 6 субъектах РФ химиопрофилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией носила редкий, эпизодический характер, а в 4 субъектах РФ – Нижегородской области, Москве, Республике Татарстан и Пермском крае – она вовсе не проводилась (рис. 3).

В 15 субъектах РФ химиопрофилактику туберкулеза среди детей и подростков в возрасте 0-17 лет, впервые заболевших ВИЧ-инфекцией, не проводили как таковую. В Московской, Свердловской и Кемеровской областях профилактическая химиопрофилактика была проведена только у 3 детей в возрасте 0-7 лет и у 2 – в возрасте 8-14 лет (рис. 3).

Таким образом, в 2014 г. только в 6 из 18 субъектов РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции проводили химиопрофилактику туберкулеза среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией. В 15 субъектах РФ среди детей и подростков из всех возрастных групп (0-17 лет), впервые заболевших ВИЧ-инфекцией,

Таблица 4

**Впервые выявленные больные ВИЧ-инфекцией, 18 субъектов РФ, 2014 г. (абс.)**

№	Субъекты РФ	Впервые выявленные больные ВИЧ-инфекцией* (чел.)			
		Всего	из них дети и подростки в возрасте		
			0-7 лет	8-14 лет	15-17 лет
	Россия	92 613	832	110	325
1	Иркутская область	3 602	41	11	30
2	Московская область	4 543	33	12	5
3	Кемеровская область	6 534	81	2	46
4	Оренбургская область	1 601	31	2	5
5	Свердловская область	7 326	67	6	18
6	Челябинская область	4 095	46	5	20
7	Ленинградская область	1 225	10	7	8
8	Красноярский край	2 403	10	1	7
9	Алтайский край	2 702	32	2	8
10	Санкт-Петербург	3 807	16	3	7
11	Ханты-Мансийский АО	1 736	12	1	2
12	Пермский край	2 952	33	4	19
13	Новосибирская область	4 105	44	2	14
14	Республика Башкортостан	2 818	20	5	8
15	Самарская область	3 196	46	8	8
16	Нижегородская область	2 694	27	0	4
17	Москва	6 718	36	7	22
18	Республика Татарстан	1 231	10	0	3
	Итого:	63 288 (68%)**	595 (72%)	78 (71%)	234 (72%)

Примечание: \* – сведения получены из отчетной формы Росстата № 61; \*\* – % от общего числа.

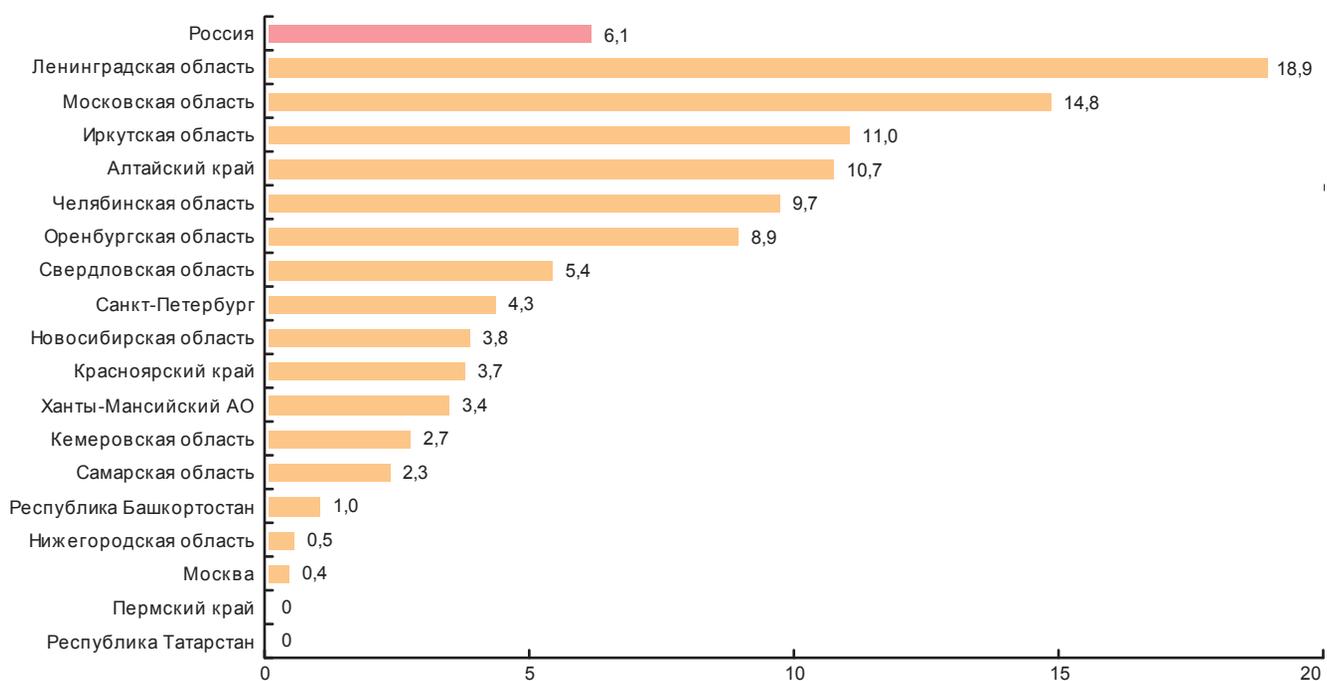


Рис. 3. Доля впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, 18 субъектов РФ, 2014 г., %

химиопрофилактику туберкулеза не проводили. В остальных 3 субъектах РФ она носила редкий, эпизодический характер.

Исследование показало, что в настоящее время в 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции сложилась неблагоприятная ситуация с проведением химиопрофилактики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией. Одновременно в большинстве рассматриваемых субъектов РФ зарегистрирован высокий уровень заболеваемости туберкулезом, значительно превышающий общероссийский, что способствует его быстрому распространению среди больных ВИЧ-инфекцией. Об этом свидетельствует высокий уровень заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, зарегистрированный во всех 18 субъектах РФ, в том числе и среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией. Сложившаяся ситуация приводит к образованию «порочного круга», когда отсутствие или незначительный охват больных ВИЧ-инфекцией химиопрофилактикой туберкулеза способствует его широкому распространению, в результате которого ряды впервые выявленных больных туберкулезом пополняются за счет больных ВИЧ-инфекцией, впервые заболевших туберкулезом.

Проведение профилактической химиотерапии является ключевым фактором предупреждения распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией. Этот подход был рекомендован ВОЗ и Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) еще в 1998 г. и в последующем был включен в ряд руководств и рекомендаций ВОЗ [1-3, 11]. Выполнение этих

рекомендаций предполагает тесное сотрудничество между программами борьбы с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на всех уровнях [2, 3, 11]. Для проведения профилактической химиотерапии ключевым аспектом является организация мероприятий по выявлению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, позволяющая выявить 3 группы больных: 1-я группа – больные, у которых выявлен туберкулез, нуждающиеся в проведении противотуберкулезной терапии; 2-я группа – больные ВИЧ-инфекцией, инфицированные *M. tuberculosis*, не имеющие клинических проявлений заболевания и нуждающиеся в проведении профилактической химиотерапии; 3-я группа – больные ВИЧ-инфекцией, не инфицированные *M. tuberculosis* и не нуждающиеся в проведении профилактической химиотерапии [3-5, 11]. К сожалению, в настоящее время не представляется возможным определить численность каждой из приведенных групп больных из-за отсутствия информации в существующих отчетных формах. Учитывая широкое распространение туберкулеза в субъектах РФ, доля больных ВИЧ-инфекцией, не инфицированных *M. tuberculosis*, должна быть низкой, составляющей менее 5-10% от их общего числа. Доля больных ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в проведении профилактической химиотерапии, должна составлять не менее 70% от их общего числа, однако она имеет тенденцию к ежегодному снижению за счет тех из них, у кого был выявлен туберкулез. Например, в Оренбургской области в 2014 г. она снизилась до 50% (рис. 1). Схемы и продолжительность проведения химиопрофилактики туберкулеза для разных возрастных групп больных

ВИЧ-инфекцией подробно изложены в рекомендациях ВОЗ [3, 6, 8-11]. К сожалению, в России отсутствуют Федеральные рекомендации по проведению профилактической химиотерапии среди больных ВИЧ-инфекцией. Также назрела необходимость во внесении изменений в существующие статистические формы для дифференцированного и точного учета больных ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в химиопрофилактике туберкулеза.

Мы находимся в самом начале пути по организации мероприятий по проведению профилактической химиотерапии туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, в то время как в России наблюдается беспрецедентный рост числа случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, сопровождающийся высокой смертностью. Сложившаяся ситуация требует проведения комплекса мероприятий, координатором которых должна выступать противотуберкулезная служба, ответственная за проведение мероприятий по выявлению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией и определению среди них пациентов, нуждающихся в профилактической химиотерапии.

Следует подчеркнуть, что проводить такие мероприятия необходимо во всех без исключения субъектах РФ независимо от уровня распространения ВИЧ-инфекции.

### Выводы

1. В России в 2014 г. 69% контингентов больных ВИЧ-инфекцией было зарегистрировано в 18 субъектах РФ, где наблюдался высокий уровень распространения ВИЧ-инфекции.

2. В 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции было зарегистрировано 5 535 детей, больных ВИЧ-инфекцией, или 70% от их общего числа.

3. Во всех 18 субъектах РФ имела место высокая доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в том числе среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией.

4. В 2014 г. в 18 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции доля контингентов больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, была низка и составляла всего 5,8% от их общего числа.

5. Доля детей и подростков в возрасте 0-17 лет из контингентов больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой туберкулеза, составляла всего 1,3% от их общего числа, что свидетельствует о редком, эпизодическом характере проводимых мероприятий или их отсутствии.

6. Только в 6 из 18 субъектов РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции проводили химиопрофилактику туберкулеза среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией.

7. В 15 субъектах РФ с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции среди детей и подростков в возрасте 0-17 лет, впервые заболевших ВИЧ-инфекцией, химиопрофилактику туберкулеза не проводили.

8. Проведение профилактической химиотерапии является ключевым аспектом для предупреждения распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией и является обязательным для всех без исключения субъектов РФ независимо от степени распространенности ВИЧ-инфекции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение туберкулеза: рекомендации. 4-е издание. – ВОЗ, Женева, 2011. – 183 с.
2. Руководство по мониторингу и совместной деятельности по борьбе с ТБ/ВИЧ. – ВОЗ, Женева, 2011. – 51 с. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244598191\\_rus.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244598191_rus.pdf)
3. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов. – ВОЗ, Женева, 2011. – 39 с. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500705\\_rus.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf)
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М. – Тверь: ООО Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
5. Cain K. P. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 707-716.
6. Fitzgerald D. W. et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1 infected individuals: a randomized trial // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1470-1474.
7. Getahun H. et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 201-207.
8. Golub J. E. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: prospective cohort // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P. 631-636.
9. Granich R. et al. Prevention of tuberculosis in people living with HIV // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 215-222.
10. Kimerling M. E. et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia // Int. J. Tub. Lung Dis. – 2002. – Vol. 6. – P. 988-994.
11. WHO Three Is Meeting: Intensified case funding (ICF), Isoniazid preventive therapy (IPT) and TB Infection control (IC) for people living with HIV. Report of a joint WHO HIV/AIDS and TB department meeting. Geneva, WHO, 2008. [http://who.int/hiv/pub/meeting-reports/WHO\\_3Is\\_meeting\\_report.pdf](http://who.int/hiv/pub/meeting-reports/WHO_3Is_meeting_report.pdf)

### REFERENCES

1. *Lecheniye tuberkuleza. Rekomendatsii. (chetvertoye izdaniye)*. (Russ. ed.: Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed.) WHO, Geneva, 2011, 183 p.
2. *Rukovodstvo po monitoringu i sovmeystnoy deyatelnosti po bor'be s TB/VICH*. (Russ. Ed.: A Guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities). WHO, Geneva, 2011, 51 p. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244598191\\_rus.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244598191_rus.pdf)
3. *Rukovodyaschie printsipy dlya intensivnogo vyavleniya tuberkuleza i profilakticheskoy terapii izoniazidom u lyudey, zhivuschikh s VICH, v usloviyakh nekhvatki resursov*. (Russ. Ed.: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings). WHO, Geneva, 2011, 39 p. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500705\\_rus.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf)
4. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 56 p.

5. Cain K.P. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, pp. 707-716.
6. Fitzgerald D.W. et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1 infected individuals: a randomized trial. *Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 1470-1474.
7. Getahun H. et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 50, pp. 201-207.
8. Golub J.E. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: prospective cohort. *AIDS*, 2009, vol. 23, pp. 631-636.
9. Granich R. et al. Prevention of tuberculosis in people living with HIV. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 50, pp. 215-222.
10. Kimerling M.E. et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2002, vol. 6, pp. 988-994.
11. WHO Three Is Meeting: Intensified case funding (ICF), Isoniazid preventive therapy (IPT) and TB Infection control (IC) for people living with HIV. Report of a joint WHO HIV/AIDS and TB department meeting. Geneva, WHO, 2008. [http://who.int/hiv/pub/meeting-reports/WHO\\_3Is\\_meeting\\_report.pdf](http://who.int/hiv/pub/meeting-reports/WHO_3Is_meeting_report.pdf)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Поступила 15.10.2015

# ВНИМАНИЕ!

ПОДПИШИСЬ НА ЖУРНАЛ

## «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

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

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

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

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

2. На сайте агентства [www.presscafe.ru](http://www.presscafe.ru)

3. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)  
Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: [info@tibl-journal.com](mailto:info@tibl-journal.com)



Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

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

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: [info@tibl-journal.com](mailto:info@tibl-journal.com) [www.rus.tibl-journal.com](http://www.rus.tibl-journal.com)

## ПОЗДНИЕ РЕЦИДИВЫ У ЛИЦ С ОСТАТОЧНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЛЕГКИХ

Г. К. ГУСЕЙНОВ, Т. Г. ГИРЕЕВ

### LATE RELAPSES IN THOSE WITH RESIDUAL TUBERCULOUS CHANGES IN THE LUNGS

G. K. GUSEYNOV, T. G. GIREEV

Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala

Обследовано 127 больных с остаточными туберкулезными изменениями в легких, у которых наступил рецидив процесса за последние 5 лет. Среди них женщин было 26 (20,5%), мужчин – 101 (79,5%). Поздние рецидивы характеризовались более тяжелыми клиническими формами, чем при первичном заболевании.

У лиц с остаточными туберкулезными изменениями опасность рецидива сохраняется на протяжении всей последующей жизни с пиком в период от 5 до 20 лет после снятия с учета (65,2%) и возрастом пациентов старше 50 лет (68,5%). Целесообразно и закономерно возвращение пациентов с остаточными туберкулезными изменениями под наблюдение противотуберкулезной службы.

*Ключевые слова:* туберкулез, остаточные туберкулезные изменения в легких, рецидивы, профилактика, наблюдение.

The analysis included 127 patients with residual tuberculous changes in the lungs having tuberculosis relapse for the last 5 years. Among them women made 26 (20.5%) and men made 101 (79.5%). The late relapses were characterized by more severe clinical forms compared to the primary disease.

In those with residual tuberculous changes the risk of relapse is present through the rest of life with the highest risk in the period from 5 to 20 years after taking off the register (65.2%) and when the age of patients is above 50 years old (68.5%). It would be feasible and logical to keep the patients with residual tuberculous changes for follow-up in tuberculosis control services.

*Key words:* tuberculosis, residual tuberculous changes in the lungs, relapses, prevention, follow-up.

Лица с остаточными туберкулезными изменениями в легких (плотные очаги, петрификаты, фиброз, плевральные спайки и др.) относятся к группам риска заболевания туберкулезом. Вероятность активации процесса у них колеблется в пределах 21-50% и прямо пропорциональна количеству и размерам остаточных изменений [8-10]. Со времени формирования противотуберкулезной службы в нашей стране такие пациенты находились под ее наблюдением, проводились мероприятия, направленные на профилактику и своевременную диагностику рецидива. Но в критический период отечественной фтизиатрии, когда в стране в 90-х годах XX в. резко ухудшилась эпидемическая ситуация по туберкулезу, в целях разгрузки противотуберкулезной службы Приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. этот контингент был передан под наблюдение учреждений общей лечебной сети. В итоге внимание к этим лицам резко ослабло. По скудным данным литературы, третья часть таких пациентов в течение многих лет ни разу не проходили лучевое исследование, и к фтизиатрам они обращаются, как правило, с рецидивом процесса, с распространенными процессами и распадом [2]. Риск же неэффективного лечения у лиц с рецидивом процесса по сравнению с впервые выявленными больными увеличивается в 2 раза, частота

лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам – в 1,3 раза, с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – в 2 раза, вероятность летального исхода – в 1,5 раза [7]. Решение данной проблемы путем увеличения сроков наблюдения в III группе диспансерного учета (ДУ) вряд ли может существенно повлиять на ситуацию [1, 10].

Цель исследования: улучшить профилактику и раннее выявление рецидивов туберкулеза у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких.

#### Материалы и методы

Обследовано 127 пациентов, находившихся под наблюдением учреждений общей лечебной сети с остаточными изменениями в легких и вернувшихся в противотуберкулезные диспансеры городов Махачкалы, Дербента и Кизляра за 5 лет (2010-2014) с рецидивами процесса.

Среди этих больных женщин было 26 (20,5%), мужчин – 101 (79,5%). Если исходить из того, что, по среднемноголетним данным, доля женщин среди впервые выявленных и находящихся на учете диспансеров больных туберкулезом в Дагестане

составляет около 40,0% [4], то у мужчин риск рецидива туберкулеза в 2 раза выше, чем у женщин. Мы объясняем это относительной частотой у мужчин вредных привычек (курение, алкоголь) и более рискованным образом жизни и труда.

### Результаты исследования

Возраст больных при первичном заболевании колеблется от 4 до 76 лет и, как видно из табл. 1, большинство из них (71,7%) составляют лица молодого и зрелого (21-50 лет) возраста. А среди больных с рецидивами возраст колеблется от 24 до 84 лет и преобладают лица старше 50 лет (68,5%), что, собственно, и следовало ожидать с учетом ослабления у них иммунитета, частоты сопутствующих заболеваний, снижения качества жизни и т. д.

Рецидив болезни произошел в течение первых 3 лет после передачи пациентов под наблюдение учреждений общей лечебной сети у 11 (3,6%), что, видимо, следует оценивать как преждевременное снятие их с III группы ДУ. Далее процесс рецидивировал в сроки от 3 до 5 лет у 9 (7,4%), от 6 до 10 лет – у 45 (35,4%), 11-20 лет – у 36 (29,8%), 21-30 лет – у 7 (5,5%), более 30 лет – у 12 (8,7%). Эти данные дают основание считать, что риск рецидива туберкулезного процесса при остаточных изменениях в легких существует на протяжении всей последующей жизни с пиком в период от 6 до 20 лет (65,2%) после снятия с ДУ. Поэтому эти лица нуждаются в пожизненном наблюдении специалистов.

У лиц с остаточными туберкулезными изменениями рецидив процесса выявляется поздно, при появлении выраженных симптомов, о чем свидетельствуют данные табл. 2: доля инфильтратив-

ного туберкулеза с 69,3% при первичном диагнозе увеличилась до 74,0% при рецидиве, у 4 (3,2%) пациентов при рецидиве диагностирована казеозная пневмония (у одного – с летальным исходом), у 10 (7,1%) – фиброзно-кавернозный туберкулез. Частота фазы распада повысилась с 48,6 до 74,4%. МБТ при первоначальном заболевании выявлены у 38 (30,0%), при рецидиве – у 62 (48,9%), частота МЛУ возбудителя повысилась: с 3 (7,1%) до 17 (26,7%). Для сравнения отметим, что доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных с бактериовыделением в Республике Дагестан в 2012 г. составляла 4,8%, в 2013 г. – 5,8%, в 2014 г. – 11,7%, в среднем за 3 года – 7,5% [3]. Частота МЛУ МБТ у больных с рецидивом, таким образом, примерно в 3,5 раза выше, чем при первичном выявлении.

Опрос пациентов показал, что в поликлиниках и других учреждениях общей лечебной сети данный контингент практически не наблюдается. Из 127 обследованных пациентов в учреждения лечебной сети обращались 88 (61,4%), лучевое исследование (рентгенография, флюорография) при этом проводили 76 (58,6%), но не в связи с остаточными изменениями в легких, а по другим причинам. Если при этом обнаруживали остаточные туберкулезные изменения в легких, пациентов направляли к фтизиатрам, не вникая в детали. Более того, остаточные туберкулезные изменения в легких нередко служили существенным аргументом для отказа от госпитализации в стационары общей лечебной сети даже при наличии серьезных показаний для этого, вплоть до почечной и сердечной недостаточности.

При анонимном анкетировании из 67 терапевтов и участковых врачей-курсантов, проходивших

Таблица 1

Возраст больных при первичном заболевании и при рецидиве

Время	Возраст в годах						
	До 10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	Старше 60
При первичном заболевании	4	13	22	52	17	11	8
При рецидиве	–	–	14	11	16	31	56

Таблица 2

Клинические формы легочного туберкулеза при первичном диагнозе и при рецидиве

Время	Клинические формы									
	Первичный туберкулез	Очаговый	Диссеминированный	Инфильтративный	Экссудативный плеврит	Казеозная пневмония	Фиброзно-кавернозный	Распад	БК +	МЛУ
При первичном диагнозе	13	9	8	88	7	–	–	62	38	3
При рецидиве	–	–	7	95	3	4	10	84	62	18

цикл по фтизиатрии, 49 (73,1%) ответили, что из-за своей постоянной занятости они не имеют возможности уделить внимание данному контингенту, остальные 18 (26,9%) вообще не знали, что это входит в их обязанности. Это подтвердило факт, что многое из того, в чем нуждаются эти пациенты, не может быть осуществлено врачами общей лечебной сети. Периодическая противорецидивная химиопрофилактика, выявление ранних признаков рецидива, всестороннее обследование пациента и компетентная оценка его результатов доступны лишь специалистам-фтизиатрам, а при необходимости и центральной врачебно-контрольной комиссии противотуберкулезного диспансера.

Все это диктует необходимость рассмотрения вопроса о возвращении лиц с остаточными туберкулезными изменениями под наблюдение противотуберкулезной службы. В регионах, где имеются частые рецидивы туберкулеза, это тем более целесообразно в связи со стабильной тенденцией улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу и уменьшением нагрузки на фтизиатрическую сеть в стране [9], что вписывается в стратегию развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации.

### Выводы

1. Лица с остаточными туберкулезными изменениями на всем протяжении жизни имеют повышенный риск заболевания туберкулезом (возникновение рецидива) и нуждаются в регулярном наблюдении, лучше всего фтизиатром.

2. Данный контингент не получает необходимого периодического обследования в учреждениях общей лечебной сети, из-за этого рецидивы выявляют несвоевременно с тяжелыми формами туберкулеза и представляют опасность для окружающих.

3. Для эффективного наблюдения (предотвращение и ранняя диагностика) рецидивов лицам с остаточными туберкулезными изменениями в легких целесообразно обеспечить наблюдение противотуберкулезной службы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Азаматова М. М., Аминов Х. К., Фаттахова Л. З. и др. Рецидивы туберкулеза в Республике Башкортостан // Туберкулез в России, год 2007. М., 2007. – С. 5.
2. Андрианова А. Ю., Мишин В. Ю. Результаты отдаленных наблюдений за лицами с остаточными туберкулезными изменениями в легких, состоящими на учете в поликлиниках общей медицинской сети // Туб. – 2011. – № 4. – С. 34-35.
3. Асхабаев М. Г., Адзиев А. А., Пахиева Х. Ю. и др. Эпидемиологические аспекты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Дагестан // Матер. 7-й Науч.-практ. конференции Республики Дагестан. – Махачкала, 2015. – С. 46-49.
4. Васильева И. А. Стратегия борьбы с туберкулезом в РФ в период до 2020 г. // Доклад на X съезде фтизиатров Российской Федерации. 26.05.2015 г. Интернет.

5. Мамаева П. М. Факторы риска и алгоритм выявления женщин с повышенным риском заболевания туберкулезом в Дагестане: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Махачкала, 2000. – 29 с.
6. Скачкова Е. И., Шестаков М. Г., Темирджанова С. Ю. Динамика и социально-демографическая структура туберкулеза в Российской Федерации, его зависимость от уровня жизни // Туб. – 2009. – № 7. – С. 4-8.
7. Тахтоходжаева Г. Р., Смайлова Д. А. Рецидивы и причины их развития у лиц, излеченных от туберкулеза различной локализации // Туберкулез в России, год 2007. – М., 2007. – С. 37-38.
8. Isikhan V., Balbay O., Annakkaya A. et al. The beliefs of patients about the causes of tuberculosis // *Europ. Resp. J.* – 2005. – Vol. 29. – P. 4358.
9. Mc. Donald H. P., Garg A. X., Haunes R. B. Interventions to enhance patients adherence to medication prescriptions // *J. Amer. Med. Assoc.* – 2002. – Vol. 288, № 22. – P. 2868-2879.
10. Morisky D. E., Ebin V. S., Malotte C. K. et al. Assessment of tuberculosis treatment completion in an ethnically diverse population using two data sources // *Evaluat. Health Profes.* – 2003. – Vol. 26, № 1. – P. 43-58.

### REFERENCES

1. Azamatova M.M., Aminov Kh.K., Fattakhova L.Z. et al. *Retsidivny tüberkuleza v respublikе Bashkortostan. Tüberkulez v Rossii v 2007 godu.* [Tuberculosis relapses in Bashkortostan Republic. Tuberculosis in Russia in 2007]. Moscow, 2007, pp. 5.
2. Andrianova A.Yu., Mishin V.Yu. Results of postponed follow up for those with residual tuberculosis changes in the lungs registered in the polyclinic of general medical services. *Tub.*, 2011, no. 4, pp. 34-35. (In Russ.)
3. Askhabaliev M.G., Adzиеv A.A., Pakhieva Kh.Yu. et al. Epidemiological aspects of multiple drug resistant tuberculosis in Dagestan Republic. *Mater. 7-y Nauch.-prakt. konferentsii Respubliki Dagestan.* [Materials of the 7th Scient.-Practical Conference of Dagestan Republic]. Makhachkala, 2015, pp. 46-49. (In Russ.)
4. Vasilieva I.A. Tuberculosis control strategy in Russia till 2020. *Doklad na X s»ezde ftiziatrov Rossiyskoy Federatsii.* [Presentation at the Xth Conference of Russian TB Doctors]. 26.05.2015, epub.
5. Mamaeva P.M. *Faktory riska i algoritm vyavleniya zhenschin s povyshennym riskom zabolovaniya tüberkulezom v Dagestane. Diss. kand. med. nauk.* [Risk factors and algorithm for detection of women with high risk of tuberculosis development. Cand. Diss.]. Makhachkala, 2000, 29 p.
6. Skachkova E.I., Shestakov M.G., Temirdzhanova S.Yu. Dynamics and social-demographic structure of tuberculosis in the Russian Federation and its correlation with the life level. *Tub.*, 2009, no. 7, pp. 4-8. (In Russ.)
7. Takhtokhodzhaeva G.R., Smaylova D.A. *Retsidivny i prichiny ikh razvitiya u lits, izlechennykh ot tüberkuleza razlichnoy lokalizatsii. Tüberkulez v Rossii v 2007 godu.* [Relapses and reasons causing their development in those cured from tuberculosis of various localizations. Tuberculosis in Russia in 2007]. Moscow, 2007, pp. 37-38.
8. Isikhan V., Balbay O., Annakkaya A. et al. The beliefs of patients about the causes of tuberculosis. *Europ. Resp. J.*, 2005, vol. 29, pp. 4358-4358.
9. Mc. Donald H.P., Garg A.X., Haunes R.B. Interventions to enhance patients adherence to medication prescriptions. *J. Amer. Med. Assoc.*, 2002, vol. 288, no. 22, pp. 2868-2879.
10. Morisky D.E., Ebin V.S., Malotte C.K. et al. Assessment of tuberculosis treatment completion in an ethnically diverse population using two data sources. *Evaluat. Health Profes.*, 2003, vol. 26, no. 1, pp. 43-58.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Гусейнов Гусейн Камалович**

Дагестанская государственная медицинская академия,  
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.

367000, г. Махачкала, ул. Котрова, д. 19.

Тел.: 8 (8722) 67-71-37.

E-mail: tgireev61@mail.ru

Поступила 18.11.2015

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БЕДАКВИЛИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Т. И. МОРОЗОВА<sup>1,2</sup>, О. Н. ОТПУЩЕННИКОВА<sup>1,2</sup>, Н. П. ДОКТОРОВА<sup>1,2</sup>, А. Н. ДАНИЛОВ<sup>2</sup>

### EXPERIENCE OF USING BEDAQUILINE IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

T. I. MOROZOVA<sup>1,2</sup>, O. N. OTPUSCHENNIKOVA<sup>1,2</sup>, N. P. DOKTOROVA<sup>1,2</sup>, A. N. DANILOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ «Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Саратов

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов

<sup>1</sup>Saratov Regional Clinical TB Dispensary, Saratov, RF

<sup>2</sup>V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, RF

Проведена оценка безопасности и эффективности режимов химиотерапии, включающих новый противотуберкулезный препарат бедаквилин, у 49 больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Мониторинг переносимости химиотерапии выявил причинно-следственную связь с приемом бедаквилина по шкале Наранжо у 12,2% пациентов, все реакции были устранимыми, но потребовали отмены препарата в 5 из 6 случаев. Оценка результативности шести-месячного курса бедаквилина показала удовлетворительные результаты по основному критерию эффективности – прекращению бактериовыделения. Негативация мокроты (бактериоскопия) регистрировалась у 80,0% пациентов, прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, – у 66,7% больных, на фоне купирования или значительного уменьшения интоксикационного синдрома – у 83,3% пациентов. Положительная рентгенологическая динамика отмечена в 63,3% случаев, но рубцевание полостей распада достигнуто только у 25% пациентов, что объясняется длительностью предшествующего наблюдения с развитием выраженных фиброзных изменений в легочной ткани обследуемых больных. Сделан вывод об удовлетворительной переносимости и достаточной эффективности нового противотуберкулезного препарата бедаквилин.

*Ключевые слова:* новый противотуберкулезный препарат, бедаквилин, туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя, лечение туберкулеза.

Safety and efficiency of chemotherapy regimens including the new anti-tuberculosis drug of bedaquiline have been evaluated in 49 patients suffering from pulmonary tuberculosis with multiple and extensive drug resistance. The chemotherapy tolerance monitoring has detected the causality between bedaquiline intake as per Naranjo score in 12.2% of the patients, all reactions were reversible, but the cancellation of the drug was needed in 5 cases out of 6. The efficiency evaluation of six month treatment with bedaquiline showed satisfactory results as per the main efficiency criterion – sputum conversion. Sputum smear conversion was registered in 80.0% of patients, sputum conversion confirmed by culture was registered in 66.7% of patients with cessation or significant reduction of intoxication syndrome – in 83.3% of patients. The positive changes in X-ray were observed in 63.3% of cases, but cavity closure was achieved only in 25% of patients which was due to continuity of the preceding follow-up with the development of expressed fibrosis lesions in the lung tissue of the examined patients. The conclusion was made about satisfactory tolerance and efficiency of the new anti-tuberculosis drug of bedaquiline.

*Key words:* new anti-tuberculosis drug, bedaquiline, multiple drug resistant tuberculosis, treatment of tuberculosis.

По статистическим данным [4], в Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза продолжают снижаться. В 2014 г. они составили 59,5 и 10,0 на 100 тыс. населения соответственно (в 2013 г. – 63,0 и 11,3 на 100 тыс. населения соответственно, в 2012 г. – 68,1 и 12,5 на 100 тыс. населения). Однако, как и во всем мире, отмечено увеличение доли больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя как среди впервые выявленных больных (20,4% из числа бактериовыделителей в 2014 г., 17,4% – в 2013 г., 16,3% – в 2012 г.), так и среди ранее состоящих на учете больных (43,9% – в 2014 г., 40,0% – в 2013 г., 37,5% – в 2012 г.). Эффективность лечения больных данного контингента в 2013 г. составила 39,1% (в 2012 г. – 37,1%) [3].

Эпидемиологические показатели в Саратовской области соответствуют общероссийским тенденциям: на фоне снижения заболеваемости (2014 г. – 56,6; 2013 г. – 59,0; 2012 г. – 61,5 на 100 тыс. населения) и смертности от туберкулеза (2014 г. – 8,2; 2013 г. – 9,2; 2012 г. – 9,6 на 100 тыс. населения) сохраняется высокая доля впервые выявленного туберкулеза с МЛУ возбудителя: 15,5% в 2014 г. (2013 г. – 15,4%, 2012 г. – 16,1%) и доли больных с МЛУ возбудителя среди контингентов: 37,6% в 2014 г. (2013 г. – 38,9%, 2012 г. – 36,6%).

Лечение данных форм туберкулеза – сложная задача, одним из путей решения которой является создание и внедрение в практику новых противотуберкулезных препаратов (ПТП). В 2013 г. впервые за многолетний период для применения в клинической практике Всемирной организацией здравоохра-

нения (ВОЗ) был одобрен новый ПТП с доказанной эффективностью и безопасностью – бедаквилин [9] производства компании Janssen Global Public Health. Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

В 2013 г. препарат зарегистрирован в России [2] и включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя [6].

В научной литературе представлены данные клинических исследований по включению бедаквилина в схему химиотерапии больных полирезистентным туберкулезом [1, 7, 8], которые показали повышение эффективности лечения больных данной категории. При этом сведения о переносимости препарата разнятся. Так, в исследовании Diason A. H. [8] отмечена не только высокая частота нежелательных побочных явлений (НПЯ) III и IV степени тяжести (40%), но и достоверное повышение смертности в группе принимающих бедаквилин по сравнению с группой плацебо (13% против 2%,  $p = 0,02$ ). По данным наших соотечественников [1], также отмечено повышение результативности лечения больных при назначении им бедаквилина, а НПЯ III-IV степени тяжести регистрировали у 20,4% пациентов. Различия в полученных результатах обуславливаются, скорее всего, малыми выборками исследования. Внедрение нового препарата бедаквилин во фтизиатрическую практику позволяет продолжать его изучение, делиться опытом и формировать базу для последующего обобщения.

В Саратовской области бедаквилин начали применять с 2014 г., в течение всего периода его внедрения осуществляется мониторинг его переносимости и эффективности, и к настоящему времени накоплен определенный клинический опыт.

Цель: оценить безопасность и эффективность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

## Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное, открытое, нерандомизированное, одноцентровое. Исследование проводили в условиях стационара Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера в 2014-2015 гг. Выделение группы паци-

ентов основано на данных о лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ). Формирование выборки больных, включенных в исследование, проведено на основе критериев включения и исключения.

Критериями включения в исследование являлись: активный туберкулез органов дыхания; доказанная МЛУ МБТ в сочетании с полирезистентностью либо подтвержденная ШЛУ МБТ; отсутствие эффекта или прогрессирование на фоне предшествующей терапии в сочетании с невозможностью формирования новой схемы лечения, включающей не менее 5 препаратов второго и третьего рядов, соответствующих спектру лекарственной чувствительности МБТ; возраст больных от 18 до 65 лет; тяжесть состояния не менее 60 баллов по шкале Карновского – больной способен как минимум себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала; сведения о высокой приверженности пациента к лечению, полученные на основании предшествующего наблюдения медперсонала за больным и информированного согласия пациента.

Критериями исключения служили: наличие клинических противопоказаний к назначению бедаквилина; невозможность формирования комбинации как минимум из пяти, включая бедаквилин, ПТП вследствие наличия субтотальной лекарственной устойчивости МБТ и/или непереносимости химиопрепаратов; сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной противотуберкулезной терапии в соответствии с выбранным режимом химиотерапии; ВИЧ-инфекция; беременность и кормление грудью.

Размер выборки: решение о включении пациента в исследование принимала Центральная врачебная консультационная комиссия Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера, на которой были рассмотрены 60 пациентов, из них 49 включены в исследование. Преобладали мужчины – 63,3% ( $n = 31$ ), средний возраст которых составил  $40 \pm 14$  лет; средний возраст женщин (36,7%,  $n = 18$ ) –  $35 \pm 13$  лет. При последующем наблюдении 8 больных прервали лечение или были выписаны за нарушение режима в сроки от 14 до 156 дней, несмотря на подписанное ими согласие на лечение (медиана 53 дня, интерквартильный размах 25-116 дней); у 5 пациентов прием бедаквилина прекращен из-за развития нежелательных реакций; у 3 больных достигнута стабилизация туберкулезного процесса, позволившая их направить на оперативное лечение до полного завершения курса бедаквилина (на сроках 48, 59, 67 дней); курс лечения продолжается у 2 человек; 2 пациента умерли (на сроке 8 и 14 дней). Причинно-следственной связи смерти с приемом бедаквилина не выявлено. Летальный исход был связан с развитием осложненного туберкулезного процесса. В итоге анализ пере-

носимости бедаквилина проведен у 49 пациентов, анализ эффективности препарата – у 30 человек.

Все исследования и методики лечения проведены в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ и принципами Хельсинской декларации (Женева, 1983). Включение пациентов в группу наблюдения осуществляли на основании их информированного добровольного согласия.

Всем пациентам проводили первичные и ежемесячные контрольные обследования в соответствии с действующими нормативными документами: стандартное клиническое, микробиологическое и рентгенологическое обследование, включающее сбор анамнеза и жалоб; физикальное исследование; общий клинический анализ крови; общий клинический анализ мочи; биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины); исследование крови на антитела к ВИЧ; рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения; фибробронхоскопию; спирографию; микроскопию и посев мокроты на жидкие (автоматизированная система Bactec MGIT 960) и плотные питательные среды для выявления МБТ (Финна-2, Левенштейна – Йенсена). Определение лекарственной устойчивости выделенных МБТ к ПТП основного ряда выполняли путем посева на жидкие и плотные питательные среды, а к ПТП резерва – на плотные среды (методом абсолютных концентраций). Изначально всем больным проводили исследование лекарственной устойчивости МБТ одним из молекулярно-генетических методов: методом Xpert® MTB/Rif (компания «Цефеид», США) с определением лекарственной устойчивости к рифампицину; методом биологических микрочипов с использованием набора реагентов «ТВ-биочип MDR» и «ТВ-биочип 2» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва) с определением лекарственной устойчивости к рифампицину, изо니아зиду и офлоксацину.

Статистическую обработку данных проводили с помощью унифицированной компьютерной программы Statistica 99 Edition (StatSoft, Inc.) и Windows Excel. При представлении данных использованы методы описательной статистики: для относительных величин (долей) указаны 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ); для количественных признаков описаны медиана и интерквартильный размах, в случае правильного распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение [СО].

Первичное обследование пациентов перед назначением бедаквилина позволило составить клинико-рентгенологическую и микробиологическую характеристику исследуемой группы. Из 49 больных 28,6% ( $n = 14$ , 95% ДИ 13,9-36,1) относились к лицам с впервые выявленным туберкулезом; 22,4% ( $n = 11$ , 95% ДИ 8,7-29,4) – с рецидивом туберкулезного

процесса, 49,0% ( $n = 24$ , 95% ДИ 33,0-57,2) – с хроническим туберкулезом. До назначения бедаквилина длительность заболевания до 1 года была у 16 (32,7%; 95% ДИ 17,6-40,4%) больных, от 1 до 2 лет – у 5 (10,2%; 95% ДИ 0,3-15,5%), от 2 до 5 лет – у 16 (32,7%; 95% ДИ 17,6-40,4%), более 5 лет – у 12 (24,5%; 95% ДИ 10,5-31,7%) пациентов. Среди наблюдаемого контингента преобладали пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом – 21 (42,9%; 95% ДИ 27,0-51,0%); на втором месте по частоте встречаемости были больные с инфильтративным туберкулезом – 14 (28,6%; 95% ДИ 13,9-36,1%); туберкулемы диагностированы у 6 (12,2%; 95% ДИ 1,0-17,9%) человек; казеозная пневмония – у 3 (6,1%; 95% ДИ 0,0-10,5%) больных; по 1 пациенту (2,0%; 95% ДИ 0,0-10,5%) имели генерализованный туберкулез с преимущественным поражением легочной ткани, диссеминированный и цирротический туберкулез. При этом у 15 (30,6%; 95% ДИ 15,7-38,2%) больных патологический процесс локализовался в обоих легких; у 11 (22,4%; 95% ДИ 8,7-29,4%) пациентов – в оперированном легком или при наличии оперированного противоположного легкого. Распад легочной ткани регистрировался у 45 (91,8%; 95% ДИ 82,1-96,7%) человек, в том числе множественный – у 28 (62,2%; 95% ДИ 46,6-70,1%), единичный – у 17 (37,8%; 95% ДИ 22,2-45,7%) случаев.

В клинической картине заболевания у большей части пациентов наблюдались признаки интоксикационного синдрома различной степени выраженности – 32 (65,3%; 95% ДИ 50,0-73,1%) и бронхолегочного синдрома, сопровождающегося кашлем, – 34 (69,4%; 95% ДИ 54,5-77,0%), сухими и влажными хрипами в легких – 31 (61,2%; 95% ДИ 45,6%). В общем анализе крови у 39 (79,6%; 95% ДИ 66,3-86,4%) человек отмечалось повышение СОЭ, у 46 (93,9%; 95% ДИ 85,2-98,3%) – лейкоцитоз, у 22 (44,9%; 95% ДИ 29,0-53,0%) пациентов – лимфопения менее 15%.

У всех обследуемых пациентов на предшествующем этапе наблюдения регистрировали бактериовыделение, которое позволило исследовать спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, что послужило основанием для включения этих больных в исследование. В спектре лекарственной устойчивости преобладала ШЛУ МБТ – 33 (67,3%; 95% ДИ 52,2-75,0%). МЛУ МБТ выявлена у 16 (32,7%; 95% ДИ 17,6-40,4%) больных. Однако на момент назначения бедаквилина у части пациентов бактериовыделение не определялось несмотря на отсутствие клинико-рентгенологического улучшения или прогрессирование патологического процесса. Методом бактериоскопии *M. tuberculosis* в мокроте обнаруживались у 29 (59,2%) из 49 (95% ДИ 43,4-67,2%) больных, из них кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) 1+ у 12 (41,4%; 95% ДИ 23,5-61,1%), КУМ

2+ у 9 (31,0%; 95% ДИ 15,3-50,8%), КУМ 3+ у 8 (27,6%; 95% ДИ 12,7-47,2%) человек. С помощью метода посева на жидкие и плотные питательные среды *M. tuberculosis* выделены у 33 (67,6%; 95% ДИ 52,5-75,3%), в том числе скудное бактериовыделение (1-20 КОЕ) регистрировалось у 18 (54,5%; 95% ДИ 34,5-64,7%) случаев, умеренное (20-100 КОЕ) – у 7 (21,2%; 95% ДИ 4,3-29,8%), обильное (более 100 КОЕ) – у 8 (24,2%; 95% ДИ 6,6-33,2%) случаев.

Поскольку на переносимость и эффективность ПТП может оказывать влияние сопутствующая патология, при включении пациентов в исследование оценивали структуру коморбидности. Сопутствующие туберкулезу заболевания имели 4 (91,8%) из 49 (95% ДИ 82,1-96,7%) больных. Преобладали хронические болезни органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит) – 31 (68,9%; 95% ДИ 53,2-76,9%). У 12 (26,7%; 95% ДИ 11,6-34,4%) пациентов диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, артериальная гипертензия), за исключением состояний, являющихся противопоказанными к назначению бедаквилина (удлинение интервала QT, декомпенсация сердечной недостаточности). У 11 (24,4%; 95% ДИ 9,7-31,9%) больных регистрировался хронический гепатит различного генеза (токсического, вирусного) в состоянии минимальной и низкой степени активности. У 10 (22,2%; 95% ДИ 7,9-29,5%) человек наблюдалась другая патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, вторичный панкреатит, хронический холецистит). У 10 (22,2%; 95% ДИ 7,9-29,5%) человек диагностированы заболевания мочеполовой системы, у 5 (11,1%; 95% ДИ 0,0-16,9%) пациентов – сахарный диабет 2-го типа.

Лечение в основной схеме IV, V режимов химиотерапии назначали в соответствии с современными клиническими рекомендациями [7, 8]. Бедаквилин применяли согласно инструкции по применению [3] сроком на 24 нед. по схеме: 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед., далее (с 3-й по 24-ю нед.) по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 ч между дозами) на протяжении последующих 22 нед. (в суммарной дозе 600 мг в неделю). Кроме бедаквилина, в состав IV, V режимов химиотерапии входили фторхинолоны – в 95,9% ( $n = 47$ ) случаев, в том числе моксифлоксацин (48,9%,  $n = 23$ ), левофлоксацин (44,7%,  $n = 21$ ), спарфлоксацин (6,4%,  $n = 3$ ); пипразинамид – 91,8% ( $n = 45$ ); ПАСК – 69,4% ( $n = 34$ ); протионамид/этионамид – 51,0% ( $n = 25$ ); теризидон – 49,0% ( $n = 24$ ); циклосерин – 42,9% ( $n = 21$ ); капреомицин – 44,9% ( $n = 22$ ); этамбутол – 32,7% ( $n = 16$ ); азитромицин/кларитромицин – 18,4% ( $n = 9$ ); канамицин – 14,3% ( $n = 7$ ); амика-

цин – 8,2% ( $n = 4$ ); линезолид и перхлорон – по 4,1% ( $n = 2$ ); ампициллина клавуланат – 4,1% ( $n = 2$ ).

Оценку переносимости бедаквилина проводили в ходе ежедневного клинического осмотра; мониторинг биохимических лабораторных показателей – не реже чем один раз в месяц. Анализ эффективности курса бедаквилина основывался на основных и дополнительных критериях. Основным критерием принято прекращение бактериовыделения (по результатам микроскопии по Цилю – Нельсену и посева мокроты на МБТ). Срок прекращения бактериовыделения определяли по дате первого из необходимой серии отрицательных результатов микроскопии мокроты на КУМ, подтвержденного отрицательным результатом культурального исследования, либо у больных с исходно отрицательным результатом микроскопии – по дате первого из серии отрицательных культуральных исследований. Дополнительными критериями эффективности определены клиническое улучшение (динамика интоксикационного и бронхолегочного синдромов); нормализация показателей гемограммы; рентгенологическая динамика: рубцевание полостей распада, рассасывание очагово-инфильтративных изменений.

## Результаты исследования

Мониторинг переносимости химиотерапии выявил причинно-следственную связь с приемом бедаквилина по шкале Наранжо у 6 (12,2%) пациентов из 49 (ДИ 1,0-17,9%), в том числе вероятную – у 4 (66,7%) из 6 (95% ДИ 22,3-95,7%), определенную – у 2 (33,3%; 95% ДИ 4,3-77,7) пациентов. Все реакции были устранимыми. Длительность наблюдения от начала приема бедаквилина до наступления НПЯ составила от 6 до 43 дней (Me 17, ИКР 7-25).

В 5 (83,3%) случаях из 6 (95% ДИ 35,9-99,6%) у больных отмечали НПЯ средней степени тяжести клинического течения, потребовавшие отмены препарата. При этом выявлено сочетание токсических эффектов (нейро- и кардиотоксических, кардио- и гастрогепатотоксических, нейро- и гепатотоксических). В одном случае НПЯ развилось на 24-й день приема бедаквилина, проявилось судорожным подергиванием мышц лица, потерей сознания в течение 5 мин с последующим появлением боли за грудиной и преходящими ишемическими изменениями на электрокардиограмме. Во втором случае НПЯ развилось через 6 сут, сопровождалось выраженной слабостью и головокружением, сердцебиением, удлинением интервала QT на ЭКГ, а также тошнотой, отсутствием аппетита, умеренным повышением уровня трансаминаз. В третьем случае тошнота и рвота (без ухудшения биохимических показателей) появились на 25-й день, сочетались с брадикардией.

У четвертого пациента изменения носили преимущественно нейротоксический характер: выраженная головная боль, головокружение, выраженная слабость проявились на 10-е сут. В пятом случае у больного к седьмому дню приема изучаемого препарата отмечены появление тошноты, рвоты, увеличение уровня трансаминаз в 2 раза, снижение артериального давления, с повторением симптомов при попытке повторного назначения препарата. У шестого пациента (16,7%,  $n = 1$  из 6, 95% ДИ 0,4-64,1) наблюдалось бессимптомное удлинение интервала QT с 0,3 до 0,38' через 43 дня назначения бедаквилина без ухудшения на фоне дальнейшего приема препарата.

Анализ эффективности терапии выполнен у 30 пациентов, полностью завершивших шестимесячный курс бедаквилина (табл.). Присоединение бедаквилина к лечению показало удовлетворительные показатели по критерию прекращения бактериовыделения, несмотря на наличие у обследуемых пациентов МЛУ и ШЛУ МБТ, неудачи предыдущей терапии. Негативация мокроты мокроты по бактериоскопии была достигнута у 12 (80,0%) из 15 (95% ДИ 51,9-95,7%) больных, прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, – у 12 (66,7%) из 18 (95% ДИ 41,0-86,7%) пациентов (положительными анализами на начало терапии).

Достаточная результативность отмечена и при оценке клинического состояния пациентов (дополнительный критерий эффективности). Полное или почти полное купирование клинических симптомов интоксикации наблюдалось у 15 (83,3%) из 18 (95% ДИ 58,6-96,4%) больных, имеющих данный синдром на начало исследования; нормализация лейкоцитоза и СОЭ в периферической крови – у 25 (83,3%) из 30 (95% ДИ 66,7-91,8%) пациентов; восстановление уровня лимфоцитов – у 15 (75,0%) из 20 (95% ДИ 50,9-91,3%) больных. Купирование бронхолегочного синдрома достигалось реже, что, вероятно, обусловлено сопутствующей патологией органов дыхания. Полное прекращение или значительное урежение кашля отмечено у 13 (61,9%) из 21 (95% ДИ 38,4-81,9%) пациентов; купирование хрипов в легких – у 13 (36,8%) из 19 (95% ДИ 16,3-61,6%) больных, значительное уменьшение катаральных явлений в легких – еще у 6 (31,6%) из 19 (95% ДИ 12,6-56,6%) пациентов.

Рентгенологическую динамику туберкулеза легких оценивали как дополнительный критерий эффективности, учитывая распространенность патологического процесса и выраженность фиброзных изменений в легочной ткани у обследуемых больных. К окончанию курса лечения бедаквилином рубцевание полостей распада достигнуто у 7 (25,0%) из 28 (95% ДИ 12,1-49,4%) пациентов с наличием деструкций на начало исследования и было отмечено у больных с наименее выраженными фиброзны-

ми изменениями в легочной ткани. Еще у 9 (32,1%) из 28 (95% ДИ 15,9-52,4%) больных выявлено уменьшение размера полостей распада. У большей части пациентов зафиксировано частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в легких: 19 (63,3%) из 30 (95% ДИ 43,9-80,1%). Положительная рентгенологическая динамика к окончанию лечения бедаквилином отсутствовала у трети больных: 9 (30,0%; 95% ДИ 14,7-49,4%), прогрессирование туберкулеза констатировано у 2 (6,7%; 95% ДИ 8,0-22,1%).

## Заключение

Оценка включения нового ПТП бедаквилин в пятикомпонентную схему лечения больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ показала его эффективность по критерию прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом бактериоскопии (80,0%) и посева (66,7%). Положительную динамику оценивали по окончании непосредственно курса лечения бедаквилином, а не терапии в целом, так как значительная часть наблюдаемых пациентов еще продолжает основной курс лечения, поэтому в настоящее время трудно предположить, насколько увеличится доля абациллированных больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя при назначении им бедаквилина. При сравнении полученных данных и результатов исследования, проведенного в ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» [1], получены сопоставимые результаты по критериям прекращения бактериовыделения (метод посева): 66,7% ( $n = 12$  из 18) и 60,5% ( $n = 21$  из 40),  $p = 0,189$ ; рубцевания полостей распада: 25,0% ( $n = 7$  из 28) и 12,2% ( $n = 5$  из 41),  $p = 0,165$ ; уменьшения интоксикационного синдрома: 83,3% ( $n = 15$  из 18) и 81,4% ( $n = 35$  из 43),  $p = 0,855$ ; уменьшения респираторных жалоб: 61,9% ( $n = 13$  из 21) и 60,5% ( $n = 21$  из 40),  $p = 0,940$ .

При этом отмечена удовлетворительная переносимость препарата: отмена бедаквилина по причине развития НПЯ проведена в данном исследовании у 10,0% ( $n = 5$  из 49) больных, что также сопоставимо с результатами вышеприведенного исследования [1]: 5,6% ( $n = 3$  из 54),  $p = 0,454$ .

Режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя с включением бедаквилина результативны по критерию прекращения бактериовыделения даже при предшествующей неэффективной терапии.

Бедаквилин удовлетворительно переносится пациентами в схемах IV-V режимов химиотерапии. Нежелательные явления составляют 12,2% и относятся к разряду устранимых.

**Эффективность лечения по основным и дополнительным критериям при завершеном курсе лечения бедаквилином  
(n = 30)**

Критерий эффективности	Число больных с наличием признака на момент начала лечения	Число пациентов с положительной динамикой признаков			Сроки достижения эффекта в днях: минимум – максимум, медиана (Ме), интерквартильный размах (ИКР)
		абс.	%	95%-ный ДИ	
<b>Основные критерии эффективности</b>					
Прекращение бактериовыделения, подтвержденное бактериоскопически	15	12	80,0	51,9; 95,7	30-180 Ме 30 ИКР 30-150
Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева	18	12	66,7	41,0; 86,7	30-180 Ме 30 ИКР 30-60
<b>Дополнительные критерии эффективности. А. Клинические</b>					
Купирование или значительное уменьшение симптомов интоксикации	18	15	83,3	58,6; 96,4	45-124 Ме 60 ИКР 51-90
Купирование или значительное уменьшение воспалительных изменений в гемограмме	30	25	83,3	66,7; 91,8	60-150 Ме 85 ИКР 60-120
Увеличение доли лимфоцитов на 5% и более относительно исходной лимфопении	20	15	75,0	50,9; 91,3	60-150 Ме 86 ИКР 60-120
Полное или значительное уменьшение кашля	21	13	61,9	38,4; 81,9	45-124 Ме 60 ИКР 54-90
Купирование катаральных явлений в легких	19	13	68,4	43,4; 87,4	45-120 Ме 60 ИКР 60-90
<b>Дополнительные критерии эффективности. Б. Рентгенологические</b>					
Рубцевание полостей распада	28	7	25,0	12,1; 49,4	60-180 Ме 120 ИКР 90-150
Уменьшение размеров полостей распада	28	9	32,1	15,9; 52,4	60-180 Ме 120 ИКР 120-150
Частичное рассасывание инфильтрации	30	19	63,3	43,9; 80,1	90-180 Ме 150 ИКР 120-180

**ЛИТЕРАТУРА**

- Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А. и др. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Изменение № 1. – ЛП-002281, 17.07.2015. // [Электронный ресурс] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 31.10.2015).
- Касаева Т. Ч., Стерликов С. А., Сон И. М. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 72 с.
- Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации (основные тенденции) // Доклад на съезде фтизиатров России, 2015. – Воронеж. – ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России: официальный сайт // [Электронный ресурс] URL: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid\\_situaciya\\_sezdz\\_ftiziatrov.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezdz_ftiziatrov.pdf) (дата обращения 31.10.2015.)
- 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.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2014. – 72 с.
- Briefing package division of anti-infective products office of antimicrobial products CDER, FDA: Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). – 2012. – 69 p. // [Электронный ресурс] URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf>. (дата обращения 28.10.2015).
- Diacon A. H., M.D., Pym A., Ph.D. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with Bedaquiline // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 723-732. August 21; 371(8):723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
- The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013.

## REFERENCES

1. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Ivanova D.A. et al. Efficiency and safety of six month treatment regimens with bedaquiline in the chemotherapy of respiratory tuberculosis patients. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2015, no. 3, pp. 30-49. (In Russ.)
2. Use guidelines for Sirturo®. Change no. 1. (In Russ.) LP-002281, 17.07.2015. Available at <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (Accessed as of 10/31/2015).
3. Kasaeva T.Ch., Sterlikov S.A., Son I.M. et al. *Otraslevye i ekonomicheskyye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2012-2013 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Economic rates for TB control in 2012-2013. Analysis of main rates and statistic materials.] Ed. by S.A. Sterlikov, Moscow, RIO TsNIOIZ Publ., 2014, 72 p.
4. Nechaeva O.B. Epidemic situation on tuberculosis in the Russian Federation (main tendencies). *Doklad na s'ezde ftiziatrov Rossii, 2015*. [Presentation at the Conference of Russian TB Doctors, 2015]. Voronezh, Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Russian Ministry of Health. website. Available at [http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid\\_situaciya\\_sezd\\_ftiziatrov.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf) (Accessed as of 10/31/2015).
5. Edict no. 951 by RF MoH as of 12.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Moscow, 2014.
6. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
7. Briefing package division of anti-infective products office of antimicrobial products CDER, FDA: Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). 2012, 69 p. Available at <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf>. (Accessed as of 10/28/2015).
8. Diacon A.H., M.D., Pym A., Ph.D. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with Bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, pp. 723-732. August 21; 371(8):723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
9. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Морозова Татьяна Ивановна**

ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,  
доктор медицинских наук, профессор, главный врач.  
410056, г. Саратов, ул. Вольская, д. 22.  
Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90, 8 (8452) 26-16-90.  
E-mail: [dispans@san.ru](mailto:dispans@san.ru)

Поступила 21.01.2016

## КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ НАЛИЧИИ У НИХ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Т. Н. ЗАРИПОВА, И. И. АНТИПОВА

### CLINICAL, BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ASTHMA PATIENTS WITH CONCURRENT HYPERTENSION

T. N. ZARIPOVA, I. I. ANTIPOVA

Филиал «ТНИИКиФ ФГБУ "СибФНКЦ ФМБА России"», г. Томск

Balneotherapy Research Institute, Tomsk, RF

Обследованы 77 больных бронхиальной астмой, имеющих в качестве коморбидного заболевания гипертоническую болезнь (основная группа), и 57 больных бронхиальной астмой без гипертонической болезни (группа сравнения). Исследованы биохимические и иммунологические показатели, характеризующие выраженность воспаления на системном и региональном (органы дыхания) уровне, состояние липидного, углеводного обменов, а также состояние системы ПОЛ-АОЗ. У пациентов с коморбидной патологией выявлена большая выраженность воспаления, установлена связь показателей, отражающих интенсивность воспалительной реакции, с показателями липидного обмена и показателями системы ПОЛ-АОЗ. Показано, что пациенты с сопутствующей гипертонической болезнью имеют более низкий индекс здоровья и реже достигают полного контроля над течением астмы.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, коморбидная гипертоническая болезнь, биохимические и иммунологические показатели.

77 asthma patients with co-morbid hypertension (main group) and 57 asthma patients without hypertension (comparison group) were examined. The biochemical and immunological rates characterizing the inflammation expression on the system and regional levels and state of lipid and carbohydrate exchange were examined as well as lipid peroxygenation-anti-oxidant protection system. In patients with co-morbid disorders the inflammation was more expressed and the connection between rates reflecting the expression of inflammation was found with the rates state of lipid and carbohydrate exchange of lipid peroxygenation-anti-oxidant protection system. It was found out that patients with co-morbid hypertension had lower health index and rarely achieved the full control over asthma.

*Key words:* asthma, co-morbid hypertension, biochemical and immunological rates.

Бронхиальная астма (БА) – болезнь, в основе которой лежит аллергическое воспаление, редко протекает в виде монозаболевания, а чаще сочетается с аллергическими ринитом, конъюнктивитом, дерматитом, болезнями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Последнее сочетание, по мнению И. В. Демко и др. [2], наблюдается у 83% больных БА. При этом сопутствующим заболеванием чаще является гипертоническая болезнь (ГБ). Недоучет и нерегулярное лечение сопутствующей ГБ могут быть одними из причин отсутствия контроля над течением астмы. В то же время в ряде научных публикаций имеются иные статистические данные, отличающиеся от указанных распространенности сочетания БА и ГБ. Так, В. Л. Спичкина [9] отмечает данные сочетания в среднем у 36,6% больных БА, Е. М. Доля [3] – у 53% и т. д. Все эти данные свидетельствуют о высокой частоте сочетания БА и ГБ и требуют особого внимания, поскольку среди причин частого сочетания БА и ГБ обычно отмечают гипоксию, повышенное

давление в сосудах малого круга кровообращения, ремоделирование бронхов и сосудов, негативное влияние некоторых групп используемых медикаментов, нарушения со стороны вегетативной регуляции и др. [4, 7, 8].

Проведенное ранее исследование [5] позволило установить, что пациенты с указанным сочетанием заболеваний чаще предъявляют жалобы на ночные эпизоды астмы, у них более выражена одышка при физической нагрузке, а также более значимы нарушения со стороны липидного обмена, нежели у больных БА, не имеющих в качестве коморбидной патологии ГБ. Целесообразно дальнейшее изучение этого вопроса для уточнения патогенетических аспектов сочетания БА и ГБ и разработки новых подходов к лечению данной сочетанной патологии.

Цель исследования: изучение у больных БА, имеющих сопутствующую ГБ, частоты и выраженности изменений ряда биохимических и иммунологических показателей и анализ влияния выявленных изменений на уровень здоровья и контролируемость течения у больных БА.

## Материалы и методы

Исследование клиническое, выполнено путем параллельного наблюдения, обследования и лечения больных основной группы и группы сравнения. Основная группа включала больных БА с сопутствующей ГБ, группа сравнения – больных БА без ГБ. В основной группе было 77 больных. Преобладали женщины (64,9%), средний возраст составлял  $52,3 \pm 8,4$  года, а давность заболевания –  $9,0 \pm 8,3$  года. Почти  $2/3$  обследованных пациентов (74,0%) имели эндогенную форму астмы, 26% – экзогенную. Легкое течение болезни было у 17,6%, средней тяжести – у 77,9%, тяжелое – у 4,5%. Частота обострений БА составляла за год в среднем  $2,3 \pm 0,9$  раза. Первая стадия ГБ установлена у 25,0%, 2-я стадия – у 67,5%, 3-я стадия – у 6,6% больных основной группы. Полный контроль за течением БА (по критериям GINA, 2006) [1] отмечался у 40,2% больных, частичный – у 41,6%. Контроль отсутствовал у 18,2% пациентов группы, а индекс здоровья (ИЗ) в среднем по группе составлял  $58,7 \pm 8,7$  у. е.

Группа сравнения состояла из 57 больных БА, не имеющих в качестве коморбидного заболевания ГБ. В группе сравнения, как и в основной группе, преобладали женщины (71,7%). Их средний возраст составлял  $36,7 \pm 10,6$  года, т. е. был ниже такового в основной группе ( $P_u = 0,000...$ ). Длительность заболевания БА составляла в этой группе  $7,9 \pm 5,4$  года. У 64,5% больных была эндогенная астма, у 35,8% – экзогенная. Легкое течение БА отмечено у 37,3% больных, средней тяжести – у 62,3%. Больных с тяжелым течением БА в этой группе не было. Частота обострений составляла  $2,1 \pm 1,2$  раза за год. Полный контроль заболевания имел место у 64,9% больных, частичный – у 35,1%. Неконтролируемое течение БА в этой группе не диагностировали. Это свидетельствует о том, что группа сравнения по признаку «контролируемость БА» имела преимущество по сравнению с основной группой ( $P_u = 0,001$ ). Различия между группами имелись также по уровню значения ИЗ, который был выше в группе сравнения, составляя  $65,8 \pm 7,6$  у. е. ( $P_u = 0,000...$ ).

Таким образом, при одинаковой давности болезни, форме, тяжести БА пациенты основной группы реже имели контролируемое течение болезни и отличались более низким ИЗ.

Учитывая тот факт, что в основе патогенеза БА лежит воспалительный процесс в дыхательных путях, в ходе исследования проведен анализ частоты и выраженности отклонений ряда биохимических и иммунологических показателей, отражающих активность воспалительной реакции, от значений нормы. Определяли: содержание в крови сиаловых кислот, уровень церулоплазмينا, размеры

субпопуляций лимфоцитов CD3, CD4/CD8, CD19. Проводили определение результатов спонтанного НСТ-теста, а также результатов НСТ-теста после стимуляции клеток, выясняли индекс биоцидности (НСТстимул./НСТспонт.). Оценивали концентрацию основных классов иммуноглобулинов – Ig A, M, G, циркулирующих иммунных комплексов. В назальных смывах определяли содержание белка, лизоцима, сиаловых кислот, sIgA, в выдыхаемом воздухе – содержание оксида азота (NO). Учитывая частые нарушения липидного, углеводного обменов, а также системы ПОЛ-АОЗ у больных ГБ, в крови исследовали уровень общего холестерина, липопротеидов, триглицеридов; определяли содержание малонового диальдегида, внеклеточной каталазы, фибриногена, глюкозы, рассчитывали индекс атерогенности. Все данные сопоставляли с результатами, полученными биохимической и иммунологической лабораториями института при обследовании практически здоровых взрослых жителей г. Томска. Также проведено сопоставление данных, полученных в основной группе и группе сравнения. Комплексная оценка лабораторных и клинических данных позволяла рассчитать для каждого пациента комплексный унифицированный показатель – ИЗ [6].

Математическую обработку фактического материала осуществляли при использовании пакета статистических программ SPSS13.0 для Windows (лицензионный договор № 20100810-1). Получаемые фактические данные выражались в виде: средних значений (M) и среднеквадратичного отклонения (D), медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ; UQ], где LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, а также в процентах (%). Для обработки связанных между собой выборок использовали критерий Вилкоксона, несвязанных выборок – U-критерий Манна – Уитни. Сопряженность признаков оценивали по критерию согласия  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса, и критерию Фишера (F). Связь признаков оценивали путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты исследования

Анализ изученных биохимических и иммунологических показателей, характеризующих выраженность воспалительного процесса непосредственно в органах дыхания, а также на системном уровне, позволил установить (табл. 1, 2, 3), что изменение значений изученных параметров встречается у больных основной группы и у больных группы сравнения одинаково часто. Исключение составлял лишь один показатель: каталаза, повышенное содержание которой в крови пациентов с сочетанной патологией наблюдалось на 27,9% чаще ( $P_{\chi^2} = 0,05$ ).

Как показал корреляционный анализ, уровень каталазы в крови имеет связь с содержанием в крови эозинофилов ( $r = 0,29$ ;  $P = 0,012$ ), значением спонтанного NST-теста ( $r = 0,255$ ;  $P = 0,036$ ), индексом биоцидности нейтрофилов ( $r = 0,262$ ;  $P = 0,03$ ), а также с содержанием в назальном смыве лизоцима ( $r = 0,34$ ;  $P = 0,02$ ). Все вышеперечисленные показатели отражают наличие воспалительного процесса в организме, что позволяет предположить его бóльшую выраженность у больных основной группы. Это предположение подтверждается результатами межгруппового анализа большинства учтенных показателей (табл. 1).

Таким образом, у пациентов с сочетанием БА и ГБ изученные биохимические показатели крови характеризуются бóльшей выраженностью отклонений от данных, полученных у здоровых людей, что, с нашей точки зрения, позволяет предположить бóльшую выраженность воспалительной ре-

акции на системном уровне у больных основной группы. В то же время выраженность локального воспаления в органах дыхания, на первый взгляд, в основной и контрольной группах была примерно одинаковой (табл. 2).

Однако обращает внимание тот факт, что содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе было почти в 2 раза выше у больных с коморбидной патологией. При этом имелась тесная взаимосвязь между этим показателем и содержанием в назальных смывах лизоцима ( $r = 0,74$ ;  $P = 0,000...$ ). Все это позволяет с определенной долей вероятности говорить о большей выраженности воспаления в органах дыхательной системы у больных с сочетанием БА и ГБ. Кроме того, при иммунологическом исследовании крови установлено более частое и более выраженное снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) у больных основной группы (табл. 3).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика (по частоте и выраженности) биохимических показателей крови больных основной группы и группы сравнения**

Группы	Основная ( $n = 77$ )		Сравнения ( $n = 57$ )		Pu
	абс. (%)	Me [LQ; UQ]	абс. (%)	Me [LQ; UQ]	
СК, ммоль/л, > 2,5	27 (35,1)	2,79 [2,50; 3,80]	10 (17,5)	2,67 [2,50; 2,90]	0,05
ЦП, мг/л, > 380,0	30 (38,9)	418,6 [381,0; 516,0]	13 (22,8)	401,6 [380,0; 451,0]	0,002
Каталаза, мкат/л, > 30,0	59 (76,6)	48,2 [31,9; 86,2]	23 (40,3)*	45,6 [31,0; 68,0]	0,002
Фибриноген, г/л, > 4,0	11 (14,3)	4,43 [4,0; 5,3]	2 (3,5)	4,2 [4,0; 4,4]	0,007
Глюкоза, ммоль/л, > 5,8	9 (11,6)	6,5 [6,0; 7,7]	2 (3,5)	4,7 [3,4; 5,3]	0,02
МДА, ммоль/л, > 3,6	10 (12,9)	4,12 [3,8; 4,8]	8 (14,0)	4,05 [3,6; 5,3]	0,476
Холестерин, ммоль/л, > 5,2	48 (62,3)	6,27 [5,22; 8,54]	7 (12,3)*	5,79 [5,29; 6,20]	0,000...
ЛПВП, ммоль/л, < 0,9	10 (12,9)	0,86 [0,49; 0,99]	2 (3,5)	0,96 [0,94; 0,99]	0,708
ЛПНП, ммоль/л, > 2,59	59 (76,6)	4,07 [2,60; 6,98]	13 (22,8)*	3,53 [3,00; 0,97]	0,000...
ЛПОНП, ммоль/л, > 0,48	41 (53,2)	0,92 [0,49; 3,66]	12 (21,0)*	0,68 [0,47; 0,92]	0,008
ТГ, моль/л, < 1,75	57 (74,0)	1,08 [0,37; 1,75]	29 (50,8)	0,88 [0,20; 1,71]	0,007
ИА, > 2,6	43 (55,8)	4,10 [1,70; 11,48]	14 (24,5)	3,30 [2,62; 4,30]	0,004

*Примечание:* СК – сиаловые кислоты; ЦП – церулоплазмин; МДА – малоновый диальдегид; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; ИА – индекс атерогенности; Pu – межгрупповое сравнение средних; здесь и в табл 2-3 \* – межгрупповое сравнение частот (наличие различия).

**Сравнительные данные (по частоте и выраженности) показателей, характеризующих активность воспаления в дыхательных путях**

Группы	Основная (n = 77)		Сравнения (n = 57)		P
	абс. (%)	Me [LQ; UQ]	абс. (%)	Me [LQ; UQ]	
СК нс, ммоль/л, > 0,12	40 (51,9)	0,29 [0,13; 0,76]	15 (26,3)	0,36 [0,18; 1,20]	0,699
Лизоцим нс, % > 59	39 (50,6)	66,7 [53,0; 79,0]	17 (29,8)	68,6 [60,0; 77,0]	0,627
< 55	8 (10,4)	46,2 [40,0; 55,0]	4 (7,0)	52,2 [45,0; 55,0]	
Белок нс, г/л > 0,9	20 (25,9)	1,56 [0,91; 3,54]	14 (24,9)	1,63 [0,95; 3,00]	0,273
< 0,69	23 (29,9)	0,46 [0,10; 0,68]	9 (15,8)	0,46 [0,10; 0,65]	
sIgA нс, > 0,32	4 (5,2)	0,41 [0,34; 0,51]	0		0,982
< 0,29	37 (48,0)	0,12 [0; 0,24]	19 (33,3)	0,13 [0; 0,20]	
NO вв, мкмоль/л, > 1,0	32 (41,5)	10,35 [1,03; 53,6]	18 (31,5)	5,40 [1,03; 26,9]	0,022

*Примечание:* СК нс – сиаловые кислоты назальных смывов; sIgA нс – секреторный иммуноглобулин назальных смывов; NO вв – оксид азота выдыхаемого воздуха; P<sub>и</sub> – межгрупповое различие медиан.

**Сравнительные данные (по частоте и выраженности нарушений) показателей системного иммунитета**

Группы	Основная (n = 77)		Сравнения (n = 57)		P
	абс. (%)	Me [LQ; UQ]	абс. (%)	Me [LQ; UQ]	
CD3, %, < 40,0	22 (28,5)	32,1 [24,0; 40,0]	37 (64,9)	33,3 [24,0; 39,2]	0,356
CD4/CD8, < 2,5	49 (63,6)	0,45 [0,34; 0,50]	23 (40,3)*	0,99 [0,37; 1,5]	0,008
CD19, %, > 29,0	5 (6,5)	36,8 [32,0; 42,0]	8 (14,0)	35,4 [29,0; 58,0]	0,390
< 10,0	13 (16,9)	9,07 [8,0; 10,0]	9 (15,8)	8,2 [7,0; 20,0]	
NSTтест, спонт, > 20	50 (64,9)	42,7 [20,0; 86,0]	38 (59,6)	39,8 [21,0; 78,0]	0,947
NSTтст/спон, < 1,5	47 (61,0)	1,01 [0,5; 1,7]	34 (59,6)	0,86 [0,24; 1,35]	0,105
IgA, г/л > 3,5	18 (23,3)	4,23 [3,6; 6,2]	7 (12,2)	4,39 [3,60; 5,80]	0,250
< 1,0	2 (2,6)	0,9 [0,9; 1,0]	2 (3,5)	0,74 [0,70; 0,78]	
Лизоцим, % > 30	52 (67,5)	35,5 [27,0; 45,0]	27 (47,3)	34,6 [30,0; 42,0]	0,281
< 22	0 (0)		2 (3,5)	21,5 [21,0; 22,0]	
ЦИК, у. е. > 90	18 (23,3)	123,6 [90; 180]	16 (28,1)	124,6 [95; 180]	0,281

Согласно данным табл. 1, у больных основной группы изменения показателей липидного обмена отмечались чаще и носили более выраженный характер при сопоставлении с группой

сравнения. При этом такой расчетный показатель, как индекс атерогенности, имел корреляционную связь не только с уровнем в крови холестерина ( $r = 0,619$ ;  $P = 0,000$ ), ЛПВП ( $r = -0,591$ ,

P = 0,000...), триглицеридов ( $r = 0,425$ ;  $P = 0,001$ ), но и с содержанием в крови церулоплазмينا ( $r = 0,25$ ;  $P = 0,05$ ), а также давностью заболевания БА ( $r = -0,289$ ;  $P = 0,02$ ). Установлена взаимная связь между содержанием в крови церулоплазмينا с уровнем малонового диальдегида ( $r = 0,261$ ;  $P = 0,03$ ), а также уровнем малонового диальдегида и концентрацией триглицеридов ( $r = -0,29$ ;  $P = 0,025$ ). С нашей точки зрения, все вышеизложенное позволяет высказать предположение о наличии определенной связи в поддержании воспалительного процесса у пациентов с сочетанием БА и ГБ в связи с более выраженным нарушением липидного обмена и интенсификацией процессов ПОЛ.

Выявлено, что возможность достижения полного контроля БА у больных с изучаемой сочетанной патологией зависит от многих факторов. В частности, от степени активности воспаления и выраженности местной защитной реакции. Оценить эти факторы позволяет определение содержания в назальных смывах сиаловых кислот ( $Px^2 = 0,01$ ), обнаружение повышенного уровня лизоцима ( $Px^2 = 0,01$ ) или понижение его уровня ( $Px^2 = 0,05$ ), измерение показателя sIgA ( $Px^2 = 0,01$ ), выявление высокого содержания NO в выдыхаемом воздухе ( $Px^2 = 0,01$ ). Важным фактором является выраженность воспаления на системном уровне, определяющая уровень таких показателей, как значение НСТ-теста ( $Px^2 = 0,01$ ), концентрация каталазы крови ( $Px^2 = 0,01$ ), содержание лизоцима крови ( $Px^2 = 0,01$ ), бактерицидный потенциал нейтрофилов ( $Px^2 = 0,01$ ), индекс CD4/CD8 ( $Px^2 = 0,01$ ). Значимыми факторами являются интенсификация перекисного окисления липидов ( $Px^2 = 0,01$ ) и характерные для ГБ изменения липидного обмена ( $Px^2 = 0,01$ ). Данные взаимные связи между изученными показателями особенно ярко проявляются у пациентов с эндогенной астмой ( $Px^2 = 0,01$ ).

Выявление корреляций между значением расчетного унифицированного показателя уровня здоровья пациента (ИЗ) и другими изученными показателями выявило наличие таковых с частотой приема больными бронхолитиков короткого действия в течение суток ( $r = -0,24$ ;  $P = 0,041$ ), повышением СОЭ ( $r = -0,36$ ;  $P = 0,002$ ), содержания в крови глюкозы ( $r = 0,31$ ;  $P = 0,011$ ), холестерина ( $r = 0,27$ ;  $P = 0,024$ ), а также с индексом атерогенности ( $r = 0,27$ ;  $P = 0,037$ ) и с наличием у пациентов сопутствующей ГБ ( $r = -0,23$ ;  $P = 0,044$ ).

### Заключение

Средний возраст больных с сочетанием БА и ГБ обычно превышает средний возраст больных БА, неотягощенной ГБ. У больных с сочетанием

БА и ГБ отмечается более выраженный характер воспаления как на местном (органы дыхания), так и на системном уровне. Сохранению воспаления, по-видимому, способствуют гиперлипидемия, интенсификация ПОЛ, а также эндотелиальная дисфункция, связанная с дисбалансом синтеза NO. Тяжесть течения БА нарастает параллельно увеличению значений данных показателей.

Выявленные в исследовании биохимические и иммунологические расстройства, характерные для сочетания БА и ГБ, обуславливают более низкий уровень здоровья больных с коморбидной патологией (по данным показателя ИЗ) и более низкую вероятность достижения у них полного контроля БА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2006. – М: Атмосфера, 2007. – 103 с.
2. Демко И. В., Гордеева Н. В., Петров М. М. и др. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы // Бюл. Сиб. мед. – 2007. – № 2. – С. 90-97.
3. Доля Е. М. Вопросы патогенеза и лечения артериальной гипертонии у больных бронхиальной астмой // Крым. терапевт. ж. – 2014. – № 1. – С. 45-49.
4. Жданов В. Ф. Системная артериальная гипертония у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1993. – 40 с.
5. Зарипова Т. Н., Антипова И. И., Смирнова И. Н. и др. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в сочетании с гипертонической болезнью // Бюл. Сиб. мед. – 2009. – № 4. – С. 33-37.
6. Зарипова Т. Н., Антипова И. И., Смирнова И. Н. Комплексная унифицированная оценка эффективности использования физических факторов в лечении больных бронхиальной астмой // Совр. пробл. науки и образования. – 2015. – № 1: www.scince-education.ru/121-17994.
7. Козырев А. Г. Клинико-функциональная и биохимическая характеристика больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 15 с.
8. Рощина А. А. Артериальная гипертония у больных бронхиальной астмой: клинико-функциональные взаимоотношения и возможности медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2011. – 25 с.
9. Спичкина В. Л. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертонии у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2007. – 24 с.

### REFERENCES

1. *Globalnaya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhialnoy astmy* (GINA) [Global strategy for treatment and prevention of asthma.] Moscow, Atmoshera Publ., 2007, 103 p.
2. Demko I.V., Gordeeva N.V., Petrov M.M. et al. Symptoms and treatment of asthma with concurrent cardiac-vascular disorders. *Bull. Sib. Med.*, 2007, no. 2, pp. 90-97. (In Russ.)
3. Dolya E.M. Issues of pathogenesis and treatment of hypertension in asthma patients. *Krym. Terapevt. J.*, 2014, no. 1, pp. 45-49. (In Russ.)
4. Zhdanov V.F. *Sistemnaya arterial'naya gipertenziya u bol'nykh bronkhial'noy astmy. Diss. dokt. med. nauk.* [System hypertension in asthma patients. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 1993, 40 p.
5. Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N. et al. Clinical and functional specific features of asthma with concurrent hypertension. *Bull. Sib. Med.*, 2009, no. 4, pp. 33-37. (In Russ.)
6. Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N. Integral unified efficiency evaluation of using physical factors in the treatment of asthma patients. *Sovr. Probl. Nauki i Obrazovaniya*, 2015, no. 1: www.scince-education.ru/121-17994

7. Kozyrev A.G. *Kliniko-funktsional'naya i biokhimicheskaya kharakteristika bol'nykh bronkhial'noy astmoy s sistemnoy arterial'noy gipertenziyey* Diss. kand. med. nauk. [Clinical, functional and biochemical characteristics of asthma patients with system hypertension. Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2001, 15 p.
8. Roschina A.A. *Arterial'naya gipertenziya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy: kliniko-funktsional'nye vzaimootnosheniya i vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii*. Diss. kand. med. nauk. [Hypertension in asthma patients: clinical and functional relations and opportunities for medical management. Cand. Diss.]. Saratov, 2011, 25 p.
9. Spichkina V.L. *Kliniko-funktsional'nye osobennosti techeniya arterial'noy gipertenzii u bol'nykh bronkhial'noy astmoy*. Diss. kand. med. nauk. [Clinical and functional clinical course of hypertension in asthma patients. Cand. Diss.]. Ryazan, 2007, 24 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Зарипова Татьяна Николаевна**

Томский НИИ курортологии и физиотерапии

ФГБУ «СибФНКЦ ФМБА России»,

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный

сотрудник терапевтического отделения филиала.

634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 1.

E-mail: pulmo@niikf.tomst.ru

Поступила 15.04.2015

## МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ВЫЯВЛЯЮЩИЕ АНТИГЕН В МОЧЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

А. В. ОНЯН, В. Г. АВДИЕНКО, С. С. БАБАЯН, Т. Р. БАГДАСАРЯН, В. Я. ГЕРГЕРТ

## MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, DETECTING THE ANTIGEN IN URINE OF THE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

A. V. ONYAN, V. G. AVDIENKO, S. S. BABAYAN, T. R. BAGDASARYAN, V. YA. GERGERT

ФГБУН «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

В биологических жидкостях больных туберкулезом легких присутствуют протеазоустойчивые белковые и липидные микобактериальные антигены.

Получены противотуберкулезные моноклональные антитела (МАТ), реагирующие с белками, участвующими в синтезе молибдоптерина. С помощью двух МАТ, распознающих разные эпитопы на одном антигене с молекулярной массой 32, 50 и 75 кДа, создан двухсайтовый ИФА типа «сэндвич», способный выявлять микобактериальный антиген в антигенных препаратах *M. tuberculosis* и в образцах мочи больных туберкулезом. Однако специфичность этого теста невысока, так при исследовании образцов мочи был выявлен антиген у половины здоровых доноров. Это связано с тем, что в урогенитальном тракте человека присутствуют некоторые условно патогенные микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре, с которыми перекрестно реагируют исследуемые МАТ.

**Ключевые слова:** микобактериальные антигены, моноклональные антитела, гибридная технология, гибридная технология.

Protease-resistant protein and lipid mycobacterial antigens are present in biological fluids of pulmonary tuberculosis patients.

Anti-tuberculosis monoclonal antibodies (MAb) reacting to proteins participating in the molybdopterin synthesis have been obtained. With the help of two MAb recognizing different epitopes on one antigen with molecular mass of 32, 50 and 75 kilodalton. With the help of which the two-site sandwich of IFA type capable of detecting the mycobacterial antigen in antigenic preparations of *M. tuberculosis* and in urine samples of tuberculosis patients. However the specificity of this test is fairly low since when testing urine samples this antigen was found in the half of healthy donors. It is due to the fact that in human urogenital tract some opportunistic pathogens are present which belong to normal bacterial population with which the tested MAb have the cross-reaction.

**Key words:** mycobacterial antigens, monoclonal antibodies, monoclonal antibody technology, monoclonal antibody technology.

Микобактерии в организме хозяина постоянно секретируют антигены. Присутствие некоторых антигенов в биологических жидкостях, например в моче, свидетельствует о том, что не все из них разрушаются. Однако идентификация этих антигенов накладывает определенные требования для их поиска и исследования. Если это антигены – белки, то они должны быть устойчивы к действию сериновых протеаз организма человека или представлять собой небелковые антигены (например, быть липидной природы и не разрушаться липазами).

При изучении данных литературы о выявлении микобактериальных антигенов в моче найдено упоминание о тестах, выявляющих липоарабиноманнан-В: Determine TB LAM [3] и Clearview-TB-ELISA [2]. Тест Clearview-TB-ELISA давал высокие диагностические показатели, специфичность (95-99%) и не очень высокую чувствительность (13-37%). При этом 25% пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом без бактериовыделения (по мокроте) имели положительный ответ в тесте LAM-ELISA

в моче. Determine TB LAM позволяет найти значимые корреляции между наличием микобактерий в мокроте и концентрациями LAM в моче больных.

Поскольку эти тесты не позволяют достичь диагностической эффективности «золотого стандарта» 95% и выше, то они могут применяться только в комплексе с остальными методами диагностики туберкулеза. Тем не менее тест-системы, базирующиеся на диагностике образцов мочи, привлекаются своей неинвазивностью и, как описано выше, позволяют выявлять ложноотрицательных больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом легких.

В других работах авторам удалось выявить в моче больных активным легочным туберкулезом четыре уникальных белковых антигена *M. tuberculosis*: MT1721, MT1694, MT3444 и MT2462 с молекулярными массами 35, 33, 39 и 27 кДа. Эти антигены вовлечены в активный метаболизм микобактерий. Кроме того, ген MT1721, в отличие от других генов, кодирует белок, который уникален для *Mycobacterium tuberculosis* complex и отсутствует

у других представителей рода *Mycobacterium*. Эти четыре антигена распознаются IgG-антителами и Т-лимфоцитами от больных туберкулезом и туберкулинположительных здоровых лиц. В целом они интересны в качестве потенциальных кандидатов для создания диагностических тестов, основанных на определении антигена [4].

Также описывается тест, выявляющий Rv1681 как у больных с бактериовыделением, так и без него. Поликлональные кроличьи против рекомбинантного Rv1681 IgG-антитела распознают соответствующий нативный протеин Rv1681 в микобактериальном культуральном фильтрате. Молекулярная масса распознаваемых антигенов 32, 50 и 75 кДа. Исследователи определили в ИФА наличие протеина Rv1681 в моче больных, охарактеризовав его как биомаркер активного туберкулеза [5].

Таким образом, иммунохимические исследования микобактериальных антигенов, присутствующих в биологических жидкостях больных туберкулезом, могут быть применены при создании неинвазивного теста, позволяющего диагностировать заболевание.

Цель исследования: разработать методический подход для идентификации микобактериальных антигенов в биологических жидкостях при туберкулезе легких на основе противотуберкулезных моноклональных антител (МАТ).

## Материалы и методы

Мышей линии BALB/с иммунизировали в течение нескольких недель метанол-растворимой липидной фракцией *Mycobacterium tuberculosis* (вирулентный штамм H37Rv). Клетки лимфоузлов и селезенки животных с максимальным титром использовали для гибридизации с клетками миеломы X63-Ag8.6.5.3 Sp2/0.

Скрининг проводили на суспензии цельных клеток *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, а также на антигенах, выселенных из мочи больных туберкулезом легких.

МАТ были накоплены в виде культуральных супернатантов. Антитела очищали с помощью стандартного метода иммуноаффинной хроматографии на колонках с сорбентом, ковалентно связанным с белком А, белком G или белком L.

Спектр распознаваемых МАТ антигенов изучали в иммуноблотинге (Western Blot) с антигенами *M. tuberculosis* H37Rv, расфракционированными в ДСН-ПААГ 12,5%.

Метод иммуноферментного анализа применяли при скрининге МАТ, исследовании подклассов и классов МАТ, определении изоформ выделенных МАТ, а также для определения изоэлектрической точки антигена на фракциях, полученных при ионохроматофокусировании *M. tuberculosis* H37Rv

на сорбенте Mono P и, кроме того, для исследования специфичности связывания МАТ с антигенами микобактерий и бактерий: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. smegmatis*, *M. marinum*, *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. kansasii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Candida albicans*, *Micrococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium parvum*.

В исследовании использовали образцы мочи от больных с фиброзно-кавернозным и инфильтративным туберкулезом легких, а также образцы мочи здоровых доноров.

## Результаты исследования

Получены гибридомы 2D9, 2H11D1, 2C11, 1F1, продуцирующие антилипидные МАТ.

МАТ 2H11D1 очищали на сорбенте со стафилококковым белком G, а на сорбенте со стафилококковым белком А – антитела 2C11 и на сорбенте с белком L – антитела 2D9 и 1F1.

Классы и подклассы МАТ были исследованы в иммуноферментном анализе: 2C11 относились к подклассу IgG2a мыши, 2H11D1 – к подклассу IgG2b, а 2D9 и 1F1 – к IgM-классу. Легкие цепи МАТ относились к типу каппа.

Изоэлектрическая точка антигена, распознаваемого МАТ 2D9, лежала около pH 5,2, что подтверждалось реакцией с фракциями, полученными при иохроматофокусировании культурального фильтрата *M. tuberculosis* H37Rv на сорбенте Mono P.

Методом иммуноблотинга, который проводили на ультразвуковом дезинтеграторе *M. tuberculosis* H37Rv, было выявлено, что МАТ 2H11D1 распознают антиген в области 25, 32 и 50 и 75 кДа, 2D9 – 32, 50 и 75 кДа, 1F1 – антигены с молекулярной массой 35 кДа (рис.). МАТ 2C11 в иммуноблотинге не давали реакции, потому что, вероятно, связывались с конформационным эпитопом. МАТ реагируют с белком Rv1681 (50 и 75 кДа), участвующим в синтезе молибдоптерина [4].

Для исследования химической природы антигенной детерминанты, распознаваемой МАТ, антигены культурального фильтрата *M. tuberculosis* H37Rv обрабатывали протеиназой K или периодатом натрия. 1F1, 2D9 и 2H11D1 распознавали эпитоп, состоящий из белка, в отличие от 2C11, который реагировал с антигеном, содержащим маннозилные углеводные остатки.

МАТ 1F1 и 2C11 реагировали с перекрестным антигеном, представленным на всех бактериях, в то время как МАТ 2H11D1 связывались с антигенами *M. tuberculosis* complex, а также с *M. kansasii* и *M. marinum*. МАТ 2D9 распознавали антиген, содержащийся во всех микобактериях (табл. 1).

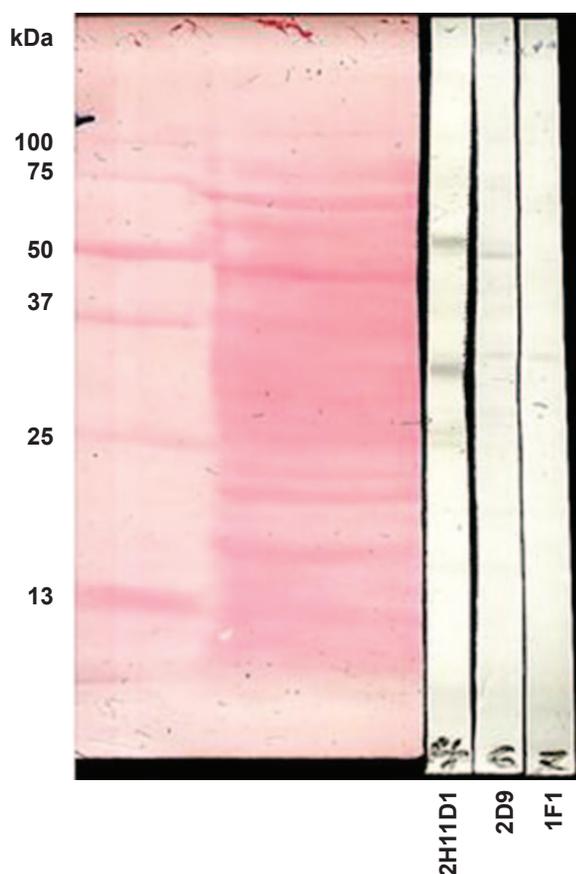


Рис. Иммуноблотинг МАТ с ультразвуковым дезинтегратором *M. tuberculosis* H37Rv

Для создания двусайтового ИФА микобактериальные антитела были изучены попарно (табл. 2).

МАТ 2С11 обладали высокой аффинностью, однако имели невысокую специфичность из-за того, что были перекрестны с антигенами всех исследуемых бактерий. Вследствие этого 2С11 не исследованы далее.

Наилучшие результаты из всех МАТ были получены для «пары» 2Н11D1 (на твердой фазе, «capture») и 2D9 (в качестве детектора). Они связывали антигены культурального фильтрата *M. tuberculosis* H37Rv, а также выявляли антигены в моче больных туберкулезом. Из табл. 2 видно, что при постановке двухсайтового ИФА типа «сэндвич» с 2Н11D1 и 2D9 удалось получить зависимость реакции от концентрации антигена. Чувствительность определения составляла 10 мкг/мл.

При исследовании образцов мочи больных и доноров с МАТ 2D9 и 2Н11D1 антиген был выявлен у 10 из 22 больных фиброзно-кавернозным и инфильтративным туберкулезом легких и у 5 из 10 здоровых доноров.

### Заключение

С помощью гибридной технологии получены моноклональные антитела, реагирующие как с микобактериальными антигенами, так и с антигенами в моче больных туберкулезом легких.

С помощью МАТ 2D9 и 2Н11D1 был создан двухсайтовый ИФА типа «сэндвич», способный выявлять микобактериальный антиген в антигенных препаратах *M. tuberculosis* и в образцах мочи больных туберкулезом.

Таблица 1

Специфичность МАТ, полученных против липидной фракции *M. tuberculosis* H37Rv

Моноклональные антитела	Molecular weight (kDa)	Изотип	Моноклональные антитела							
			<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	<i>M. bovis</i> BCG	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. marinum</i>	<i>E. coli</i>	<i>Corynebacterium</i>
2H11D1	20-25, 30-32, 50-55	IgG2b	0,009	0,002	0,003	0,002	0,002	0,002	0,003	0,002
2D9	50, 30-35	IgM	0,228	0,075	0,060	0,084	0,194	0,075	0,015	0,010
2C11		IgG2a	0,036	0,083	0,046	0,031	0,046	0,049	0,065	0,072
1F1	30-35	IgM	0,115	0,032	0,060	0,033	0,049	0,021	0,026	0,008

Подбор пар моноклональных антител в иммуноферментном анализе типа «сэндвич»

Моноклональные антитела-детекторы		Моноклональные антитела на твердой фазе ("capture")							
		2H11D1		2C11		2D9		1F1	
		Культуральный фильтрат (К.Ф.)	Моча 25%	К.Ф.	Моча 25%	К.Ф.	Моча 25%	К.Ф.	Моча 25%
2H11D1	100γ					0,050	0,032	1,540	1,845
	20γ					0,046	0,033	1,650	1,730
	4γ					0,065	0,050	1,735	1,725
2C11	100γ					0,240	0,250	1,573	1,807
	20γ					0,203	0,212	1,610	1,800
	4γ					0,220	0,251	1,690	1,780
2D9	100γ	0,015	0,425	0,051	0,279				
	20γ	0,013	0,185	0,035	0,105				
	4γ	0,012	0,060	0,039	0,080				
1F1	100γ	0,031	0,025	0,095	0,085				
	20γ	0,020	0,016	0,071	0,069				
	4γ	0,020	0,020	0,084	0,072				

МАТ 2D9 и 2H11D1 реагировали против микобактериального антигена Rv1681, участвующего в синтезе молибдоптерина.

Специфичность и чувствительность полученного теста были невысоки, поскольку выявляемый антиген определялся как в образцах мочи больных, так и здоровых доноров.

Микобактериальные антигены выводятся с мочой у больных туберкулезом легких. Однако многие антигены микобактерий перекрестны с антигенами сапрофитной и условно патогенной флоры мочеполовой системы. Так, в урогенитальном тракте человека присутствуют некоторые условно патогенные микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре, а именно: *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Corynebacteria*, *Peptostreptococci*, *Staphylococci*, *Streptococci*, *Bacteroides predominate*, *Torulopsis*, *Candida*, *Proteus* и *Neisseria*. Образцы мочи могут содержать до 10 000 микроорганизмов в 1 мл [1]. Поэтому полученные в данной работе МАТ, возможно, являются перекрестными с антигенами перечисленных микроорганизмов.

Это исследование подтверждает принципиальную методическую возможность создания

иммунологического теста на основе противотуберкулезных антител, способных выявлять микобактериальные антигены в биологических жидкостях больных туберкулезом легких. Получение более специфичных и высокоаффинных моноклональных антител против описанных антигенов даст возможность разработать эффективный тест для диагностики микобактериальных антигенов в моче.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Baron S. Medical Microbiology. 4th edition. University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
2. Clinical Utility of a Commercial LAM-ELISA Assay for TB Diagnosis in HIV-Infected Patients Using Urine and Sputum Samples // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 1-8.
3. HIV-associated tuberculosis: relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays // BMC Med. – 2013. – Vol. 231, № 11. – P. 1-10.
4. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* Ornithine Carboxyltransferase in Urine as a Possible Molecular Marker of Active Pulmonary Tuberculosis // Clin. Vac. Immunol. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 638-643.
5. Validation of *Mycobacterium tuberculosis* Rv1681 Protein as a diagnostic marker of active pulmonary tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51, № 5. – P. 1367-1373.

## REFERENCES

1. Baron S. Medical Microbiology. 4th edition. University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
2. Clinical Utility of a Commercial LAM-ELISA Assay for TB Diagnosis in HIV-Infected Patients Using Urine and Sputum Samples. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 3, pp. 1-8.
3. HIV-associated tuberculosis: relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays. *BMC Med.*, 2013, vol. 231, no. 11, pp. 1-10.
4. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* Ornithine Carboamyltransferase in Urine as a Possible Molecular Marker of Active Pulmonary Tuberculosis. *Clin. Vac. Immunol.*, 2008, vol. 15, no. 4, pp. 638-643.
5. Validation of *Mycobacterium tuberculosis* Rv1681 Protein as a diagnostic marker of active pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 5, pp. 1367-1373.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Онян Анастасия Витальевна**  
ФГБУН «Центральный НИИ туберкулеза»,  
младший научный сотрудник.  
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: 8 (499) 780-49-97.  
E-mail: nyano90@yandex.ru

Поступила 25.06.2015

## ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ\*

М. В. СПРИНДЖУК, Р. С. СЕРГЕЕВ, Ю. Е. ДЕМИДЧИК, О. М. ЗАЛУЦКАЯ, А. Е. СКРЯГИН, А. М. СКРЯГИНА

### SOFTWARE FOR PROCESSING OF DATA OF WHOLE-GENOME SEQUENCE ANALYSIS OF MICROORGANISMS

M. V. SPRINDZHUK, R. C. SERGEEV, YU. E. DEMIDCHIK, O. M. ZALUTSKAYA, A. E. SKRYAGIN, A. M. SKRYAGINA

ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси», г. Минск

Unified Research Institute of Information Technology Problems, Minsk, Belarus Republic

Представлен краткий обзор современного программного обеспечения, разработанного для целей анализа данных полных геномов микроорганизмов.

*Ключевые слова:* полногеномное секвенирование, секвенирование следующего поколения, биоинформатика.

The article presents the brief review of the current software developed for data analysis of microorganisms' whole genomes.

*Key words:* whole-genome sequence analysis, sequence analysis of the next generation, bioinformatics.

Развитие темы обработки данных полногеномного секвенирования геномов микро- и макроорганизмов связано с развитием технологии обработки и анализа нуклеиновых кислот, с быстрым и значительным ростом технических возможностей современных компьютеров и разработок технологий создания программного обеспечения для нужд биоинформатики.

Основное назначение информации о полногеномном составе микобактерий туберкулеза и других возбудителей инфекционных заболеваний, аналогичных по природе и патогенезу, – изучение филогенетической природы эпидемических вспышек особо опасных инфекций с целью выявления мишеней для своевременной эффективной антимикробной терапии [3, 27, 49, 53, 78, 79]. По мере увеличения объема знаний и достоверной информации, относящейся к технологии полногеномного секвенирования как темы «больших данных», можно ожидать, что будут раскрыты сравнительные различия различных штаммов микроорганизмов в ракурсе вирулентности, токсигенности, резистентности к различным факторам среды, онкогенности и т. п. Полногеномное секвенирование макроорганизмов и человека имеет схожие черты с этой технологией для более примитивных микроорганизмов, но еще более сложно в связи с более высоким уровнем геномной организации и еще большими объемами получаемых и анализируемых данных (рис.).

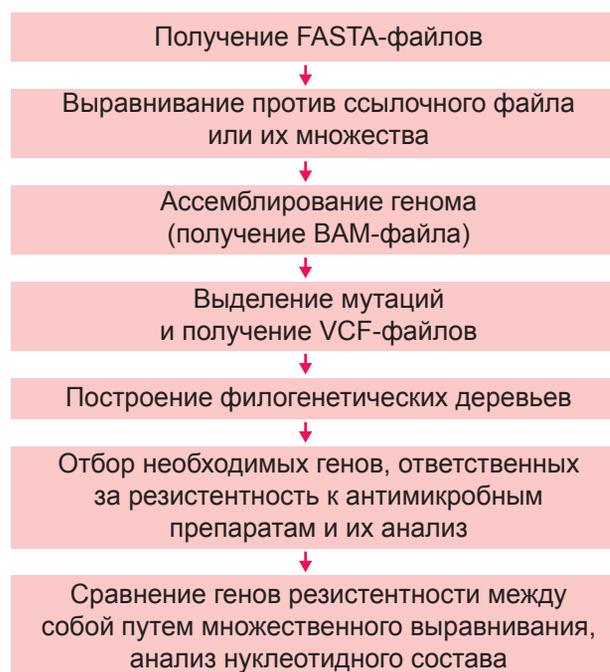


Рис. Общая методология обработки данных полногеномного секвенирования микроорганизмов для целей изучения антимикробной резистентности

Технологии изучения полных геномов тесно связаны с исследованиями, направленными на поиск ассоциаций генетического набора микро- и макроорганизма и его фенотипа (GWAS – genome wide association studies).

\* Исследование выполнено при финансовой поддержке ОИПИ, CRDF, СКИФ-СНГ.

В статье не рассматривается множество имеющихся программных продуктов мелкого масштаба и узкого назначения, интересующийся читатель, тем не менее, может найти такие нужные программные инструменты на сайтах [www.omicstools.com](http://www.omicstools.com), <http://sourceforge.net/directory/os:linux/freshness:recentlyupdated/?q=next%20generation%20sequencing>, [http://seqanswers.com/\\*\\*](http://seqanswers.com/**).

## Программы, полезные для научных исследований

### 1. Программный комплекс NextGene

Программный комплекс NextGene (<http://www.softgenetics.com/NextGENe.html>) – наиболее гармонично развитая система для высокоскоростной обработки данных полногеномного секвенирования. Имеет понятный интуитивный интерфейс, способен конвертировать данные во все основные необходимые форматы. Основная функция данного программного обеспечения – находить мутации (одиночные и множественные полиморфизмы, делеции и т. п.) относительно одного или нескольких референсных (ссылочных файлов). Эта программа генерирует многостраничный отчет в формате PDF, а также VCF (variant call format) файлы. Именно это программное обеспечение наиболее четко отвечает практическим потребностям ученого, изучающего мутации по данным полногеномного секвенирования микроорганизмов. Для обработки целых геномов туберкулезной палочки, по нашему опыту и мнению, это лучший выбор.

### 2. Программный комплекс Ridom SeqSphere

Отличительная особенность программного обеспечения Ridom SeqSphere (<http://www.ridom.de/seqsphere/mlstplus/>) – функция нахождения мишеней мультилокусного типирования нуклеотидных последовательностей.

Этот программный комплекс отличается от других тем, что дает возможность пользователю загру-

жать целые геномы всех имеющихся в банке данных микроорганизмов [25, 26, 45, 65].

### 3. Программное обеспечение LasergeneDNAStar

Это классическая высококачественная программа для обработки данных нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК микроорганизмов. Разрабатывается с 70-х годов по настоящее время. Она состоит из множества модулей, наиболее часто используется SeqMan и SeqBuilder – для манипуляций с нуклеотидными последовательностями, выравнивания, нуклеотидного анализа, нахождения мутаций. Для эффективной работы с целыми геномами это программное обеспечение требует значительных ресурсов компьютера: RAM > 16 Гб, большой объем дисков, процессоры Intel Xeon и Intel Core i5-i7 последних поколений. Для быстрой эффективной и продуктивной работы целесообразно запускать эту программу на суперкомпьютере. Это программное обеспечение удобно для манипуляции относительно короткими нуклеотидными последовательностями [7, 9-11].

### 4. Программное обеспечение CLC Genomics

CLC Genomics Workbench (<http://www.clcbio.com/products/clc-main-workbench/>) – кросс-платформенное настольное приложение с графическим интерфейсом пользователя. Предназначено для анализа и визуализации NGS (next generation sequencing – секвенирование следующего поколения) данных, включает передовую технологию и алгоритмы, также поддерживает стандартный технологический процесс обработки данных NGS. Полная платная коммерческая версия данной программы включает большой спектр функций для предметных областей геномики, транскриптомики и эпигеномики. Эта программа удобна для нуклеотидного анализа и визуализации цепей нуклеотидов, а также для построения филогенетических деревьев. CLC Genomics Workbench также способно выполнять выравнивание данных полных геномов бактерий, искать белки и нуклеотидные

---

\*\*Программное обеспечение для выравнивания нуклеотидных последовательностей полных геномов:

Eland: [http://illumina.ucr.edu/illumina\\_docs/](http://illumina.ucr.edu/illumina_docs/)

velvet: <http://www.ebi.ac.uk/~zerbino/velvet/>

Maq (Mapping and Assembly with Quality): <http://maq.sourceforge.net/maq-man.shtml>

SOAP alignment tool: <http://soap.genomics.org.cn/>

SeqMaq: <http://biogibbs.stanford.edu/~jiangh/SeqMap/>

Bowtie: <http://bowtie-bio.sourceforge.net/>

Novoalign: <http://www.novocraft.com>

BWA – Burrows-Wheeler Alignment Tool: <http://maq.sourceforge.net/bwa-man.shtml>

BWA-SW (general purpose local alignment tool): <http://i.cs.hku.hk/~ckwong3/bwtsv/>

Zoom: <http://www.bioinformaticssolutions.com/products/zoom/index.php>

SHRiMP: <http://compbio.cs.toronto.edu/shrimp/>

SHORE (1001genomes.org): <http://1001genomes.org/downloads/shore.html>

CloudBurst (Highly Sensitive Short Read Mapping with MapReduce): <http://apps.sourceforge.net/mediawiki/cloudburst-bio/index.php?title=CloudBurst>

последовательности в базах данных генерации филогенетических деревьев. Для эффективной работы эта программа требует очень больших ресурсов компьютера: оперативная память (RAM – random access memory) не менее 32 Гб [35].

### 5. Язык программирования R

Пакет R Rsubread – основная библиотека для языка R, предназначенная для обработки данных полногеномного секвенирования. Практический интерес представляют функции для сравнения VCF-файлов и реализация алгоритмов для выравнивания нуклеотидных последовательностей.

### 6. Программа UGENE

Это программное обеспечение (<https://ru.wikipedia.org/wiki/UGENE>) заслуживает особого внимания, так как оно имеет открытый исходный код C++ с Qt-интерфейсом, что предоставляет уникальную возможность изучать реализацию алгоритмов и яркий пример архитектуры биоинформатического программного обеспечения.

Ниже представлены основные возможности этого программного продукта:

1. Создание, редактирование и аннотирование нуклеотидных и белковых последовательностей.
2. Быстрый поиск в последовательности.
3. Множественное выравнивание последовательностей: ClustalW [20, 37, 39, 50, 52, 72, 76], ClustalO, MUSCLE, Kalign, MAFFT, T-Coffee [15, 16, 33, 43, 46-48, 60, 71, 80].
4. Создание и редактирование биоинформационной базы данных с общим доступом.
5. Поиск в онлайн-базах данных: NCBI, PDB, UniProtKB/Swiss-Prot [5, 6, 18, 21, 31, 41, 66], UniProtKB/TrEMBL, серверы DAS.
6. Онлайн- и локальный BLAST-поиск.
7. Поиск открытых рамок считывания.
8. Рестрикционный анализ со встроенной базой данных ферментов рестрикции REBASE.
9. Интегрированный пакет Primer3 для дизайнера полимеразной цепной реакции (ПЦР) праймеров.
10. Аннотирование плазмид.
11. Клонирование *in silico*.
12. Выравнивание на геном с помощью Bowtie, BWA или UGENE Genome Aligner.
13. Визуализация выровненных коротких прочтений с помощью UGENE Assembly Browser.
14. Поиск геномных вариаций с помощью SAMtool [17, 32, 38, 57].
15. Обработка сырых данных NGS.
16. Анализ RNA-Seq данных с помощью TopHat [54, 75] и инструментов Cufflinks [54, 74].
17. Анализ ChIP-Seq данных с помощью MACS, SEAS и других инструментов.
18. Поиск гомологов с HMMER2 и HMMER3.
19. Работа с хроматограммами.

20. Поиск сайтов связывания транскрипционных факторов с использованием весовых матриц или алгоритма SITECON.

21. Поиск повторов в последовательности ДНК: прямых, обратных, тандемных.

22. Локальное выравнивание последовательности с использованием оптимизированной версии алгоритма Смита – Ватермана.

23. Построение филогенетических деревьев (с помощью PHYLIP Neighbor Joining [1, 40, 59, 64], MrBayes или PhyML Maximum Likelihood) и редактирование деревьев.

24. Комбинирование различных алгоритмов в вычислительную схему с помощью дизайнера вычислительных схем.

25. Сборки контигов (CAP3).

26. Отображение 3D-структуры белков для форматов PDB и MMDb formats, поддержка стереоэффекта.

27. Предсказание вторичной структуры белка с помощью алгоритмов GOR IV и PSIPRED.

28. Конструирование точечных графиков для ДНК последовательностей.

29. Выравнивание мРНК (Spidey) [82].

30. Поиск комплексных сигналов с Expert Discovery [77].

31. Поиск шаблона результатов различных алгоритмов в нуклеотидной последовательности с помощью дизайнера запросов.

32. ПЦР *in silico*.

33. Spades de novo ассемблер [22, 24, 51, 77, 81].

### 7. Программа GeneiousPro

GeneiousPro предоставляет интеллектуальную программную платформу для биологов-биоинформатиков. Сложные данные, такие как целые бактериальные геномы или человеческие хромосомы, могут храниться, визуализироваться и анализироваться в среде единственного настольного приложения, которое объединяет различные функции и инструменты и гарантирует, что исследования легко повторимы. Это программа отличается от других интеллектуальными веб-агентами для поиска и загрузки информации, способностью генерировать высококачественные отчеты с яркими рисунками. Она также способна визуализировать различные биоинформатические данные и имеет стандартные функции ClustalW [20, 37, 39, 50, 52, 72, 76], MrBayes [4, 29, 42, 62, 63, 83], EMBOSS, Mauve, MUSCLE, PAUP\*, PFam, Uniprot [22, 51], BLAST, PhyML.

### 8. Genematrix

<http://www.genematrix.de/cgi-bin/RegionMiner/regionminer.pl?s=1f31c9c2b86387342c4a2276003861d6>

Этот веб-комплекс имеет много функций для работы с различными форматами биоинформатических данных полногеномного секвенирования.

Практическое значение имеет функция сравнения VCF-файлов.

### 9. Веб-комплекс Galaxy

DNAGalaxy является попыткой произвести с открытым исходным кодом программное обеспечение для биоинформатики альтернативой дорогому программному обеспечению Lasergene DNASTar. Его особенности в настоящее время включают Blast- и Entrez-поиск, интерфейс для CLUSTAL и последовательность редактора. Она требует java1.5 <http://ru.downloadv.com/free-download/animated-galaxy>. Особенность веб-сервиса для полногеномного секвенирования бактериального генома – пакетный анализ VCF-файлов с возможностью отсылать результаты вычисления на e-mail заказчика. Компания предоставляет бесплатный испытательный срок на 8 сут [2].

### 10. BioPython, BioPerl, BioJava, BioRuby

Эти библиотеки имеют происхождение от BioPerl [14, 68, 69]. Они неодинаковы между собой по функциональности и представляют широкий арсенал для манипуляции и визуализации данных нуклеотидных последовательностей различной природы происхождения. Стоит отметить, что эти ресурсы более удобны для коротких последовательностей, а не для NGS-данных [12, 14, 23, 28, 30, 55, 68-70].

### 11. GATK (Genome Association Tool Kit)

Данный открытый для бесплатного использования программный комплекс имеет большой арсенал Java- и Perl-утилит для нахождения и анализа геномных вариантов (variant call) [44, 84]. Эта система является стандартом и эталоном для сравнения других, коммерческих и бесплатных программ, в которых реализована функциональность генерации и анализа VCF-файлов.

### 12. PLINK

Это программа, написанная на языке C++, вызывается из командной строки и не имеет интерфейса (<http://pngu.mgh.harvard.edu/%E2%88%BCpurcell/dist/plink-1.07-x86/>) [8, 19, 56, 58, 67]. Утилита предназначена для вычисления статистики одиночных нуклеотидных полиморфизмов, контроля качества данных и популяционной стратификации.

### 13. Геномные браузеры

Наиболее популярный и удобный для визуализации геномный браузер – это IGV (integrative genomics viewer) [13, 61, 73]. Его особенно удобно устанавливать прямо из менеджера программного обеспечения Linux Ubuntu 14.04. Программа удобна для просмотра целых геномов, редактирования, поиска и визуализации нужных регионов геномов. Полный список геномных браузеров можно посмотреть по ссылке: [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Special:Book&bookcmd=download&collection\\_id=](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Special:Book&bookcmd=download&collection_id=)

9a5e06d735ceb1db15e78a95c66f8b22c2fbb7b7&writer=rdf2latex&return\_to=Genome+browser.

## Заключение

Анализ «больших данных» в биоинформатике обработки данных полных геномов требует применения высококачественной современной дорогостоящей техники и коммерческого программного обеспечения. Практически единственной альтернативой платным программным продуктам являются ресурсы языков R, Python, Java, Ruby, C++, Perl и программа Ugene.

Возможные пути улучшения программного обеспечения для анализа полных геномов микроорганизмов:

1) реализация возможности сопоставлять идентификаторы-имена нуклеотидных последовательностей из различных баз данных;

2) осуществление способности программного обеспечения автоматически загружать информацию о значимых в данном вычислительном эксперименте белках и генах (описание, публикации по теме и т. п.);

3) улучшение интерфейсов программного обеспечения в плане возможности перетаскивать данные в окна, становиться в нужную директорию, скрывать лишнее и т. п.;

4) расширение возможностей яркой полноценной визуализации вычислительных экспериментов циркулярными диаграммами, понятными таблицами, графиками и графами;

5) интеграции программных комплексов и существующих веб-платформ для высокоскоростной надежной работы;

6) расширение поисковых возможностей программ в плане возможности быстро находить в отчетах мутированные гены, сопоставлять информацию множественных экспериментов с возможностью генерации удобочитаемых отчетов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abdennadher N., Boesch R. Porting PHYML phylogenetic package on the desktop GRID platform XtremWeb-CH // Stud. Health Technol. Inform. – 2007. – Vol. 126. – P. 55-64.
2. Aranguren M. E. et al. OPPL-Galaxy, a Galaxy tool for enhancing ontology exploitation as part of bioinformatics workflows // J. Biomed. Semantics. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 2.
3. Bakker H. C. et al. A whole-genome single nucleotide polymorphism-based approach to trace and identify outbreaks linked to a common *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Montevideo pulsed-field gel electrophoresis type // Appl. Environ. Microbiol. – 2011. – Vol. 77, № 24. – P. 8648-8655.
4. Bao J. et al. Efficient implementation of MrBayes on multi-GPU // Mol. Biol. Evol. – 2013. – Vol. 30, № 6. – P. 1471-1479.
5. Boutet E. et al. UniProtKB/Swiss-Prot // Methods Mol. Biol. – 2007. – Vol. 406. – P. 89-112.

6. Braconi Quintaje S., Orchard S. The annotation of both human and mouse kinomes in UniProtKB/Swiss-Prot: one small step in manual annotation, one giant leap for full comprehension of genomes // *Mol. Cell. Proteomics*. – 2008. – Vol. 7, № 8. – P. 1409-1419.
7. Burland T. G. Dnastar's Lasergene sequence analysis software // *Methods Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 132. – P. 71-91.
8. Chang C. C. et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets // *Gigascience*. – 2015. – Vol. 4. – P. 7.
9. Clewley J. P. Geneman of lasergene // *Methods Mol. Biol.* – 1997. – Vol. 70. – P. 189-196.
10. Clewley J. P. Macintosh sequence analysis software. DNASTar's LaserGene // *Mol. Biotechnol.* – 1995. – Vol. 3, № 3. – P. 221-224.
11. Clewley J. P., Arnold C. MEGALIGN. The multiple alignment module of lasergene // *Methods Mol. Biol.* – 1997. – Vol. 70. – P. 119-129.
12. Cock P. J. et al. Biopython: freely available Python tools for computational molecular biology and bioinformatics // *Bioinformatics*. – 2009. – Vol. 25, № 11. – P. 1422-1423.
13. Coletta A. et al. InSilico DB genomic datasets hub: an efficient starting point for analyzing genome-wide studies in GenePattern, Integrative Genomics Viewer, and R/Bioconductor // *Genome Biol.* – 2012. – Vol. 13, № 11. – P. R104.
14. Crabtree J. et al. Circleator: flexible circular visualization of genome-associated data with BioPerl and SVG // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 30, № 21. – P. 3125-3127.
15. Di Tommaso P. et al. Cloud-Coffee: implementation of a parallel consistency-based multiple alignment algorithm in the T-Coffee package and its benchmarking on the Amazon Elastic-Cloud // *Bioinformatics*. – 2010. – Vol. 26, № 15. – P. 1903-1904.
16. Di Tommaso P. et al. T-Coffee: a web server for the multiple sequence alignment of protein and RNA sequences using structural information and homology extension // *Nucleic Acids Res.* – 2011. – Vol. 39, № 1. – P. W13-W17.
17. Etherington G. J. et al. Bio-samtools 2: a package for analysis and visualization of sequence and alignment data with SAMtools in Ruby // *Bioinformatics*. – 2015. – № 1. – P. 1-12.
18. Famiglietti M. L. et al. Genetic variations and diseases in UniProtKB/Swiss-Prot: the ins and outs of expert manual curation // *Hum. Mutat.* – 2014. – Vol. 35, № 8. – P. 927-935.
19. Fan S. B. et al. Using pLink to analyze cross-linked peptides // *Curr. Protoc. Bioinformatics*. – 2015. – Vol. 49. – P. 1-8.
20. Fukami-Kobayashi K., Saito N. How to make good use of CLUSTALW // *Tanpakushitsu Kakusan Koso*. – 2002. – Vol. 47, № 9. – P. 1237-1239.
21. Gaudet P. et al. Collaborative annotation of genes and proteins between UniProtKB/Swiss-Prot and dictyBase // *Database (Oxford)*. – 2009. – Vol. 2009. – P. bap016.
22. Golosova O. et al. Unipro UGENE NGS pipelines and components for variant calling, RNA-seq and ChIP-seq data analyses // *Peer. J.* – 2014. – Vol. 2. – P. e644.
23. Goto N. et al. BioRuby: bioinformatics software for the Ruby programming language // *Bioinformatics*. – 2010. – Vol. 26, № 20. – P. 2617-2619.
24. Guo C. et al. Ugene, a newly identified protein that is commonly overexpressed in cancer and binds uracil DNA glycosylase // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, № 15. – P. 6118-6126.
25. Harmsen D. et al. RIDOM: comprehensive and public sequence database for identification of Mycobacterium species // *BMC Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 3. – P. 26.
26. Harmsen D. et al. RIDOM: Ribosomal differentiation of medical micro-organisms database // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – Vol. 30, № 1. – P. 416-417.
27. Harris S. R. et al. Read and assembly metrics inconsequential for clinical utility of whole-genome sequencing in mapping outbreaks // *Nat. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 592-594.
28. Holland R. C. et al. BioJava: an open-source framework for bioinformatics // *Bioinformatics*. – 2008. – Vol. 24, № 18. – P. 2096-2097.
29. Huelsenbeck J. P., Ronquist F. MRBAYES: Bayesian inference of phylogenetic trees // *Bioinformatics*. – 2001. – Vol. 17, № 8. – P. 754-755.
30. Jayadeepa R. M. et al. Review and research analysis of computational target methods using BioRuby and in silico screening of herbal lead compounds against pancreatic cancer using R programming // *Curr. Drug. Metab.* – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 535-543.
31. Jungo F. et al. The UniProtKB/Swiss-Prot Tox-Prot program: A central hub of integrated venom protein data // *Toxicon*. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 551-557.
32. Kaisers W. et al. rbamtools: an R interface to samtools enabling fast accumulative tabulation of splicing events over multiple RNA-seq samples // *Bioinformatics*. – 2015. – Vol. 31, № 10. – P. 1663-1664.
33. Katoh K. et al. MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – Vol. 30, № 14. – P. 3059-3066.
34. Kim D., Salzberg S. L. TopHat-Fusion: an algorithm for discovery of novel fusion transcripts // *Genome Biol.* – 2011. – Vol. 12, № 8. – P. R72.
35. Kim K. U. et al. Comparison of functional gene annotation of *Toxascaris leonina* and *Toxocara canis* using CLC genomics workbench // *Korean. J. Parasitol.* – 2013. – Vol. 51, № 5. – P. 525-530.
36. Kleindienst R. et al. Highly efficient refractive Gaussian-to-tophat beam shaper for compact terahertz imager // *Appl. Opt.* – 2010. – Vol. 49, № 10. – P. 1757-1763.
37. Kohli D. K., Bachhawat A. K. CLOURE: Clustal Output Reformatter, a program for reformatting ClustalX/ClustalW outputs for SNP analysis and molecular systematics // *Nucleic Acids Res.* – 2003. – Vol. 31, № 13. – P. 3501-3502.
38. Li H. et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools // *Bioinformatics*. – 2009. – Vol. 25, № 16. – P. 2078-2079.
39. Li K. B. ClustalW-MPI: ClustalW analysis using distributed and parallel computing // *Bioinformatics*. – 2003. – Vol. 19, № 12. – P. 1585-1586.
40. Lim A., Zhang L. WebPHYLIP: a web interface to PHYLIP // *Bioinformatics*. – 1999. – Vol. 15, № 12. – P. 1068-1069.
41. Lima T. et al. HAMAP: a database of completely sequenced microbial proteome sets and manually curated microbial protein families in UniProtKB/Swiss-Prot // *Nucleic. Acids Res.* – 2009. – Vol. 37. – P. 471-478.
42. Ling C. et al. MrBayes tgMC(3): a tight GPU implementation of MrBayes // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e60667.
43. Magis C. et al. T-Coffee: Tree-based consistency objective function for alignment evaluation // *Methods Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 1079. – P. 117-129.
44. McCormick R. F. et al. RIG: Recalibration and Interrelation of Genomic Sequence Data with the GATK // *G3 (Bethesda)*. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 655-665.
45. Mellmann A. et al. Evaluation of RIDOM, MicroSeq, and Genbank services in the molecular identification of *Nocardia* species // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2003. – Vol. 293, № 5. – P. 359-370.
46. Notredame C. Computing multiple sequence/structure alignments with the T-coffee package // *Curr. Protoc. Bioinformatics*. – 2010. – Vol. 3. – P. 1-25.
47. Notredame C. et al. T-Coffee: A novel method for fast and accurate multiple sequence alignment // *J. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 302, № 1. – P. 205-217.
48. Notredame C., Suhre K. Computing multiple sequence/structure alignments with the T-coffee package // *Curr. Protoc. Bioinformatics*. – 2004. – Vol. 3. – P. 3-8.
49. Octavia S. et al. Delineating community outbreaks of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by use of whole-genome sequencing: insights into genomic variability within an outbreak // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53, № 4. – P. 1063-1071.
50. Ogden T. H., Rosenberg M. S. Alignment and topological accuracy of the direct optimization approach via POY and traditional phylogenetics via ClustalW + PAUP\* // *Syst. Biol.* – 2007. – Vol. 56, № 2. – P. 182-193.
51. Okonechnikov K. et al. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28, № 8. – P. 1166-1167.
52. Oliver T. et al. Using reconfigurable hardware to accelerate multiple sequence alignment with ClustalW // *Bioinformatics*. – 2005. – Vol. 21, № 16. – P. 3431-3432.
53. Pantosti A. Whole-genome sequencing may be key to abating hospital-based methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 162, № 5. – P. 1079-1080.
54. Pollier J. et al. Analysis of RNA-Seq data with TopHat and Cufflinks for genome-wide expression analysis of jasmonate-treated plants and plant cultures // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 1011. – P. 305-315.
55. Pric A. et al. BioJava: an open-source framework for bioinformatics in 2012 // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28, № 20. – P. 2693-2695.
56. Purcell S. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 559-575.

57. Ramirez-Gonzalez R. H. et al. Bio-samtools: Ruby bindings for SAMtools, a library for accessing BAM files containing high-throughput sequence alignments // *Source Code Biol. Med.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 6.
58. Renteria M. E. et al. Using PLINK for Genome-Wide Association Studies (GWAS) and data analysis // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 1019. – P. 193-213.
59. Retief J. D. Phylogenetic analysis using PHYLIP // *Methods Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 132. – P. 243-258.
60. Rius J. et al. A user-friendly web portal for T-Coffee on supercomputers // *BMC Bioinformatics.* – 2011. – Vol. 12. – P. 150.
61. Robinson J. T. et al. Integrative genomics viewer // *Nat. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 29, № 1. – P. 24-26.
62. Ronquist F. et al. MrBayes 3.2: efficient Bayesian phylogenetic inference and model choice across a large model space // *Syst. Biol.* – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 539-542.
63. Ronquist F., Huelsenbeck J. P. MrBayes 3: Bayesian phylogenetic inference under mixed models // *Bioinformatics.* – 2003. – Vol. 19, № 12. – P. 1572-1574.
64. Ropelewski A. J. et al. MPI-PHYLIP: parallelizing computationally intensive phylogenetic analysis routines for the analysis of large protein families // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 11. – P. e13999.
65. Rothganger J. et al. Ridom TraceEdit: a DNA trace editor and viewer // *Bioinformatics.* – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 493-494.
66. Schneider M. et al. The UniProtKB/Swiss-Prot knowledgebase and its Plant Proteome Annotation Program // *J. Proteomics.* – 2009. – Vol. 72, № 3. – P. 567-573.
67. Shi H. et al. Using Fisher's method with PLINK «LD clumped» output to compare SNP effects across Genome-wide Association Study (GWAS) datasets // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 30-35.
68. Stajich J. E. An Introduction to BioPerl // *Methods Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 406. – P. 535-548.
69. Stajich J. E. et al. The Bioperl toolkit: Perl modules for the life sciences // *Genome Res.* – 2002. – Vol. 12, № 10. – P. 1611-1618.
70. Talevich E. et al. Bio.Phylo: a unified toolkit for processing, analyzing and visualizing phylogenetic trees in Biopython // *BMC Bioinformatics.* – 2012. – Vol. 13. – P. 209.
71. Taly J. F. et al. Using the T-Coffee package to build multiple sequence alignments of protein, RNA, DNA sequences and 3D structures // *Nat. Protoc.* – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. 1669-1682.
72. Thompson J. D. et al. Multiple sequence alignment using ClustalW and ClustalX // *Curr. Protoc. Bioinformatics.* – 2002. – Vol. 2. – P. Unit 2.3.
73. Thorvaldsdottir H. et al. Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration // *Brief Bioinform.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 178-192.
74. Trapnell C. et al. Differential gene and transcript expression analysis of RNA-seq experiments with TopHat and Cufflinks // *Nat. Protoc.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 562-578.
75. Trapnell C. et al. TopHat: discovering splice junctions with RNA-Seq // *Bioinformatics.* – 2009. – Vol. 25, № 9. – P. 1105-1111.
76. Vangala R. K. et al. BioParishodhana: A novel graphical interface integrating BLAST, ClustalW, primer3 and restriction digestion tools // *Bioinformatics.* – 2012. – Vol. 8, № 13. – P. 639-643.
77. Vaskin Y. Y. et al. ExpertDiscovery and UGENE integrated system for intelligent analysis of regulatory regions of genes // *In Silico. Biol.* – 2011. – Vol. 11, № 3-4. – P. 97-108.
78. Walker T. M. et al. Contact investigations for outbreaks of *Mycobacterium tuberculosis*: advances through whole genome sequencing // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2013. – Vol. 19, № 9. – P. 796-802.
79. Walker T. M. et al. Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 137-146.
80. Wallace I. M. et al. M-Coffee: combining multiple sequence alignment methods with T-Coffee // *Nucleic. Acids Res.* – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1692-1699.
81. Wang L. T. et al. Functional interaction of Ugene and EBV infection mediates tumorigenic effects // *Oncogene.* – 2011. – Vol. 30, № 26. – P. 2921-2932.
82. Wheelan S. J. et al. Spidey: a tool for mRNA-to-genomic alignments // *Genome Res.* – 2001. – Vol. 11, № 11. – P. 1952-1957.
83. Zhou J. et al. MrBayes on a graphics processing unit // *Bioinformatics.* – 2011. – Vol. 27, № 9. – P. 1255-1261.
84. Zhu P. et al. OTG-snp caller: an optimized pipeline based on TMAP and GATK for SNP calling from ion torrent data // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e97507.

## REFERENCES

1. Abdennadher N., Boesch R. Porting PHYLIP phylogenetic package on the desktop GRID platform XtremWeb-CH. *Stud. Health Technol. Inform.*, 2007, vol. 126, pp. 55-64.
2. Aranguren M.E. et al. OPPL-Galaxy, a Galaxy tool for enhancing ontology exploitation as part of bioinformatics workflows. *J. Biomed. Semantics*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 2.
3. Bakker H.C. et al. A whole-genome single nucleotide polymorphism-based approach to trace and identify outbreaks linked to a common *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Montevideo pulsed-field gel electrophoresis type. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2011, vol. 77, no. 24, pp. 8648-8655.
4. Bao J. et al. Efficient implementation of MrBayes on multi-GPU. *Mol. Biol. Evol.*, 2013, vol. 30, no. 6, pp. 1471-1479.
5. Boutet E. et al. UniProtKB/Swiss-Prot. *Methods Mol. Biol.*, 2007, vol. 406, pp. 89-112.
6. Braconi Quintaje S., Orchard S. The annotation of both human and mouse kinomes in UniProtKB/Swiss-Prot: one small step in manual annotation, one giant leap for full comprehension of genomes. *Mol. Cell. Proteomics*, 2008, vol. 7, no. 8, pp. 1409-1419.
7. Burland T.G. Dnastar's Lasergene sequence analysis software. *Methods Mol. Biol.*, 2000, vol. 132, pp. 71-91.
8. Chang C.C. et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*, 2015, vol. 4, pp. 7.
9. Clewley J.P. Geneman of lasergene. *Methods Mol. Biol.*, 1997, vol. 70, pp. 189-196.
10. Clewley J.P. Macintosh sequence analysis software. DNASTAR's LaserGene. *Mol. Biotechnol.*, 1995, vol. 3, no. 3, pp. 221-224.
11. Clewley J.P., Arnold C. MEGALIGN. The multiple alignment module of lasergene. *Methods Mol. Biol.*, 1997, vol. 70, pp. 119-129.
12. Cock P.J. et al. Biopython: freely available Python tools for computational molecular biology and bioinformatics. *Bioinformatics*, 2009, vol. 25, no. 11, pp. 1422-1423.
13. Coletta A. et al. InSilico DB genomic datasets hub: an efficient starting point for analyzing genome-wide studies in GenePattern, Integrative Genomics Viewer, and R/Bioconductor. *Genome Biol.*, 2012, vol. 13, no. 11, pp. R104.
14. Crabtree J. et al. Circleator: flexible circular visualization of genome-associated data with BioPerl and SVG. *Bioinformatics*, 2014, vol. 30, no. 21, pp. 3125-3127.
15. Di Tommaso P. et al. Cloud-Coffee: implementation of a parallel consistency-based multiple alignment algorithm in the T-Coffee package and its benchmarking on the Amazon Elastic-Cloud. *Bioinformatics*, 2010, vol. 26, no. 15, pp. 1903-1904.
16. Di Tommaso P. et al. T-Coffee: a web server for the multiple sequence alignment of protein and RNA sequences using structural information and homology extension. *Nucleic Acids Reseach*, 2011, vol. 39, no. 1, pp. W13-W17.
17. Etherington G.J. et al. Bio-samtools 2: a package for analysis and visualization of sequence and alignment data with SAMtools in Ruby. *Bioinformatics*, 2015, no. 1, pp. 1-12.
18. Famiglietti M.L. et al. Genetic variations and diseases in UniProtKB/Swiss-Prot: the ins and outs of expert manual curation. *Hum. Mutat.*, 2014, vol. 35, no. 8, pp. 927-935.
19. Fan S.B. et al. Using pLink to Analyze Cross-Linked Peptides. *Curr. Protoc. Bioinformatics*, 2015, vol. 49, pp. 1-8.
20. Fukami-Kobayashi K., Saito N. How to make good use of CLUSTALW. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2002, vol. 47, no. 9, pp. 1237-1239.
21. Gaudet P. et al. Collaborative annotation of genes and proteins between UniProtKB/Swiss-Prot and dictyBase. *Database (Oxford)*. 2009, vol. 2009, pp. bap016.
22. Golosova O. et al. Unipro UGENE NGS pipelines and components for variant calling, RNA-seq and ChIP-seq data analyses. *Peer. J.*, 2014, vol. 2, pp. e644.
23. Goto N. et al. BioRuby: bioinformatics software for the Ruby programming language. *Bioinformatics*, 2010, vol. 26, no. 20, pp. 2617-2619.
24. Guo C. et al. Ugene, a newly identified protein that is commonly overexpressed in cancer and binds uracil DNA glycosylase. *Cancer Res.*, 2008, vol. 68, no. 15, pp. 6118-6126.

25. Harmsen D. et al. RIDOM: comprehensive and public sequence database for identification of Mycobacterium species. *BMC Infect. Dis.*, 2003, vol. 3, pp. 26.
26. Harmsen D. et al. RIDOM: Ribosomal differentiation of medical micro-organisms database. *Nucleic Acids Research*, 2002, vol. 30, no. 1, pp. 416-417.
27. Harris S.R. et al. Read and assembly metrics inconsequential for clinical utility of whole-genome sequencing in mapping outbreaks. *Nat. Biotechnol.*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 592-594.
28. Holland R.C. et al. BioJava: an open-source framework for bioinformatics. *Bioinformatics*, 2008, vol. 24, no. 18, pp. 2096-2097.
29. Huelsenbeck J.P., Ronquist F. MRBAYES: Bayesian inference of phylogenetic trees. *Bioinformatics*, 2001, vol. 17, no. 8, pp. 754-755.
30. Jayadeepa R.M. et al. Review and research analysis of computational target methods using BioRuby and in silico screening of herbal lead compounds against pancreatic cancer using R programming. *Curr. Drug. Metab.*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. 535-543.
31. Jungo F. et al. The UniProtKB/Swiss-Prot Tox-Prot program: A central hub of integrated venom protein data. *Toxicon*. 2012, vol. 60, no. 4, pp. 551-557.
32. Kaisers W. et al. rbamtools: an R interface to samtools enabling fast accumulative tabulation of splicing events over multiple RNA-seq samples. *Bioinformatics*, 2015, vol. 31, no. 10, pp. 1663-1664.
33. Katoh K. et al. MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. *Nucleic Acids Reseach*, 2002, vol. 30, no. 14, pp. 3059-3066.
34. Kim D., Salzberg S.L. TopHat-Fusion: an algorithm for discovery of novel fusion transcripts. *Genome Biol.*, 2011, vol. 12, no. 8, pp. R72.
35. Kim K.U. et al. Comparison of functional gene annotation of Toxascaris leonina and Toxocara canis using CLC genomics workbench. *Korean. J. Parasitol.*, 2013, vol. 51, no. 5, pp. 525-530.
36. Kleindienst R. et al. Highly efficient refractive Gaussian-to-tophat beam shaper for compact terahertz imager. *Appl. Opt.*, 2010, vol. 49, no. 10, pp. 1757-1763.
37. Kohli D.K., Bachhawat A.K. CLOURE: Clustal Output Reformatter, a program for reformatting ClustalX/ClustalW outputs for SNP analysis and molecular systematics. *Nucleic Acids Res.*, 2003, vol. 31, no. 13, pp. 3501-3502.
38. Li H. et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*, 2009, vol. 25, no. 16, pp. 2078-2079.
39. Li K.B. ClustalW-MPI: ClustalW analysis using distributed and parallel computing. *Bioinformatics*, 2003, vol. 19, no. 12, pp. 1585-1586.
40. Lim A., Zhang L. WebPHYLP: a web interface to PHYLIP. *Bioinformatics*, 1999, vol. 15, no. 12, pp. 1068-1069.
41. Lima T. et al. HAMAP: a database of completely sequenced microbial proteome sets and manually curated microbial protein families in UniProtKB/Swiss-Prot. *Nucleic. Acids Res.*, 2009, vol. 37, pp. 471-478.
42. Ling C. et al. MrBayes tgMC(3): a tight GPU implementation of MrBayes. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. e60667.
43. Magis C. et al. T-Coffee: Tree-based consistency objective function for alignment evaluation. *Methods Mol. Biol.*, 2014, vol. 1079, pp. 117-129.
44. McCormick R.F. et al. RIG: Recalibration and Interrelation of Genomic Sequence Data with the GATK. G3 (Bethesda). 2015, vol. 5, no. 4, pp. 655-665.
45. Mellmann A. et al. Evaluation of RIDOM, MicroSeq, and Genbank services in the molecular identification of Nocardia species. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2003, vol. 293, no. 5, pp. 359-370.
46. Notredame C. Computing multiple sequence/structure alignments with the T-coffee package. *Curr. Protoc., Bioinformatics*, 2010, vol. 3, pp. 1-25.
47. Notredame C. et al. T-Coffee: A novel method for fast and accurate multiple sequence alignment. *J. Mol. Biol.*, 2000, vol. 302, no. 1, pp. 205-217.
48. Notredame C., Suhre K. Computing multiple sequence/structure alignments with the T-coffee package. *Curr. Protoc., Bioinformatics*, 2004, vol. 3, pp. 3-8.
49. Octavia S. et al. Delineating community outbreaks of Salmonella enterica serovar Typhimurium by use of whole-genome sequencing: insights into genomic variability within an outbreak. *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, no. 4, pp. 1063-1071.
50. Ogden T.H., Rosenberg M.S. Alignment and topological accuracy of the direct optimization approach via POY and traditional phylogenetics via ClustalW + PAUP\*. *Syst. Biol.*, 2007, vol. 56, no. 2, pp. 182-193.
51. Okonechnikov K. et al. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, no. 8, pp. 1166-1167.
52. Oliver T. et al. Using reconfigurable hardware to accelerate multiple sequence alignment with ClustalW. *Bioinformatics*, 2005, vol. 21, no. 16, pp. 3431-3432.
53. Pantosti A. Whole-genome sequencing may be key to abating hospital-based methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreaks. *J. Pediatr.* 2013, vol. 162, no. 5, pp. 1079-80.
54. Pollier J. et al. Analysis of RNA-Seq data with TopHat and Cufflinks for genome-wide expression analysis of jasmonate-treated plants and plant cultures. *Methods Mol. Biol.*, 2013, vol. 1011, pp. 305-315.
55. Prlc A. et al. BioJava: an open-source framework for bioinformatics in 2012. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, no. 20, pp. 2693-2695.
56. Purcell S. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 81, no. 3, pp. 559-575.
57. Ramirez-Gonzalez R.H. et al. Bio-samtools: Ruby bindings for SAMtools, a library for accessing BAM files containing high-throughput sequence alignments. *Source Code Biol. Med.*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 6.
58. Renteria M.E. et al. Using PLINK for Genome-Wide Association Studies (GWAS) and data analysis. *Methods Mol. Biol.*, 2013, vol. 1019, pp. 193-213.
59. Retief J.D. Phylogenetic analysis using PHYLIP. *Methods Mol. Biol.*, 2000, vol. 132, pp. 243-258.
60. Rius J. et al. A user-friendly web portal for T-Coffee on supercomputers. *BMC Bioinformatics*, 2011, vol. 12, pp. 150.
61. Robinson J.T. et al. Integrative genomics viewer. *Nat. Biotechnol.*, 2011, vol. 29, no. 1, pp. 24-26.
62. Ronquist F. et al. MrBayes 3.2: efficient Bayesian phylogenetic inference and model choice across a large model space. *Syst. Biol.*, 2012, vol. 61, no. 3, pp. 539-542.
63. Ronquist F., Huelsenbeck J.P. MrBayes 3: Bayesian phylogenetic inference under mixed models. *Bioinformatics*, 2003, vol. 19, no. 12, pp. 1572-1574.
64. Ropelewski A.J. et al. MPI-PHYLP: parallelizing computationally intensive phylogenetic analysis routines for the analysis of large protein families. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 11, pp. e13999.
65. Rothganger J. et al. Ridom TraceEdit: a DNA trace editor and viewer. *Bioinformatics*, 2006, vol. 22, no. 4, pp. 493-494.
66. Schneider M. et al. The UniProtKB/Swiss-Prot knowledgebase and its Plant Proteome Annotation Program. *J. Proteomics*, 2009, vol. 72, no. 3, pp. 567-573.
67. Shi H. et al. Using Fisher's method with PLINK «LD clumped» output to compare SNP effects across Genome-wide Association Study (GWAS) datasets. *Int. J. Mol. Epidemiol., Genet.* 2011, vol. 2, no. 1, pp. 30-35.
68. Stajich J.E. An Introduction to BioPerl. *Methods Mol. Biol.*, 2007, vol. 406, pp. 535-548.
69. Stajich J.E. et al. The Bioperl toolkit: Perl modules for the life sciences. *Genome Res.*, 2002, vol. 12, no. 10, pp. 1611-1618.
70. Talevich E. et al. Bio.Phylo: a unified toolkit for processing, analyzing and visualizing phylogenetic trees in Biopython. *BMC Bioinformatics*, 2012, vol. 13, pp. 209.
71. Taly J.F. et al. Using the T-Coffee package to build multiple sequence alignments of protein, RNA, DNA sequences and 3D structures. *Nat. Protoc.*, 2011, vol. 6, no. 11, pp. 1669-1682.
72. Thompson J.D. et al. Multiple sequence alignment using ClustalW and ClustalX. *Curr. Protoc. Bioinformatics*, 2002, vol. 2, pp. Unit 2 3.
73. Thorvaldsdottir H. et al. Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration. *Brief Bioinform.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 178-192.
74. Trapnell C. et al. Differential gene and transcript expression analysis of RNA-seq experiments with TopHat and Cufflinks. *Nat. Protoc.*, 2012, vol. 7, no. 3, pp. 562-578.
75. Trapnell C. et al. TopHat: discovering splice junctions with RNA-Seq. *Bioinformatics*, 2009, vol. 25, no. 9, pp. 1105-1111.
76. Vangala R.K. et al. BioParishodhana: A novel graphical interface integrating BLAST, ClustalW, primer3 and restriction digestion tools. *Bioinformation*, 2012, vol. 8, no. 13, pp. 639-643.
77. Vaskin Y.Y. et al. ExpertDiscovery and UGENE integrated system for intelligent analysis of regulatory regions of genes. *In Silico. Biol.*, 2011, vol. 11, no. 3-4, pp. 97-108.
78. Walker T.M. et al. Contact investigations for outbreaks of Mycobacterium tuberculosis: advances through whole genome sequencing. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, vol. 19, no. 9, pp. 796-802.

79. Walker T.M. et al. Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, no. 2, pp. 137-146.
80. Wallace I.M. et al. M-Coffee: combining multiple sequence alignment methods with T-Coffee. *Nucleic. Acids Res.*, 2006, vol. 34, no. 6, pp. 1692-1699.
81. Wang L.T. et al. Functional interaction of Ugene and EBV infection mediates tumorigenic effects. *Oncogene*, 2011, vol. 30, no. 26, pp. 2921-2932.
82. Wheelan S.J. et al. Spidey: a tool for mRNA-to-genomic alignments. *Genome Res.*, 2001, vol. 11, no. 11, pp. 1952-1957.
83. Zhou J. et al. MrBayes on a graphics processing unit. *Bioinformatics*, 2011, vol. 27, no. 9, pp. 1255-1261.
84. Zhu P. et al. OTG-snpcaller: an optimized pipeline based on TMAP and GATK for SNP calling from ion torrent data. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. e97507.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Спринджук М. В.**

ГНУ «Объединенный институт проблем информатики

НАН Беларуси»,

220012, г. Минск, ул. Сурганова, д. 6.

E-mail: msprindzhuk@mail.ru

Поступила 25.08.2015

## СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ДЕВОЧКИ-ПОДРОСТКА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Е. С. ОВСЯНКИНА, Н. Л. КАРПИНА, Ф. Г. ПОЛУЭКТОВА, О. В. КАСИМЦЕВА, С. Г. МИХАЙЛОВ, А. Э. ЭРГЕШОВ

## THE CLINICAL CASE OF EFFECTIVE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE FEMALE ADOLESCENT AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

E. S. OVSYANKINA, N. L. KARPINA, F. G. POLUEHKTOVA, O. V. KASIMTSEVA, S. G. MIKHAYLOV, A. E. ERGESHOV

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

Представлено клиническое наблюдение успешного лечения туберкулеза легких у девочки-подростка с сопутствующей хронической почечной недостаточностью (ХПН) после трансплантации почки. Показана необходимость как углубленного обследования на туберкулез больных с ХПН до и после пересадки почки, так и комплексного индивидуального подхода к лечению туберкулеза легких у таких больных.

*Ключевые слова:* туберкулез легких, хроническая почечная недостаточность, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия.

The article presents the clinical case of successful treatment of pulmonary tuberculosis in the female adolescent with concurrent chronic kidney disease. The article highlights the need of the advanced examination for tuberculosis in patients with chronic kidney disease before and after renal transplantation and the need for integral individual approach to treatment of pulmonary tuberculosis in such patients.

*Key words:* pulmonary tuberculosis, chronic kidney failure, kidney transplantation, immunosuppressive therapy.

Проблема сочетания тяжелых заболеваний – хронической почечной недостаточности (ХПН) и туберкулеза – в настоящее время актуальна. Трансплантация почки является на сегодняшний день наиболее радикальным методом лечения как взрослых, так и детей с терминальной стадией ХПН [1, 2, 4-6, 10, 11]. Пересаженная почка, даже взятая у донора – генетического родственника, является чужеродной для организма реципиента. С целью профилактики отторжения в послеоперационном периоде и в течение длительного времени проводят иммуносупрессивную терапию, которая наиболее часто состоит из трех компонентов – иммуносупрессора, цитостатика и глюкокортикостероидного препарата [3, 4, 6, 7, 12]. Лечение ХПН у пациентов при пересадке почки и получение иммуносупрессивных препаратов приводят к подавлению иммунокомпетентных клеток, снижают иммунный ответ и, как следствие, ослабляют защиту организма от гнойно-воспалительных осложнений и инфекционных заболеваний. Особое место среди инфекций у больных с ХПН до и после трансплантации почки занимает туберкулез как социально и клинически значимая инфекция [2, 8, 10-12].

В России сохраняется напряженная эпидемиологическая обстановка по туберкулезу [1, 9, 13]. В условиях роста числа пациентов с иммуноком-

прометированными заболеваниями вероятность заболевания туберкулезом больных ХПН, получающих иммуносупрессивное лечение, в 10-20 раз выше, чем в общей популяции, причем туберкулез нередко протекает с генерализацией процесса [1, 2, 5, 7, 12].

Выявление туберкулеза у пациентов этой группы затруднено. Этому способствует ряд причин: наличие анергии к туберкулину у 30-40% больных, отсутствие бактериовыделения, скудность клинических проявлений туберкулеза, которые часто сходны с картиной острого отторжения трансплантата, частое отсутствие видимых рентгенологических изменений при стандартных рентгенологических исследованиях [1, 3].

Возникают проблемы в лечении в связи с необходимостью сочетания иммуносупрессивной и противотуберкулезной терапии. Длительная медикаментозная иммуносупрессия оказывает негативное влияние на течение туберкулеза, способствует прогрессированию процесса, что отрицательно влияет на эффективность лечения.

Для получения положительного результата лечения туберкулеза у больного с трансплантированной почкой важно обеспечить функционирование трансплантата и предупредить возможные побочные эффекты от проводимой противотуберкулезной терапии.

Приводим клиническое наблюдение случая успешного лечения туберкулеза после трансплантации почки у девочки-подростка.

Пациентка С., 17 лет, в мае 2011 г. была направлена в консультативно-поликлиническое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» из отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии (РНЦХ) им. акад. Б. В. Петровского с диагнозом: генерализованный туберкулез; состояние после трансплантации почки (18.01.2011 г.) по поводу ХПН (терминальной стадии поражения почек).

Цель консультации – уточнение диагноза.

Из анамнеза жизни. Пациентка из Хабаровского края, единственный ребенок в семье, наследственность и аллергоанамнез не отягощены. Из перенесенных заболеваний отмечены редкие простудные заболевания, хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей.

Фтизиатрический анамнез. Указаний на контакт с больным туберкулезом нет. Вакцинирована БЦЖ в роддоме, ревакцинация в 7 лет (поствакцинальных знаков нет). Туберкулинодиагностика: результаты проб Манту с 2 ТЕ до 7-летнего возраста были отрицательными, за последние годы сведения не представлены.

Анамнез заболевания. Манифестация заболевания почек с июня 2009 г. (с четырнадцати с половиной лет), когда после перенесенной ОРВИ (умеренные катаральные явления в зеве) появились отеки в области лица, голеней, увеличилась масса тела, отмечались общая слабость, подъем артериального давления до 160/90 мм рт. ст., периодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр.

С октября 2009 г. по ноябрь 2010 г. девочка неоднократно обследовалась и лечилась по поводу нефротического синдрома в отделениях нефрологии по месту жительства и Научного центра здоровья детей РАМН. 10.12.2009 г. была выполнена пункционная нефробиопсия и морфологически подтвержден фокально-сегментарный гломерулосклероз. В течение 13 мес. получала интенсивную терапию (курсы преднизолона, метипреда, циклофосфана), сохранялась высокая активность заболевания, нарастала симптоматика ХПН: частая рвота, субфебрилитет, артериальная гипертензия.

В стационаре по месту жительства был установлен диагноз: стероиднорезистентный нефротический синдром, гематурия, артериальная гипертензия, активная стадия; ХПН II степени; хроническая болезнь почек, IV стадия.

В ноябре 2010 г. пациентка направлена в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского для трансплантации родственной почки (от отца). До операции проводили гемодиализ. В отделении пересадки почки при комплексном обследовании перед операцией был выявлен левосторонний гидроторакс.

24.11.2010 г. проведена плевральная пункция, удалено 1 200 мл экссудата. При исследовании плевральной жидкости: проба Ривальта положительная, белок 24 г/л, при микроскопии – лимфоциты 100%. Ретроспективно, с учетом лимфоцитарного характера экссудата, нельзя было исключить туберкулезную этиологию плеврита. Однако дополнительные обследования на туберкулез в это время не проводили. Состояние улучшилось на фоне неспецифической терапии.

Через месяц (18.01.2011 г.) была проведена плановая операция по пересадке почки (аллотрансплантация почки). Ранний послеоперационный период осложнился кровотечением в забрюшинном пространстве, была выполнена релапаротомия с остановкой кровотечения. В послеоперационном периоде для профилактики отторжения почки назначили преднизолон и циклоспорин.

С конца февраля (через 1,5 мес. после операции) во время проведения плазмафереза впервые появились боли в левой половине грудной клетки и приступообразный кашель, субфебрилитет, которые сохранялись в последующие дни. При рентгенологическом обследовании в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского (рентгенокомпьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки 25.02.2011 г.): в корне левого легкого округлое образование неоднородной структуры диаметром 15 мм, слева в верхней доле субплеврально участок уплотнения по типу «матового стекла» до 15 мм в диаметре.

Выявленные изменения в легких были расценены как проявления неспецифического воспаления, проведены курсы антибактериальной, противовоспалительной и противогрибковой терапии без эффекта. Отмечено ухудшение состояния пациентки 14.03.2011 г.: повышение температуры тела до 39,8°C, увеличение отеков лица и нижних конечностей. По данным РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, на РКТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием от 19.04.2011 г. выявлены очаговые и инфильтративные изменения в верхней доле левого легкого, внутригрудная и абдоминальная лимфоаденопатия.

Учитывая рентгенологические изменения, нельзя было исключить туберкулезный процесс, 22.04.2011 г. в отделении пересадки почки заподозрен генерализованный туберкулез с поражением верхней доли левого легкого, внутригрудных, мезентериальных лимфатических узлов и кишечника. После консультации фтизиатра начата противотуберкулезная терапия (изониазид, рифампицин, пиразинамид, авелокс). Интоксикация, которая проявлялась в виде ежедневной рвоты, гипертермии до 39°C, транзиторного повышения трансаминаз до 200 Ед/л, повышения уровня билирубина до 36 ммоль/л, не позволяла исключить и побочную реакцию на противотуберкулезные препараты.

25.05.2011 г. девочка была переведена в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» с диагнозом: генерализованный туберкулез с поражением верхней доли левого легкого, внутригрудных, мезентериальных лимфатических узлов и кишечника; состояние после аллотрансплантации почки от родственного донора (отца) – 18.01.2011 г.; ранний рецидив нефротического синдрома.

При поступлении в детско-подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ»: жалобы на общую слабость, потливость по ночам, боли в грудной клетке, фебрильную температуру 38-39°C, периодически гипертонические кризы. Состояние средней тяжести, обусловленное интоксикацией, температура тела 38°C. Особое внимание обращали на себя снижение аппетита, ежедневная рвота, которую, с одной стороны, можно было связать с приемом противотуберкулезных препаратов, с другой – это состояние могло быть обусловлено ранним рецидивом нефротического синдрома. Кожа бледная, чистая, подкожно-жировой слой развит недостаточно, дефицит массы тела (рост 170 см, масса тела – 42 кг). Периферические отеки не определялись.

Кашля и мокроты нет. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Пульс – 88 ударов в 1 мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца громкие, ритмичные.

При пальпации живота определялась небольшая болезненность в эпигастральной области. В правом подреберье печень эластичной консистенции, умеренно болезненная при пальпации, выступает на 1 см из-под края реберной дуги. Симптом Пастернацкого слева (единственная левая почка) – отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Избыточное оволосение на фоне приемов гормонов. Вторичная аменорея в течение последних 6 мес.

В подростковом отделении института проведено комплексное обследование по ОДМ: в общем анализе крови определялась анемия (гемоглобин 109 г/л, эритроциты  $4,02 \times 10^{12}/л$ ), повышение СОЭ до 40 мм/ч, при биохимическом исследовании крови повышение уровня общего билирубина до 36 мкмоль/л, повышение трансаминаз (АЛТ-110 Е/л, АСТ – 58 Е/л), гипоальбуминемия (общий белок – 50 г/л), повышение  $\alpha 1$ -протеазного ингибитора до 2,5 мг/мл. В общем анализе мочи гематурия (250 RBC/ul), протеинурия (300 мг/дл).

Результаты иммунодиагностики: проба Манту с 2 ТЕ от 27.05.2011 г. – 15-мм папула (выраженная чувствительность к туберкулину), проба с аллергеном рекомбинантным (АТР = диаскинтест) – от 27.05.2011 г. – 15-мм папула (гиперергическая реакция). Тест Quanti FERON-TB Gold in Tube от 3.05.2012 г. – результат положительный (ответ на антиген > 0,35 IU/ml).

Иммуноферментный анализ крови на противотуберкулезные антитела от 25.06.2011 г. – 1 886 мкг/мл – резко положительный.

При РКТ-исследовании органов грудной клетки от 02.06.2011 г. в сравнении с РКТ легких от 24.03.2011 и 19.04.2011 г.: фокусы в  $S_{1+2}$ ,  $S_3$  левого легкого сохранялись без достоверной динамики. Отмечалось частичное рассасывание плевральных наслоений в  $S_{10}$  левого легкого. Внутригрудные лимфатические узлы не определялись. Синусы свободны, свободная жидкость в плевральных полостях достоверно не определялась.

Заключение: КТ-данные инфильтративного туберкулеза верхней доли левого легкого (рис. 1, 2).

При РКТ брюшной полости от 19.04.2011 г. выявлено увеличение лимфатических узлов забрюшинного пространства размером  $29 \times 33$  мм (рис. 3).

Фибробронхоскопия от 19.07.2011 г. – в бронхах патологии не выявлено. При исследовании материалов браш-биопсии и бронхоальвеолярного лаважа – кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены, посев на неспецифическую флору роста не дал.

При многократном микробиологическом исследовании диагностического материала (смывы

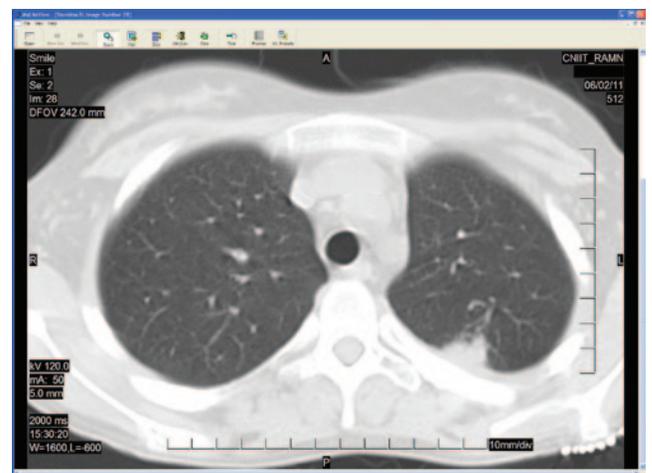
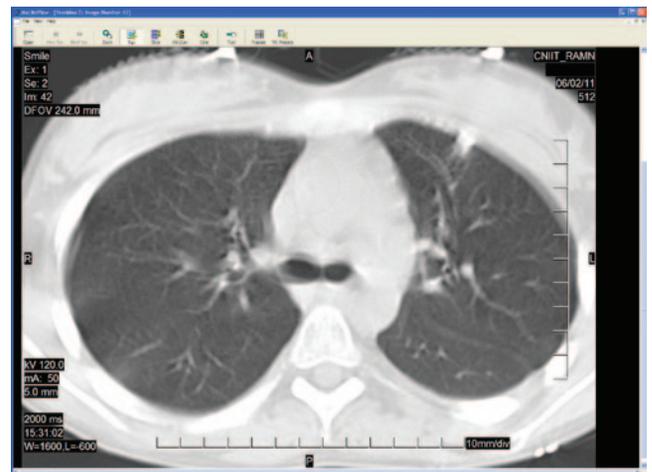


Рис. 1, 2. КТ-картина изменений верхней доли левого легкого при поступлении

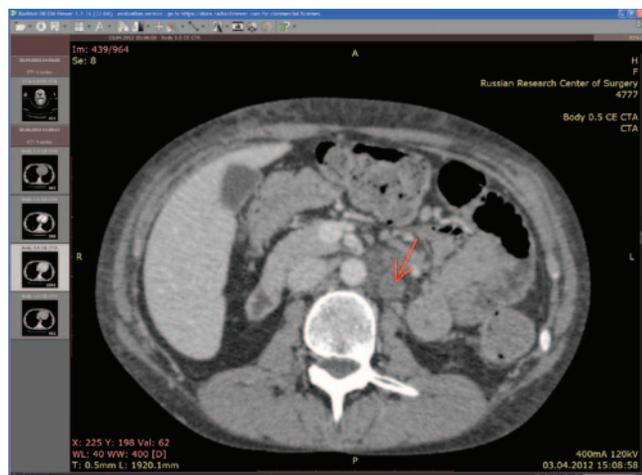


Рис. 3. КТ-картина забрюшинной лимфоаденопатии

с верхних дыхательных путей из-за отсутствия мокроты, моча, кал) разными методами (люминесцентная микроскопия, Vactec) микобактерии туберкулеза не обнаружены. Получены также отрицательные результаты определения ДНК микобактерий туберкулеза методом полимеразной цепной реакции.

ЭКГ от 26.05.2011 г. – в пределах возрастной нормы.

Форсированная спирометрия от 26.05.2011 г.: умеренное снижение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу; умеренное снижение жизненной емкости легких (76,2%), скоростей форсированного выдоха; умеренная гипокапния; компенсированный дыхательный алкалоз.

УЗИ плевральной полости слева от 27.06.2011 г.: свободная жидкость не определялась, висцеральный листок плевры утолщен до 7 мм.

По результатам проведенных исследований, тяжесть состояния на момент поступления обусловлена в первую очередь рецидивом нефротического синдрома, клиническими проявлениями терминальной стадии ХПН: сохранялись пастозность лица, голеней, стойкая гипоальбуминемия, протеинурия, нефрогенная артериальная гипертензия (артериальное давление до 150/100 мм рт. ст.), вторичная анемия.

На основании анамнеза о перенесенном левостороннем плеврите, результатах туберкулиновых тестов (положительный результат пробы Манту с 2 ТЕ, гиперергическая реакция на пробу с диаскинтестом, положительный результат теста Quanti FERON-TB Gold in Tube), данных РКТ органов грудной клетки в динамике, включая результаты РКТ от 02.06.2011 г. установлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, МБТ(-); левосторонний экссудативный плеврит туберкулезной этиологии в фазе рассасывания.

Сопутствующие заболевания: состояние после билатеральной нефрэктомии и аллотранс-

плантации почки от родственного донора (отца) от 18.01.2011 г.; вторичная анемия; гипоальбуминемия; рецидив нефротического синдрома.

Наличие увеличенных лимфатических узлов забрюшинного пространства определяло необходимость дифференциальной диагностики выявленных изменений с учетом диагностированного туберкулеза легких и наличия конкурентного заболевания почек.

Для исключения или подтверждения туберкулеза внутрибрюшных лимфатических узлов была дважды консультирована фтизиоурологом. При пункционных биопсиях трансплантата от 11.07.2011 г. и 3.02.2012 г. данных за специфическое туберкулезное воспаление не получено, при микробиологическом исследовании мочи на микобактерии туберкулеза с помощью всех методов – отрицательный результат. На РКТ брюшной полости в динамике от 3.04.2012 г. на фоне длительной эффективной противотуберкулезной терапии внутрибрюшные лимфатические узлы были прежних размеров. В то же время в течение всего периода пребывания в клинике сохранялись признаки нарушения функции трансплантированной почки, нефрологом констатирован рецидив нефротического синдрома. Имел значение и анамнез: отец – донор почки – был здоров в отношении туберкулеза, манифестация туберкулеза с клинической картиной плеврита была до пересадки почки. Все это позволило исключить у девочки туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов, трансплантированной почки и генерализованный туберкулез в целом.

В соответствии с установленным диагнозом была начата противотуберкулезная терапия по индивидуальному режиму, согласованная с нефрологом РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, на фоне цитостатической и патогенетической терапии состояния после трансплантации почки.

Противотуберкулезные препараты вводили последовательно с целью контроля их переносимости: изониазид – 0,3 × 1 раз в сутки, рифампицин – 0,3 × 1 раз в сутки, пипразинамид – 0,5 × 2 раза в сутки, протионамид – 0,25 × 2 раза в сутки, авелокс – 0,2 × 1 раз в сутки, все препараты назначались перорально. После 25 доз противотуберкулезной терапии из 5 препаратов появились явления лекарственной непереносимости: гиперферментемия (АЛТ – 110 Е/л, АСТ – 54 Е/л), тошнота, повышение температуры тела до фебрильных цифр, увеличение РБТ на рифампицин до 3,9%. Рифампицин был отменен. Было принято решение продолжить интенсивную фазу химиотерапии 4 препаратами в прежней комбинации.

Химиотерапия туберкулеза сопровождалась назначением симптоматических и патогенетических препаратов: ранитидин – 1 таблетка × 2 раза в день, карсил – 1 таблетка × 3 раза в день, витамин В<sub>6</sub>, ли-

некс – 1 капсула × 3 раза в день, курсами дифлюкан 150 мг × 1 раз в день, эритропоэтин 400 МЕ 1 раз в 3 дня, фенюльс 1 капсула в день.

Всего девочка получила 360 доз противотуберкулезной терапии (изониазид – 0,3 × 1 раз в сутки, пиразинамид – 0,5 × 2 раза в сутки, протионамид – 0,25 × 2 раза в сутки, авелокс – 0,2 × 1 раз в сутки).

В течение всего курса противотуберкулезной терапии получала по назначению нефролога: инфузии альбумина 20% 100,0 (1-2 раза в неделю), цитостатическую терапию – майфортик 540 мг 2 раза в день, гипотензивную терапию – амлодипин, конкор, Ко-ренитек, фуросемид 40 мг 1 раз в неделю перорально, фолиевая кислота – 5 таблеток 1 раз в день. Проводили сеансы программного диализа.

Общий курс лечения в клинике составил 12 мес. Положительная клиническая и лабораторная динамика в виде купирования симптомов интоксикации, прибавки массы тела 6 кг, повышения уровня гемоглобина до 133 г/л, показателя эритроцитов до  $4,86 \times 10^{12}$ /л отмечена к 6 мес. лечения.

При контрольном рентгенологическом обследовании на РКТ органов грудной клетки от 01.11.2011 г. (6 мес. лечения) при сравнении с РКТ от 02.06.2011 г. также отмечена положительная динамика в виде частичного рассасывания фокусов в  $S_{1+2}$ ,  $S_3$  левого легкого, полного рассасывания единичного очага на границе  $S_1S_2$  левого легкого.

В результате проведенного в течение 12 мес. курса комплексного лечения отмечалась выраженная положительная рентгенологическая динамика (РКТ органов грудной клетки от 26.05.2012 г.) в виде значительного рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в верхней доле левого легкого, истончения линейного тяжа и частичного рассасывания прилегающего к нему очага в  $S_3$  левого легкого. На месте ранее определяемого участка инфильтрации в  $S_{1+2}$  левого легкого – локальный пневмофиброз (рис. 4, 5).

Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из подросткового отделения под наблюдением фтизиатра и нефролога по месту жительства.

Диагноз при выписке: очаговый туберкулез верхней доли левого легкого в фазе уплотнения; пневмофиброз  $S_3$  левого легкого, МБТ(-); состояние после аллотрансплантации почки от родственного донора (18.01.2011 г.); вторичная анемия; гипоальбуминемия; рецидив нефротического синдрома.

Рекомендовано: 1) продолжить лечение на амбулаторном этапе под наблюдением фтизиатра по месту жительства с проведением противорецидивного курса осенью 2012 г. – изониазид 10 мг/кг в сутки, пиразинамид 20 мг/кг в сутки на фоне витамина  $B_6$  и гепатопротекторов в течение 3 мес.; 2) контрольное обследование в сентябре 2012 г.: РКТ органов



Рис. 4, 5. КТ-картина изменений верхней доли левого легкого при выписке

грудной клетки, кожная проба с диаскинтестом. В последующем контрольное обследование – 1 раз в год, по показаниям чаще; 3) наблюдение трансплантологом, нефрологом.

В течение последующих 3 лет и в настоящее время пациентка наблюдается нефрологом и фтизиатром по месту жительства. Ежегодно проводится компьютерная томография органов грудной клетки: изменения в легких сохраняются без динамики, рецидива туберкулеза легких нет.

Представленный клинический случай демонстрирует диагностику и лечение туберкулеза у пациентки – реципиента почечного трансплантата с медикаментозной иммуносупрессией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова С. Г. Туберкулез у больных хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки (профилактика, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004 г.
2. Баран Е. Я., Кошман А. Н., Тхор В. А. Туберкулез и аллотрансплантация почки. Урология, Киев «Здоровья», 1991 г. – С. 103-108.
3. Горяинов В. А., Каабак М. М., Бабенко Н. Н. и др. Успешная коррекция посттрансплантационного нефротического синдрома с помощью мабепры // Терапевт. архив. – 2009. – № 12. – С. 34-36.
4. Каабак М. М. Некоторые вопросы трансплантации почки у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996 г.

5. Комиссарова О. Г., Черных Н. А., Коссий Ю. Е. и др. Случай эффективного лечения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* в сочетании с хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки // *Туб.* – 2014. – № 2. – С. 53-58.
6. Коша П., Харамба Ж., Леклерк А. Л. Рекуррентные заболевания в педиатрической почечной трансплантации // *Нефрология.* – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 9-16.
7. Кульчавеня Е. В., Музыко Л. В. Два случая туберкулеза после трансплантации почки // *Урология.* – 2007. – № 6. – С. 80-82.
8. Лусс Л. В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпромированный пациент. В чем проблема? // *Аллергол. и иммунол. в педиатрии.* – 2007. – № 2 (11).
9. Приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29.10.2009 г. О внесении изменения в приложение № 4 к приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109.
10. Сукало А. В., Байко С. В. Диализ и трансплантация почки у детей в Республике Беларусь // *Нефрология.* – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 46-53.
11. Усманова И. З., Куликова С. Н., Кальметьева Л. Р. и др. Иммуногенетические аспекты пересадки почки у детей, факторы риска и исходы в долгосрочном периоде // *Нефрология.* – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 54-59.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М., 2015 г. – С. 29-33.
13. Шилова М. В. Туберкулез в России. – М., 2014 г.
5. Komissarova O.G., Chernykh N.A., Kossiy Yu.E. et al. The clinical case of successful treatment of pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance of *M. tuberculosis* with concurrent chronic kidney disease after kidney transplantation. *Tub.*, 2014, no. 2, pp. 53-58. (In Russ.)
6. Kosha P., Kharamba Zh., Leklerk A.L. Recurrent disease in pediatric kidney transplantation. *Nephrologiya*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 9-16. (In Russ.)
7. Kulchavenya E.V., Muzyko L.V. Two clinical cases of tuberculosis after renal transplantation. *Urologiya*, 2007, no. 6, pp. 80-82. (In Russ.)
8. Luss L.V. Secondary immune suppression and immune compromised patient. What is the problem? *Allergol. i Immunol. v Peditrii*, 2007, no. 2 (11).
9. Edict no. 855 as of 29.10.2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of 21.03.2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
10. Sukalo A.V., Bajko S.V. Dialysis and kidney transplantation in children in Belarus Republic. *Nephrologiya*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 46-53. (In Russ.)
11. Usmanova I.Z., Kulikova S.N., Kalmietieva L.R. et al. Immune and genetic aspects of kidney transplantation in children, risk factors and postponed outcomes. *Nephrologiya*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 54-59. (In Russ.)
12. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, 2015, 223 p. pp. 29-33.
13. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii.* [Tuberculosis in Russia]. Moscow, 2014.

## REFERENCES

1. Agafonova S.G. *Tuberkulez u bol'nykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu do i posle transplantatsii pochki (profilaktika, diagnostika, lechenie).* Diss. kand. med. nauk. [Tuberculosis in patients with chronic kidney disease before and after kidney transplantation. Cand. Diss.]. Moscow, 2004.
2. Baran E.Ya., Koshman A.N., Tkhor V.A. *Tuberkulez i allotransplantatsiya pochki.* [Tuberculosis and kidney allotransplantation]. Urologiya, Kiev Zdorovia Publ., 1991, pp. 103-108.
3. Goryajnov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N. et al. Successful management of post-transplantation of nephritic syndrome with the help of mabthera. *Terapevt. Arkhiv*, 2009, no. 12, pp. 34-36. (In Russ.)
4. Kaabak M.M. *Nekotorye voprosy transplantatsii pochki u detey.* Diss. kand. med. nauk. [Certain issues of kidney transplantation in children. Cand. Diss.]. Moscow, 1996.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Карпина Наталья Леонидовна**  
 ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,  
 доктор медицинских наук, заведующая  
 консультативно-поликлиническим отделением  
 клинко-диагностического отдела.  
 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.  
 Тел./факс: (499) 785-90-26.  
 E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Поступила 03.09.2015



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

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

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

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

Научно-практический журнал  
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2016. № 2

Подписка по каталогу агентства  
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных  
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий  
и организаций: 71461**

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



**ООО «НЬЮ ТЕРРА»**

Тел.: (495) 223 71 01

Факс: (495) 617 36 76

E-mail: Julia@fiot.ru

www.fiot.ru

**НЬЮ ТЕРРА**

Ответственный за выпуск  
Ю. Б. Бердникова

Редактор Е. Н. Курючина  
E-mail: TBL2015@yandex.ru  
Корректор Е. Г. Николаева  
Оригинал-макет, компьютерная вёрстка  
Е. В. Бекишев

Служба рекламы А. В. Кулагина  
E-mail: anna@fiot.ru  
Тел.: (495) 223 71 01

Формат 60 x 84/8. Бумага офсетная.  
Офсетная печать.  
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.  
Отпечатано в ООО «Типография  
ПАРАДИЗ»

Статьи принимаются по адресу:  
107564, Москва, Яузская аллея, 2,  
ФГБНУ «ЦНИИТ» РАМН

Главный редактор  
проф. **И. А. ВАСИЛЬЕВА**

Ответственный секретарь  
проф. **О. В. ЛОВАЧЕВА**  
телефон: (499) 785 91 76

Зав. редакцией  
**Е. В. ШИШЛО**  
телефон: (499) 748 30 26

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

Все права защищены. Ни одна часть этого изда-  
ния не может быть занесена в память компьютера  
либо воспроизведена любым способом без предва-  
рительного письменного разрешения издателя.

ISSN 2075-1230

**Официальный сайт журнала:**  
[www.tibl-journal.com](http://www.tibl-journal.com)