МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

МОФ

МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Туберкулёз
и социально значимые заболевания

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№4_2014

Научно-практический журнал

№ 4_2014

Туберкулёз и социально значимые заболевания

Номер свидетельства
ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

Адрес редакции:
МОО «Московское общество фтизиатров»
107014, г. Москва,
ул. Стромынка, д. 10

Главный редактор
Богородская Е.М.

Ответственный секретарь
Слогоцкая Л.В.

Зав. редакцией
Дудина А.Г.
Тел. +7 (916) 972 3776
E-mail: mostubjournal@mail.ru

Ответственные за выпуск
Борисов С.Е.

Оригинал-макет и компьютерная верстка –
ООО «Ин Тренд»

Служба рекламы и подписки
Тел. +7 (925) 183-46-48
E-mail: tubmagazine@gmail.com

Журнал предназначен для специалистов в области медицинской и фармацевтической деятельности.

Языки: русский, английский

Издатель – ООО «Ин Тренд»
Адрес: 105082, г. Москва,
ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 1

Отпечатано в типографии
ООО «Лига-Принт»
Тираж 3000 экз.

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

Все права защищены.
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера, либо воспроизведена любым способом, без предварительного письменного разрешения издателя.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – **Богородская Е.М.**, *д.м.н., директор ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист фтизиатр ДЗ г. Москвы*

Аксенова В.А. – *д.м.н., профессор, заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмнологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России*

Борисов С.Е. *(зам. главного редактора) – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Белевский А.С. – *д.м.н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный пульмонолог ДЗ г. Москвы*

Брюн Е.А. – *д.м.н., профессор, директор ГКУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист нарколог ДЗ г. Москвы, главный нарколог Минздрава России*

Зубань О.Н. – *д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Литвинов В.И. – *академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Мазус А.И. – *д.м.н., руководитель «Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом», главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава России, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции ДЗ г. Москвы*

Малышев Н.А. – *д.м.н., профессор, главный врач ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист по инфекционным болезням ДЗ г. Москвы*

Плавунов Н. Ф. – *д.м.н., профессор,* первый заместитель руководителя *ДЗ г. Москвы*

Потекаев Н.Н. – *д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист дерматовенеролог и косметолог ДЗ г. Москвы, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

Пучков К.Г. – *д.м.н., профессор, главный врач ГКУЗ «Детский туберкулезный санаторий №64 ДЗ г. Москвы»*

Севостьянова Т.А. – *кандидат мед.наук, зав. детским консультационно-диагностическим отделением ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра по педиатрии ДЗ г. Москвы*

Сельцовский П.П. – *д.м.н., профессор, зам. директора по научной и организационно-методической работе ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», зав. кафедрой фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»*

Слогоцкая Л.В. *(ответственный секретарь) – д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом, ученый секретарь ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Научные редакторы:
Борисов С.Е., Пучков К.Г.

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

3 Заболеваемость туберкулезом мигрирующего населения и лиц БОМЖ в городе Москве
Е.М. Богородская, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, Л.Н. Рыбка, В.А. Петров, М.В. Матвеева

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

18 Цитотоксичность и антимикобактериальное действие препарата «Хиксозид»
В.Я. Гергерт, О.А. Попова

32 Бактериостатическая активность препарата Спарфло® *in vitro* в отношении микобактерий туберкулеза, с различным спектром лекарственной устойчивости
С.Г. Сафонова, И.Р. Дорожкова, Г.Е. Фрейман, С.Л. Веденина, О.О. Кутырова, Е.М. Богородская

37 Препарат Глутоксим® в комплексном лечении туберкулеза легких
А.В. Карпов

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

43 Особенности современного гриппа
Н.А. Малышев, М.В. Базарова, Г.Н. Кареткина, Е.В. Кардонова, Е.И. Келли, М.А. Пашенин

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

52 Наркомания как фактор влияния на течение и исход туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц
Цыганков И.Л., Скворцова Е.С., Бородулин Б.Е., Вдовушкина Е.С., Бородулина Э.В.

В ПОМОЩЬ ФТИЗИАТРУ

56 Гематологические реакции при лечении больных туберкулезом
Д.А. Иванова

ОБЗОРЫ ЛИТЕР АТУРЫ

66 Латентная (скрытая) туберкулезная инфекция – закономерная фаза персистирования возбудителя в инфицированном организме
И.Р. Дорожкова

БЕСЕДА С МЭТРОМ

79 У нас в гостях – профессор И.Р. Дорожкова

ХРОНИКА–КОНФЕРЕНЦИИ

85 Круглый стол «Межрегиональное взаимодействие при выявлении, лечении и диспансерном наблюдении больных туберкулезом»

Редакционный совет:

Елькин А.В. – *д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»*

Кравченко А.Ф. – *д.м.н., профессор, директор ГБУ Научно-практический центр «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия)*

Малиев Б.М. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, главный фтизиатр Минздрава Республики Северная Осетия-Алания*

Малыхина Т.И. – *кандидат мед.наук, главный врач ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» г. Белгород*

Морозова Т.И. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Саратовский областной противотуберкулезный диспансер», зав. кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», главный внештатный фтизиатр Приволжского федерального округа*

Скорняков С.Н. – *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России»*

Шилова М.В. – *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»*

УДК 616-002.5:314.7:316.344.7[314.4+316.344-346]

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ МИГРИРУЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ И ЛИЦ БОМЖ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Е.М. Богородская, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, Л.Н. Рыбка, В.А. Петров, М.В. Матвеева
ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»

TUBERCULOSIS INCIDENCE IN THE MIGRANTS AND HOMELESS IN MOSCOW

E.M. Bogorodskaya, E.M. Belilovsky, S.E. Borisov, L.N. Rybka, V.A. Petrov, M.V. Matveeva

По данным полицевого регистра впервые выявленных больных туберкулезом проанализирована социально-демографическая и клиническая структура больных из числа мигрирующего населения и лиц БОМЖ, составивших в г. Москве в 2013 г. 39,7% впервые зарегистрированных больных и 46% умерших от туберкулеза. Установлено, что непостоянное население г. Москвы – весьма разнородная группа, среди которой 29,9% составляли граждане стран ближнего зарубежья, 5,5% – граждане стран дальнего зарубежья, 44,1% – лица, прибывшие из других субъектов РФ и 20,5% – лица БОМЖ (по данным 2013 г. – 1531 больной). Выявлены половые, возрастные и социальные особенности каждой группы, которые затрудняют выявление больных и контактировавших с ними, работу в очагах инфекции. Определены приоритеты противотуберкулезной работы с непостоянным населением г. Москвы.

Ключевые слова: *туберкулез, мигранты, лица БОМЖ*

Based on personal register of the new TB cases, a social, demographic and clinical analysis of the new TB-patients of non-residents was performed. On the contrary of the other subjects of Russian Federation, in Moscow non-residents significantly affect the TB-epidemiology and consist in 2013 39,7% of the new TB-cases and 46% of TB-related death. The 1531 new TB cases of non-residents (2013) consist of citizens of the former USSR countries (29,9%), citizens of the other countries (5,5%), residents of other Russian Federation regions (44,1%) and homeless (20,5%). Identified the features (gender, age-related, social), which complicate the new case detection and registration, contacts tracing and infection control. Priorities of the TB-control activities in Moscow non-resident population are definite.

Keywords: *tuberculosis, migrants, homeless*

Введение

Москва относится к субъектам Российской Федерации (РФ) с наиболее низкими показателями заболеваемости туберкулезом. В 2013 г. показатель территориальной заболеваемости туберкулезом (по форме № 8) в городе снизился по сравнению с предыдущим годом почти на 20% и достиг 32,0 случаев на 100 тыс. населения [4].

Одной из основных особенностей развития туберкулезного эпидемического процесса в г. Москве является значительное – гораздо большее, чем в любом другом городе России – влияние мигрирующего населения и лиц БОМЖ на основные эпидемиологические показатели [1, 3, 5]. Без учета этой группы жителей города, только для постоянного населения (по форме № 33), значение показателя заболеваемости туберкулезом составило в 2013 г. лишь 17,8 на 100 тыс. населения. В 2013 г. 39,7% впервые выявленных больных туберкулезом принадлежали к лицам БОМЖ, гражданам иных стран и жителям других субъектов РФ (рис. 1). Среди умерших от туберкулеза на долю этих групп жителей в 2013 г. в г. Москве пришлось почти 46%. При этом в среднем по России на долю впервые выявленных больных-лиц БОМЖ пришлось в 2013 г. только 2,3%, а на долю иностранцев – 2,7% [4].

Формально все эти группы выделены на основании отсутствия постоянной регистрации в г. Москве. Однако они существенно различаются между собой по степени включения в социально-экономическую жизнь мегаполиса, по демографическим характеристикам, по семейным и бытовым стереотипам поведения. Этим обусловлены различная степень их эпидемической опасности, а также приверженности к лечению и профилактическим противотуберкулезным мероприятиям.

Рис. 1. Структура впервые выявленных больных туберкулезом по статусу проживания в г. Москве (%), 2013 г.

Работа с мигрирующим населением и лицами БОМЖ осложняется тем, что среди данной группы жителей велика доля социально дезадаптированных лиц, часто не имеющих постоянного места пребывания или скрывающих его. Наличие большого числа заболевших из указанных групп во многих странах мира создает проблемы при выявлении, регистрации, лечении и организации противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции, равно как и при обеспечении адекватного по продолжительности лечения и наблюдения [2, 6, 7, 9-15].

Цель исследования

Изучить социально-демографическую и клиническую структуру впервые выявленных в г. Москве больных туберкулезом из числа мигрирующего населения и лиц БОМЖ, что необходимо для уточнения степени их эпидемической опасности и определения приоритетных противотуберкулезных мероприятий в городе.

Материалы и методы исследования

Использованы данные регистра впервые выявленных больных туберкулезом из мигрирующего населения и лиц БОМЖ, который ведут в г. Москве с 2006 г. на основе данных извещений по форме № 089/у-туб. В 2002-2006 гг. в РФ приняты законы и постановления[1], изменившие правила регистрации мигрирующего населения, что в значительной мере улучшило условия учета больных туберкулезом. Уже с 2007 г. в г. Москве отмечен резкий рост числа зарегистрированных заболевших из числа граждан иностранных государств [1, 2] (рис. 2). С 2008 г. правила регистрации мигрирующего населения в РФ практически не менялись, что обеспечило необходимое для эпидемиологических исследований качество данных по впервые выявленным больным туберкулезом из мигрирующего населения в г. Москве. В связи с этим, в настоящем исследовании использованы сведения за 2008-2013 гг., наиболее подробно проанализированы данные за 2012-2013 гг.

По большинству направлений исследования анализ данных о больных туберкулезом, выявленных посмертно, проведен отдельно, вследствие особенностей выявления данной группы больных и ограниченных возможностей получения необходимой социально-демографической и другой информации об умерших лицах.

Проведено сравнение рассчитанных для впервые выявленных больных туберкулезом из мигрирующего населения и лиц БОМЖ показателей с результатами, полученными из полицевого регистра впервые выявленных больных из постоянных жителей г. Москвы за 2012-2013 гг.

Для общей характеристики лиц, прибывших в г. Москву из других субъектов РФ, граждан стран дальнего и ближнего зарубежья (стран бывшего СССР) и лиц БОМЖ в работе используется термин «непостоянное население».

В рамках исследования обработана информация об адресах постоянной и временной регистрации впервые выявленных больных туберкулезом и адресах их реального проживания, которую собирают из филиалов МНПЦ борьбы с туберкулезом и туберкулезных больниц г. Москвы и анализируют в отделе эпидемиологического мониторинга туберкулеза и в отделе организации и контроля противотуберкулезных мероприятий МНПЦ борьбы с туберкулезом согласно распоряжению главного фтизиатра Департамента здравоохранения г. Москвы. В разработку адресных данных не включены больные, выявленные посмертно, а также лица, выявленные в стационарах общей лечебной сети и не получавшие затем лечения в туберкулезных учреждениях г. Москвы (поскольку сразу выехали по месту постоянной регистрации в иные субъекты РФ или в иные государства), в связи с чем установить место их проживания в городе было невозможно.

Проведен также анализ сведений о зарегистрировавших впервые выявленных больных туберкулезом учреждениях, которыми считали те, которые заполнили извещение № 089/у-туб. Факт оформления извещения чрезвычайно важен, т.к. вслед за этим происходит взятие больного на учет и назначение основного курса лечения, инициируются проведение эпидемиологического расследования и профилактическая работа в очагах.

Для показателей в виде долей, рассчитываемых для небольших групп, вычисляли 95% доверительные интервалы (ДИ). Достоверность различий определяли по порогу $p < 0,05$.

[1] Федеральный закон от 25.07.2002 г. № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации», Постановление Правительства Российской Федерации от 02.04.2003 г. № 188 и Федеральный закон № 189 ФЗ от 05.11.2006 г. «О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях».

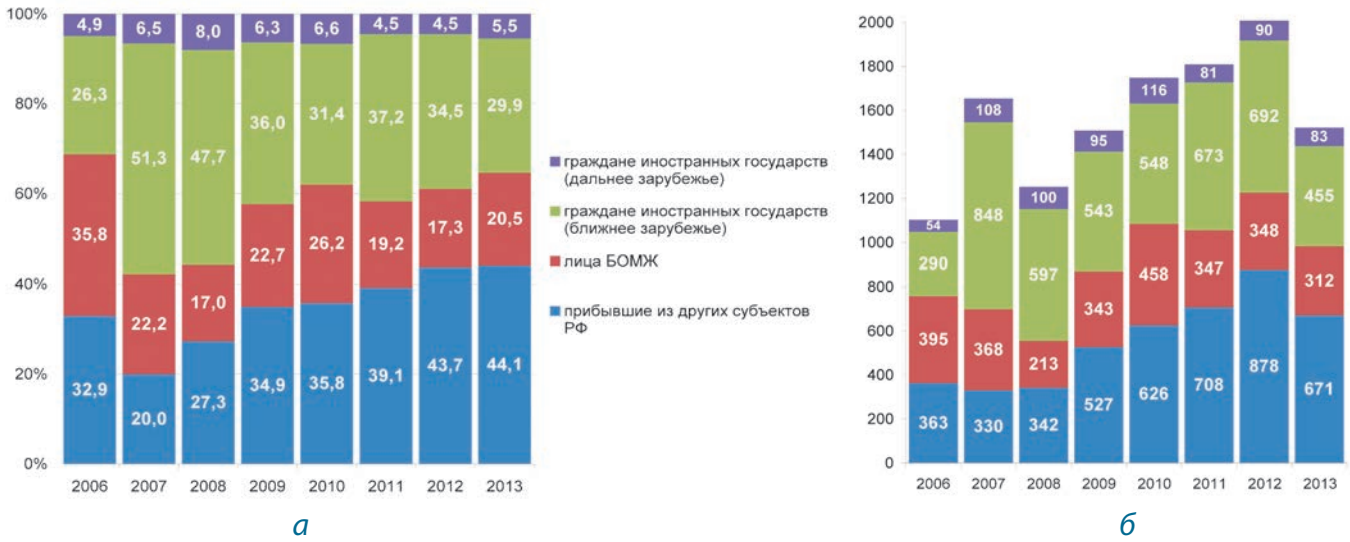


Рис. 2. Впервые выявленные больные туберкулезом из различных групп непостоянного населения, г. Москва, 2006-2013 гг.: а) доля (%), б) абсолютное число.

Результаты исследования и их обсуждение

Общий состав впервые выявленных в г. Москве больных туберкулезом из мигрирующего населения и лиц БОМЖ.

С 2008 по 2013 гг. среди впервые выявленных больных туберкулезом из мигрирующего населения и лиц БОМЖ наблюдали постоянное увеличение доли прибывших из других субъектов РФ (до 44,1%) и уменьшение доли больных, прибывших из стран ближнего зарубежья (до 29,9%) (рис. 2а). В 2013 г. из 1521 заболевшего туберкулезом непостоянного жителя города 29,9% составляли граждане стран ближнего зарубежья, 5,5% – граждане стран дальнего зарубежья, 44,1% – лица, прибывшие из других субъектов РФ и 20,5% – лица БОМЖ.

На фоне общего снижения числа впервые выявленных больных туберкулезом, в 2013 г. уменьшилось и абсолютное число заболевших из всех групп непостоянного населения города (рис. 2б). При этом в 2012-2013 гг. доли отдельных групп непостоянных жителей Москвы среди впервые выявленных больных достоверно не изменились (рис. 2а).

Демографическая структура впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянных жителей г. Москвы.

Половозрастная структура впервые выявленных больных туберкулезом является важным эпидемиологическим параметром, поскольку лежит в основе определения степени эпидемической опасности, которую представляют собой больные того или иного возраста и пола для окружающего населения. Например, молодые мужчины являются, как правило, более социально активными, а значит, более эпидемически опасными.

Доля мужчин среди впервые выявленных больных туберкулезом из мигрирующего населения и лиц БОМЖ достоверно выше, чем среди выявленных из постоянного населения, и составляет (без выявленных посмертно) 66,2% (2012-2013 гг.), т.е. впервые выявленных больных туберкулезом мужского пола в два раза больше, чем женского (табл. 1).

Среди граждан стран дальнего зарубежья и лиц БОМЖ это соотношение составило 2,5 и 4,9, соответственно, что также существенно выше показателя для постоянного населения (1,6, $p < 0,01$). У прибывших из других субъектов РФ и граждан ближнего зарубежья соотношение впервые выявленных больных мужского и женского пола достоверно не отличалось от такового у постоянного населения (соответственно, 1,6 и

Табл. 1. Половая структура впервые выявленных больных туберкулезом (без выявленных посмертно), г. Москва, 2012-2013 гг.

Показатели	Непостоянные жители:					Постоянные жители
	все группы	прибывшие из других субъектов РФ	иностранные граждане		лица БОМЖ	
			ближнее зарубежье	дальнее зарубежье		
Всего больных, абс.	3324	1499	1132	169	524	4621
Доля мужчин, %	66,2	61,1	64,3	71,6	83,0	62,0
Доля женщин, %	33,8	38,9	35,7	28,4	17,0	38,0
Соотношение мужчин и женщин	2,0	1,6	1,8	2,5	4,9	1,6
Достоверность различий	$p < 0,05$ к постоянным жителям	$p > 0,05$ к постоянным жителям	$p > 0,05$ к прибывшим из РФ	$p < 0,01$ к прибывшим из РФ	$p < 0,01$ к прибывшим из РФ	

Рис. 3. Доля (%) заболевших туберкулезом в различных возрастных группах для мигрирующего населения, лиц БОМЖ и постоянного населения, г. Москва, 2012-2013 гг.

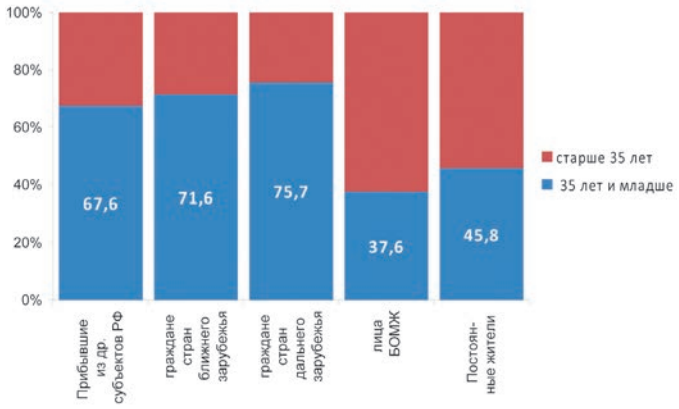


Рис. 4. Доля (%) впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения в возрасте 35 лет и младше, г. Москва, 2012-2013 гг.

1,8 против 1,6, $p > 0,05$). Это отражает особенности полового состава мигрантов – из дальнего зарубежья гораздо чаще прибывают одинокие мужчины, преимущественно молодого возраста, тогда как для стран ближнего зарубежья и иных субъектов РФ все более характерной становится «семейная» миграция в г. Москву.

Среди 205 больных с посмертно диагностированным туберкулезом из непостоянного населения города, мужчины составляли 80,5% (95%ДИ 74,4-85,7%).

Возрастные группы, к которым принадлежат наибольшие доли заболевших лиц, различаются в отдельных группах непостоянного населения (рис. 3). Среди граждан стран дальнего зарубежья в 2012-2013 гг. преобладали больные 21-25 лет (20,9%), среди граждан ближнего зарубежья и прибывших из субъектов РФ – 25-30 лет, а среди лиц БОМЖ – 31-35 лет (что совпадает с данными для постоянного населения).

Число заболевших в различных возрастных диапазонах, как для непостоянного населения в целом, так и для отдельных его групп, практически не менялось за последние шесть-семь лет. Для статистически наглядного сравнения этих групп использован интегральный параметр – доля лиц, заболевших в возрасте 35 лет и младше, зарегистрированных в 2012-2013 гг. (табл. 2 и рис. 4). Эта доля составила среди заболевших из прибывших из других субъектов РФ, из стран ближнего и стран дальнего зарубежья 67,6%, 71,6% и 75,7%, соответственно. Это достоверно больше, чем среди впервые выявленных больных туберкулезом из постоянного населения (45,8%, $p < 0,01$), что отражает миграцию в г. Москву преимущественно молодого населения. В то же время, доля заболевших лиц БОМЖ в возрасте 35 лет и младше (37,6%) была меньше ($p < 0,01$), чем среди постоянного населения. Это обусловлено преобладанием среди лиц БОМЖ граждан РФ среднего возраста, потерявших жилье и социальные связи.

Учреждения, где осуществляли выявление и регистрацию впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения г. Москвы.

Чаще всего больных туберкулезом из непостоянного населения города выявляли в общесоматических стационарах – 34,6% (табл. 3). В данных учреждениях выявлена наибольшая доля больных из числа прибывших из других субъектов РФ (35,1%), и, особенно, среди лиц БОМЖ (69,3%). Иностранных граждан, как из стран ближнего, так и дальнего зарубежья, чаще выявляли в противотуберкулезных учреждениях города – 33,4% и 43,8%, соответственно. Однако необходимо заме-

Табл. 2. Доля заболевших туберкулезом в возрасте младше и старше 35 лет (без выявленных посмертно), г. Москва, 2012-2013 гг.

Показатели	Непостоянные жители:					Постоянные жители
	все группы	прибывшие из других субъектов РФ	иностранные граждане		лица БОМЖ	
			ближнее зарубежье	дальнее зарубежье		
Общее число больных, абс.	3324	1499	1132	169	524	4621
Доля лиц в возрасте 35 лет и младше, %	64,6	67,6	71,6	75,7	37,6	45,8
Доля лиц в возрасте старше 35 лет, %	35,4	32,4	28,5	24,3	62,4	54,2
Достоверность различий с постоянным населением	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	
Достоверность различий с прибывшими из РФ			$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	

Табл. 3. Учреждения, где были выявлены больные туберкулезом из непостоянного населения, г. Москва, 2012-2013 гг.

Учреждения	Без выявленных посмертно										Выявленные посмертно	
	Мигрирующее население:								Лица БОМЖ			
	все группы		прибывшие из других субъектов РФ		иностранные граждане							
					ближнее зарубежье		дальнее зарубежье					
	абс.	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*
Поликлиника	694	19,7	432	28,8	203	17,9	36	21,3	23	4,4	0	0,0
Общесоматический стационар	1221	34,6	526	35,1	262	23,1	47	27,8	363	69,3	23	11,2
Противотуберкулезное учреждение	992	28,1	377	25,2	378	33,4	74	43,8	127	24,2	36	17,6
Прочие учреждения	622	17,6	164	10,9	289	25,5	12	7,1	11	2,1	146	71,2
Всего	**3529**	**100,0**	**1499**	**100,0**	**1132**	**100,0**	**169**	**100,0**	**524**	**100,0**	**205**	**100,0**

тить, что это может отражать не совсем правильную трактовку понятия «выявление туберкулеза» при заполнении соответствующих граф извещения № 89/у-туб, поскольку при заполнении формы происходит подмена понятия «выявление» на «факт регистрации».

Регистрация впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения происходит преимущественно в противотуберкулезных учреждениях города, т.е. в филиалах и структурных подразделениях МНПЦ борьбы с туберкулезом – 58,9% (рис. 5). Наибольшее число подобных пациентов в целом регистрируют в филиале МНПЦ борьбы с туберкулезом по Центральному административному округу (рис. 6), но больше всего заболевших среди прибывших из других субъектов РФ регистрируют в филиалах по Южному и по Северному административным округам г. Москвы (рис. 7).

В туберкулезных больницах Департамента здравоохранения г. Москвы (№ 3, № 6 и № 11) зарегистрировано 29,5% впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения – в основном это пациенты, поступившие по скорой помощи или переведенные из городских общесоматических стационаров. Наибольший вклад в регистрацию впервые выявленных больных из непостоянного населения вносит Туберкулезная больница № 11 – 17,1% (95%ДИ 15,9-18,4%).

В специализированных нетуберкулезных учреждениях города (в основном – в инфекционных и психиатрических больницах) регистрируют 11,3% впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения и, наконец, лишь 0,3% – в расположенных в г. Москве федеральных профильных научно-исследовательских институтах (Центральный НИИ туберкулеза РАМН и НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова).

Регионы и страны, откуда прибыли лица, зарегистрированные как впервые выявленные больные туберкулезом на территории г. Москвы.

Среди впервые выявленных в 2012-2013 гг. больных туберкулезом из числа лиц, *прибывших из других субъектов РФ*, представлены жители 76 из 83 субъектов РФ. Треть всех пациентов приехали в Москву из десяти субъектов: Республики Дагестан (175 чел.), Московской (74 чел.), Тульской (60 чел.), Владимирской

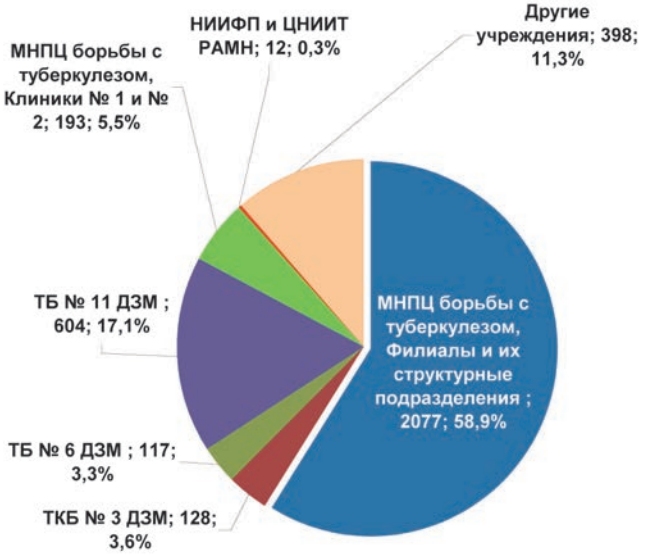


Рис. 5. Учреждения, где были зарегистрированы впервые выявленные больные туберкулезом из непостоянного населения (все группы, включая выявленных посмертно, n = 3529), г. Москва, 2012-2013 гг. В обозначениях указаны число и доля (%) больных.

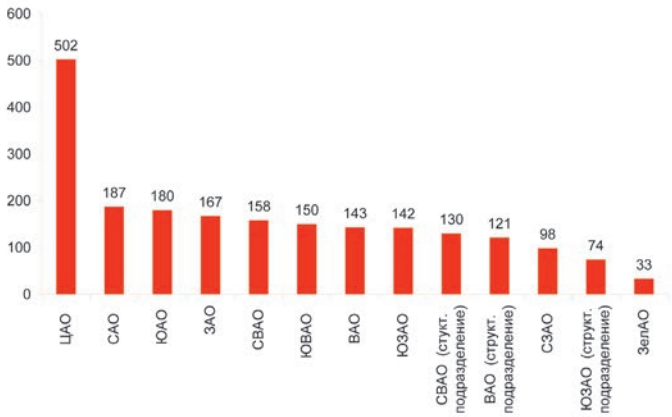


Рис. 6. Число зарегистрированных впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения в филиалах и структурных подразделениях МНПЦ борьбы с туберкулезом (все группы, включая выявленных посмертно, n = 3529), г. Москва, 2012-2013 гг.

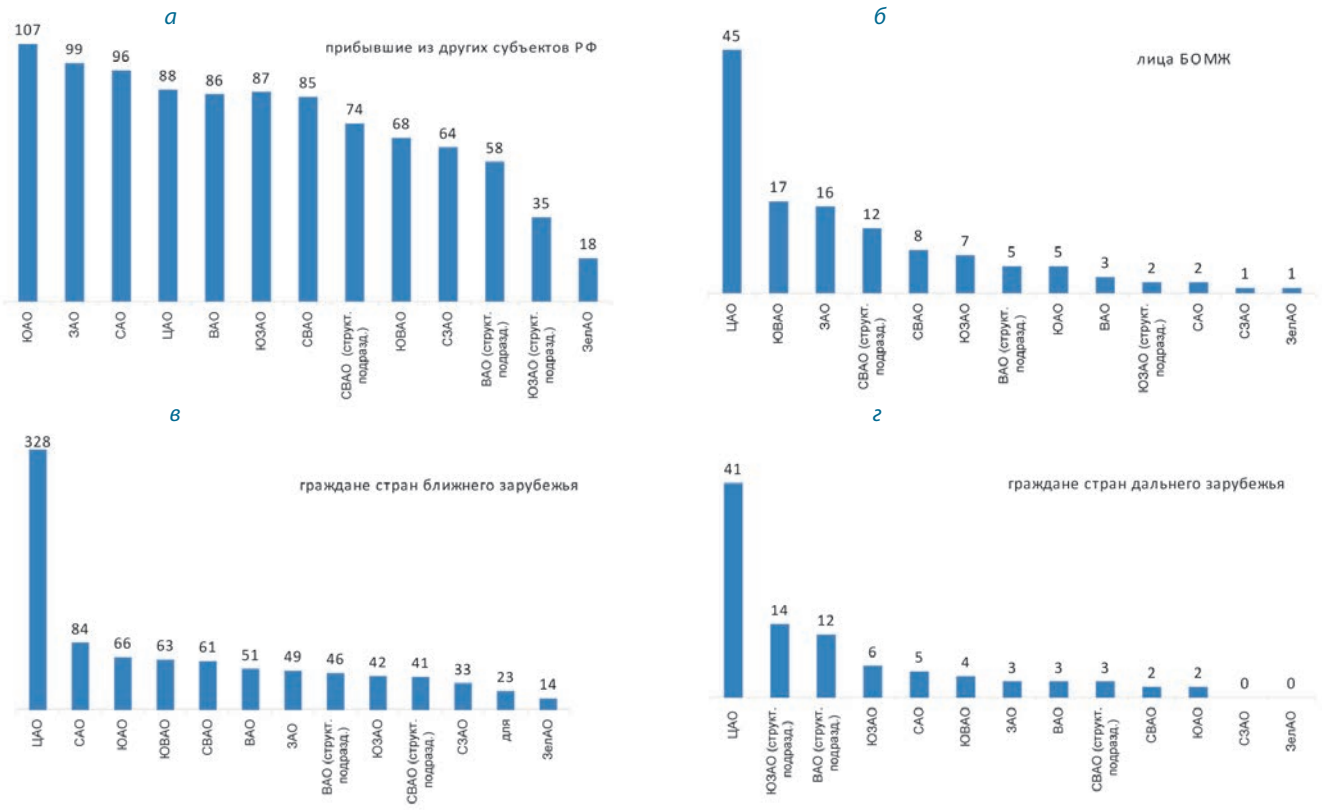


Рис. 7. Число зарегистрированных впервые выявленных больных туберкулезом из различных групп непостоянного населения в филиалах и структурных подразделениях МНПЦ борьбы с туберкулезом, (включая выявленных посмертно, n = 3529), г. Москва, 2012-2013 гг.

Табл. 4. Наличие информации о месте временной регистрации и месте фактического проживания впервые выявленных больных туберкулезом лиц БОМЖ, г. Москва, 2010-2012 гг.,

Впервые выявленные больные туберкулезом лица БОМЖ	Годы			Всего
	2010	2011	2012	
Всего зарегистрировано больных, абс.	283	246	235	764
в т.ч. есть место временной регистрации, абс.	22	15	5	42
%	7,8	6,1	2,1	5,5
в т.ч. не указано место проживания, абс.	239	209	195	643
%	84,5	85,0	83,0	84,2
Из них зарегистрированы в туберкулезных больницах, абс.	212	188	162	562
в т.ч. есть место временной регистрации, абс.	—	5	4	9
%	—	2,7	2,5	1,6
в т.ч.не указано место проживания, абс.	195	165	139	499
%	92,0	87,8	85,8	88,8
Зарегистрированы в филиалах и структурных подразделениях МНПЦ борьбы с туберкулезом, абс.	71	58	73	202
в т.ч. есть место временной регистрации, абс.	22	10	1	33
%	31,0	17,2	1,4	16,3
в т.ч. не указано место проживания, абс.	44	44	56	144
%	62,0	75,9	76,7	71,3

(56 чел.), Тверской (50 чел.), Саратовской (46 чел.), Оренбургской (46 чел.) и Ростовской (43 чел.) областей, а также из Республики Чечня (41 чел.) и Ставропольского края (37 чел.)

Доля больных туберкулезом, выявленных в г. Москве, составляет свыше 4% от всех зарегистрированных впервые выявленных больных (по форме № 8[1]) в следующих субъектах РФ: Республика Дагестан (8,3%), Республика Калмыкия (6,6%), Кабардино-Балкарская Республика (6,2%), Республика Северная Осетия-Алания (4,6%) и Республика Чечня (4,5%) (все это субъекты Северо-Кавказского и Южного федеральных окру-

[1] Годовая форма государственного статистического наблюдения «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», данные за 2012 г.

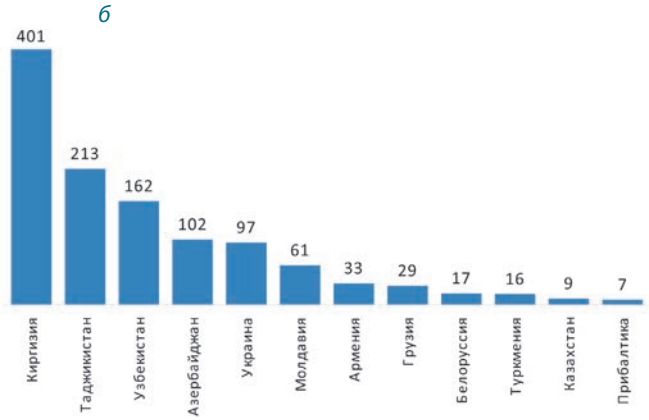


Рис. 8. Впервые выявленные больные туберкулезом из стран ближнего зарубежья (включая выявленных посмертно, n = 1147) по странам происхождения, г. Москва, 2012-2013 гг.: а) доля (%), б) абсолютное число.

гов) [4]. Таким образом, например, на 100 впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в Дагестане, в г. Москве регистрируется дополнительно восемь пациентов – жителей этой республики.

Согласно данным за 2012-2013 гг. (рис. 8), заболевшие туберкулезом *из стран ближнего зарубежья* являются в основном гражданами Кыргызстана (35%), Таджикистана (18,6%) и Узбекистана (14,1%). Исходя из сведений 2012 г. о регистрации впервые выявленных больных туберкулезом в этих странах, опубликованные ВОЗ [8], можно констатировать, что выявленные в г. Москве больные добавляют 3,5% к числу зарегистрированных больных в Кыргызстане и 1,8% – в Таджикистане.

Перечень *стран дальнего зарубежья*, из которых прибыли лица, зарегистрированные в г. Москве как впервые выявленные больные туберкулезом, стабилен в течение нескольких последних лет [1, 2] (рис. 9). Максимальная доля таких больных родом из Вьетнама – 44,6% (95%ДИ 37,1-52,2%), стран Африки

Рис. 9. Впервые выявленные больные туберкулезом из стран дальнего зарубежья (включая выявленных посмертно, n = 175) по странам происхождения, г. Москва, 2012-2013 гг. В обозначениях указаны число и доля (%) больных.

– 17,1% (95%ДИ 11,9-23,6%) и стран Юго-Восточной Азии, кроме Вьетнама – 15,4% (95%ДИ 10,4-21,6%).

Адреса пребывания и регистрации впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения г. Москвы.

В рамках системы мониторинга туберкулеза в г. Москве проводят регулярный анализ и сличение адресов постоянной и временной регистрации и адреса фактического проживания впервые выявленных больных из мигрирующего населения и лиц БОМЖ.

В 2010-2012 гг. лишь незначительное число впервые выявленных больных туберкулезом из *лиц БОМЖ* – 5,5% (табл. 4) имели временную регистрацию в связи с пребыванием в Центрах социальной адаптации «Люблино», «Марфино» и «Филимонки». К 2012 г. число впервые выявленных больных из лиц БОМЖ, пребывающих в социальных центрах, уменьшилось с 22 чел. или 7,8% (95%ДИ 4,9-11,5%) до пяти человек или 2,1% (95%ДИ 0,7-4,9%). При этом у 84,2% (95%ДИ 81,4-86,7%) заболевших лиц БОМЖ отсутствовала какая-либо информация о месте проживания, а среди пациентов, зарегистрированных в туберкулезных больницах, эта доля достигала почти 90% (88,8%), что может указывать на недостаточный сбор анамнеза врачами стационаров, особенно при поступлении больных по экстренным показаниям.

Почти у трети заболевших лиц из *мигрирующего населения* (прибывших из других субъектов РФ и граждан других стран) (табл. 5 и табл. 6), отсутствовала информация об адресе временной регистрации в г. Москве (30% в 2012 г.), что говорит о наличии впервые выявленных больных туберкулезом, проживающих в городе без должного оформления, либо о намеренном сокрытии больными этих данных. При этом у половины из них отсутствовала информация не только о временной регистрации, но и об адресе фактического проживания, что чрезвычайно затрудняло локализацию очага туберкулезной инфекции, образованного этими больными.

Табл. 5. Наличие временной регистрации и адреса фактического проживания у впервые выявленных больных туберкулезом из различных групп мигрирующего населения, г. Москва, 2010-2012 гг.

Годы		Впервые выявленные больные туберкулезом из мигрирующего населения				Не имеют временной регистрации в г. Москве							
		Всего				Имеют оба адреса				В т. ч. нет адреса места проживания			
		все группы	из них:			все группы	из них:			все группы	из них:		
			РФ	*БЗ*	*ДЗ*		*РФ*	*БЗ*	*ДЗ*		*РФ*	*БЗ*	*ДЗ*
2010	**абс.**	1155	547	499	109	344	171	151	22	197	104	78	15
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	29,8	31,3	30,3	20,2	17,1	19,0	15,6	13,8
2011	**абс.**	1384	645	658	81	497	262	207	28	251	123	106	22
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	35,9	40,6	31,5	34,6	18,1	19,1	16,1	27,2
2012	**абс.**	1574	806	681	87	472	303	141	28	236	170	47	19
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	30,0	37,6	20,7	32,2	15,0	21,1	6,9	21,8

Примечание: РФ -прибывшие из других субъектов РФ
БЗ - граждане ближнего зарубежья
ДЗ - граждане дальнего зарубежья

Табл. 6. Наличие адреса временной регистрации и его совпадение с адресом фактического проживания у впервые выявленных больных туберкулезом из различных групп мигрирующего населения, г. Москва, 2010-2012 гг.

Годы		Впервые выявленные больные туберкулезом из мигрирующего населения				Имеют временную регистрацию и сведения об адресе проживания в г. Москве							
		мигрирующего населения				Имеют оба адреса				В т. ч. поживают не по адресу временной регистрации			
		все группы	из них:			все группы	из них:			все группы	из них:		
			РФ	*БЗ*	*ДЗ*		*РФ*	*БЗ*	*ДЗ*		*РФ*	*БЗ*	*ДЗ*
2010	**абс.**	1155	547	499	109	811	376	348	87	145	72	62	11
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	70,2	68,7	69,7	79,8	12,6	13,2	12,4	10,1
2011	**абс.**	1384	645	658	81	887	383	451	53	228	80	139	9
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	64,1	59,4	68,5	65,4	16,5	12,4	21,1	11,1
2012	**абс.**	1574	806	681	87	1102	503	540	59	274	68	196	10
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	70,0	62,4	79,3	67,8	17,4	8,4	28,8	10,5

Примечание: РФ -прибывшие из других субъектов РФ
БЗ - граждане ближнего зарубежья
ДЗ - граждане дальнего зарубежья

Особенно велика доля не имеющих адреса временной регистрации среди впервые выявленных больных туберкулезом из мигрирующего населения, зарегистрированных в туберкулезных больницах (65,0% в 2012 г.) При этом у 46,0% (95%ДИ 41,9-51,3%) из них не имелось сведений и об адресе фактического проживания (был только адрес постоянной регистрации за пределами г. Москвы). Среди зарегистрированных в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом доля не имевших адресов временной регистрации и/или сведений о месте жительства в г. Москве, составила только 15,9% (95%ДИ 13,8-18,2%) и 2,3% (95%ДИ 1,5-3,4%), соответственно.

Приведенные данные свидетельствуют об установившемся в г. Москве порядке выявления и регистрации впервые выявленных больных туберкулезом среди мигрантов. Наиболее социально адаптированные и имеющие место работы лица по большей части регистрируются филиалами и структурными подразделениями МНПЦ борьбы с туберкулезом. Среди больных из мигрирующего населения (без лиц БОМЖ), зарегистрированных в ПТД, 69,7% выявлено при профилактических осмотрах, в т.ч. при обследовании с целью получения вида на жительство или разрешения на работу. Среди зарегистрированных в туберкулезных больницах выявленных активно было только 19,2%. Это связано с тем, что значительная доля больных поступает туда по скорой помощи, что коррелирует с диагностируемыми у них запущенными формами заболевания.

При сравнении сведений о впервые выявленных больных туберкулезом из отдельных групп мигрирующего населения (табл. 5) можно отметить значительную долю лиц, не имевших адреса временной регистрации в г. Москве, среди больных, прибывших *из других субъектов РФ* (в 2012 г. – 37,6%, 95%ДИ 34,2-41,0%). Это можно объяснить тем, что основной целью их приезда в г. Москву является получение работы или получе-

ние медицинской помощи, а оформлением регистрации они зачастую пренебрегают, что также затрудняет локализацию созданных ими очагов туберкулезной инфекции и последующую работу в этих очагах, в т.ч. и с постоянным населением города.

У 70,0% впервые выявленных больных туберкулезом из мигрирующего населения в 2012 г. имелась информация обо всех трех адресах: постоянной регистрации вне Москвы, временной регистрации и места жительства в г. Москве (табл. 6). Среди больных из мигрирующего населения, зарегистрированных в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом, их доля была еще выше – 84,1%. Однако следует указать, что среди впервые выявленных больных, имевших временную регистрацию, в четверти случаев (24,9% в 2012 г. – 274 из 1102 чел.) ее адрес не совпадал с местом реального проживания (рис. 10), причем эта доля среди больных из числа граждан государств ближнего зарубежья доходила до 36,3%.

Обстоятельства выявления впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения г. Москвы.

Посмертно из числа непостоянного населения г. Москвы в 2012-2013 гг. было выявлено 205 (5,8%, 95%ДИ 5,1-6,6%) больных туберкулезом.

Среди остальных впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения города в 2012-2013 гг. в ходе *профилактических осмотров* выявлено чуть больше половины пациентов – 51%, а 49% – при *обращении за медицинской помощью*. Однако соотношение этих путей выявления сильно различается в разных группах непостоянного населения. Среди лиц БОМЖ и граждан государств дальнего зарубежья лишь треть была выявлена активно (31,3% и 34,3%, соответственно), тогда как среди прибывших из других субъектов РФ и ближнего зарубежья доля выявленных активно достоверно выше – 48,2% и 66,3%, соответственно.

Среди всего непостоянного населения города (включая лица БОМЖ), доля выявленных активно среди лиц, зарегистрированных в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом, была значительно выше, чем у тех, кто был зарегистрирован в туберкулезных стационарах – 69,0% и 20,8%, соответственно.

Социально-профессиональный состав впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения г. Москвы

Среди 205 лиц, выявленных посмертно в 2012-2013 гг. из непостоянного населения города, наибольшую часть составляли неработающие (48,8%), пенсионерами были 13,2% и 1 чел. являлся студентом (0,5%). У 37,6% скончавшихся информация о социально-профессиональном статусе отсутствовала.

В целом в 2012-2013 гг. (табл. 7) доля неработающих среди мигрирующего населения и лиц БОМЖ (без учета выявленных посмертно) составила 64,2% (95%ДИ 62,5-65,8%), а работающих – 20,8% (95%ДИ 19,5-22,2%). Это достоверно больше доли неработающих среди впервые выявленных больных туберкулезом из постоянного населения, равной в те же годы 43,5% (95%ДИ 42,0-44,9%, $p < 0,01$). Социально-профессиональная структура впервые выявленных больных туберкулезом из различных групп непостоянного населения сильно различается, причем за период наблюдения с 2007 г. эта структура в каждой из групп достаточно стабильна.

Доля неработающих среди впервые выявленных больных туберкулезом, прибывших из других субъектов РФ, составляла 52-53%, среди выявленных из лиц БОМЖ – стабильно 94%, из граждан стран дальнего зарубежья – в пределах от 55 до 65%.

Рис.10. Наличие информации о временной регистрации и ее совпадение с адресом места проживания у впервые выявленных больных туберкулезом из мигрирующего населения (n = 1574), г. Москва, 2012 г.

Табл. 7. Социально-профессиональный состав впервые выявленных больных туберкулезом, г. Москва, 2012-2013 гг.

Показатели		Непостоянные жители:					Постоянные жители
		все группы	прибывшие из других субъектов РФ	иностранные граждане		лица БОМЖ	
				ближнее зарубежье	дальнее зарубежье		
Рабочие	абс.	520	306	199	9	6	382
	%	15,6	20,4	17,6	5,3	1,1	8,2
Офисные работники	абс.	173	153	14	6	—	793
	%	5,2	10,2	1,2	3,6	—	17,2
Другие работающие	абс.	—	—	—	—	—	127
	%	—	—	—	—	—	2,8
Школьники и учащиеся средних спец. учебных заведений	абс.	183	77	99	6	2	264
	%	5,5	5,1	8,7	3,6	0,4	5,7
Студенты	абс.	93	39	11	42	—	77
	%	2,8	2,6	1,0	24,9	—	1,7
Дошкольники	абс.	113	67	43	1	2	158
	%	3,4	4,5	3,8	0,6	0,4	3,4
Пенсионеры	абс.	82	39	18	1	24	545
	%	2,5	2,6	1,6	0,6	4,6	11,8
Инвалиды	абс.	27	25	1	—	1	247
	%	0,8	1,7	0,1	—	0,2	5,4
Неработающие	абс.	2133	793	747	104	489	2008
	%	64,2	52,9*	66,0*	61,5*	93,3*	45,5
Нет данных	абс.	—	—	—	—	—	21
	%	—	—	—	—	—	0,5
Всего	абс.	3324	1499	1132	169	524	4621
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100

* Достоверно превышают данные по постоянному населению, $p < 0,01$

Среди впервые выявленных больных туберкулезом граждан стран ближнего зарубежья доля неработающих постоянно снижалась: в 2006-2007 гг. работающих лиц было 8,4% (95%ДИ 6,9-10,2%), а в 2012-2013 гг. их стало уже 18,8% (95%ДИ 16,6-21,2%). Ежегодное статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение среди заболевших доли работающих отражает рост трудовой миграции из стран СНГ. Следует подчеркнуть, что увеличение числа работающих среди впервые выявленных больных из мигрирующего населения приводит к возникновению все большего числа производственных очагов инфекции, выявление и работа с которыми является особой проблемой. В то же время, наличие у впервые выявленных больных постоянной работы позволяет охватить данную группу мигрантов регулярными обследованиями на туберкулез.

О том, что миграция граждан из стран ближнего зарубежья приобретает все более долгосрочный и «семейный» характер свидетельствует то, что среди впервые выявленных больных туберкулезом из этой группы существенно выросла доля детей и подростков: с 4,9% в 2006-2007 гг. до 12,5% в 2012-2013 гг. ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в 2012-2013 гг. 389 (11,7%) впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения города оказались дошкольниками, школьниками и студентами. При этом около трех четвертей из 113 дошкольников (76,1%, 95%ДИ 67,2-83,6%) не посещали детские дошкольные учреждения. Это свидетельствует о том, что семьи мигрантов в значительной степени находятся вне поля зрения социальных служб и организаций здравоохранения г. Москвы.

Заметим также, что среди впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения, зарегистрированных туберкулезными больницами, доля неработающих достоверно выше (73,9%), чем среди зарегистрированных в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом (52,2%, $p < 0,01$).

Структура туберкулеза, выявленного у непостоянных жителей г. Москвы.

У впервые выявленных больных из непостоянного населения чаще выявляли туберкулез легких (в 2012-2013 гг. – 85,2%), а доля внелегочного ТБ[1] составила только 2,7% (89 чел.), что достоверно ниже, чем у постоянного населения (5,9%, $p < 0,01$). Из туберкулеза внелегочных локализаций наибольшую долю составили туберкулез ЦНС и мозговых оболочек (32 чел. – 36,0% внелегочных поражений), туберкулез периферических

[1] Имеется в виду российское определение, т.е. «внереспираторный» туберкулез.

Табл. 8. Клиническая структура впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, г. Москва, 2012-2013 гг.

Группы населения	Клинические формы туберкулеза															
	инфильтративный		диссеминированный		фиброзно-кавернозный		казеозная пневмония		милиарный		ограниченные формы#		прочие		всего	
	абс.	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*	*абс.*	*%*
Прибывшие из субъектов РФ	655	45,2	252	17,4	36	2,5**	14	1,0	6	0,4	465	32,1	22	1,5	1450	100,0
Лица БОМЖ	210	41,1	166	32,5**	29	5,7**	6	1,2	—	—	99	19,4	1	0,2	511	100,0
Граждане стран ближнего зарубежья	453	40,7	153	13,8*	21	1,9**	7	0,6	4	0,4	445	40,0	29	2,6	1112	100,0
Граждане стран дальнего зарубежья	75	46,3	26	16,0	2	1,2**	2	1,2	3	1,9	51	31,5	3	1,9	162	100,0
Всего (без выявленных посмертно)	1393	43,1	597	18,5*	88	2,7**	29	0,9	13	0,4	1060	32,8	55	1,7	3235	100,0
Выявленные посмертно	17	8,8**	75	38,7**	65	33,5**	6	3,1**	26	13,4**	1	0,5**	4	2,1	194	100,0
Постоянное население (без выявленных посмертно)	1803	41,5	800	18,4	14	0,3	41	0,9	20	0,5	1552	35,7	118	2,7	4348	100,0

Здесь в ограниченные формы включены очаговый туберкулез легких, экссудативный плеврит, туберкулемы, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

* $p < 0,05$ к постоянному населению

** $p < 0,01$ к постоянному населению

лимфоузлов (22 чел. – 24,7%) и туберкулез костей и суставов (18 чел. – 20,2%), на все остальные формы внелегочного туберкулеза пришлось только 19,1% случаев (17 чел.)

У лиц из непостоянного населения города, заболевших туберкулезом органов дыхания, преобладали инфильтративный (43,1%) и диссеминированный (18,4%) туберкулез легких (табл. 8), доля которых достоверно не отличалась от ее значения у заболевших лиц из постоянного населения (41,5% и 18,4%, соответственно). Доля фиброзно-кавернозного туберкулеза у заболевших из непостоянного населения (2,7%) была достоверно выше, чем у постоянного населения (0,3%, $p < 0,01$). Особенно высока доля диссеминированного и фиброзно-кавернозного туберкулеза у лиц БОМЖ – 32,5% и 5,7%, соответственно.

Среди выявленных посмертно больных (у которых имелась информация о форме туберкулеза) предсказуемо отмечены самые высокие доли диссеминированного (38,7%) и фиброзно-кавернозного туберкулеза (33,5%).

Естественно, что среди зарегистрированных в больницах, в сравнении с регистрируемыми в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом, в два раза больше доля диссеминированного туберкулеза (28,7% против 12,2%), в пять раз больше доля фиброзно-кавернозного туберкулеза (5,8% против 1,1%), в три раза больше доля туберкулезного плеврита (7,2% против 2,4%), в четыре-пять раз выше доля казеозной пневмонии и милиарного туберкулеза (все различия достоверны при $p < 0,01$). Напротив, среди впервые выявленных больных, зарегистрированных в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом, доля больные очаговым туберкулезом была почти в 10 раз больше (23,2% против 2,9% у зарегистрированных в туберкулезных больницах).

Однако, несмотря на более тяжелую структуру туберкулеза, бактериовыделение на момент регистрации у впервые выявленных больных из непостоянного населения в 2012-2013 гг. отмечено в 38,3%, что в 1,4 раза (95%ДИ 1,3-1,5) реже, чем у больных из постоянного населения (46,4%, без учета выявленных посмертно). Это обусловлено, в первую очередь, редким микробиологическим подтверждением диагноза туберкулеза у граждан стран ближнего зарубежья (27,4%), поскольку во всех остальных группах больных из непостоянного населения города этот показатель достоверно не отличался от данных для постоянного населения (например, у лиц БОМЖ – 43,8%).

В то же время, по данным за 2012-2013 гг., у впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения деструктивные изменения в легочной ткани выявляли чаще, чем у заболевших из числа постоянного населения (37,0% и 34,5%, соответственно). При этом доля больных с распадом легочной ткани во всех группах непостоянного населения, за исключением граждан стран ближнего зарубежья, была существенно выше, чем у больных из постоянного населения и составила 40-42%. Среди заболевших туберкулезом граждан стран ближнего зарубежья только 30,6% имели полость распада.

У впервые выявленных больных туберкулезом, прибывших из субъектов РФ и из стран дальнего зарубежья и лиц БОМЖ, при наличии деструкцией легочной ткани отмечена достаточно высокая частота бактериологического подтверждения диагноза туберкулеза: соответственно, 74,5% (95%ДИ 70,5-78,2%), 77,3% (95%ДИ 70,6-83,0%) и 77,2% (95%ДИ 64,2-87,3%)[1], но у больных из стран ближнего зарубежья эта доля составила только 60,4% (95%ДИ 54,6-66,1)[2].

Приведенные факты могут говорить о необходимости планирования мероприятий по дополнительному контролю установления диагноза у лиц с подозрением на туберкулез из числа граждан стран ближнего зарубежья. Заметим, что за два последних года (2012-2013 гг.) у 723 из 1114 (65%) впервые выявленных больных туберкулезом из стран ближнего зарубежья диагноз не был подтвержден ни лабораторно, ни наличием деструкции легочной ткани.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий у непостоянного населения г. Москвы.

В г. Москве проводят раздельный мониторинг выявления и лечения туберкулеза с использованием форм когортного анализа [2] среди постоянного населения, лиц БОМЖ и мигрирующего населения. Это позволяет получать не только информацию об эффективности лечения больных, но и проводить оценку распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий среди впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза.

В 2013 г. доля туберкулеза с МЛУ возбудителя среди впервые выявленных больных туберкулезом легких из лиц БОМЖ (17,8%, 95%ДИ 8,0-32,1%) и мигрирующего населения (18,6%, 95%ДИ 14,3-23,5%) несколько выше, чем среди больных из постоянного населения (12,5%, 95%ДИ 10,2-15,0%). Эти различия становятся достоверными ($p < 0,05$) при анализе данных за последние четыре года (2010-2013 гг.), когда доля туберкулеза с МЛУ микобактерий среди впервые выявленных больных туберкулезом легких из мигрирующего населения составила 16,2% (95%ДИ 14,3-18,2%), из лиц БОМЖ 20,4% (95%ДИ 15,2-26,3%), а из постоянного населения – 12,3% (95%ДИ 11,2-13,4%).

Табл. 9. Распространение ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных больных туберкулезом, г. Москва 2012-2013 гг.

Группа больных	Больные с коинфекцией ВИЧ/туберкулез	
	абс.	*доля больных, %*
Прибывшие из других субъектов РФ	163	10,8*
Лица БОМЖ	89	17,0
Граждане стран ближнего зарубежья	40	3,5*
Граждане стран дальнего зарубежья	5	3,0*
Всего (без выявленных посмертно)	297	8,9*
Постоянное население (без выявленных посмертно)	791	17,1

* Достоверные отличия от постоянного населения, $p < 0,01$

Сочетанная инфекция ВИЧ/ТБ у непостоянного населения г. Москвы.

По данным за 2012-2013 гг., полученным из регистра больных туберкулезом г. Москвы, вероятность коинфекции ВИЧ среди впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения в целом (8,9%) в 1,8 раза (95%ДИ 1,6-2,2) меньше, чем среди заболевших туберкулезом из постоянного населения (17,1%). При этом следует указать на высокую долю сочетанной инфекции среди лиц БОМЖ (17,0%) и прибывших из других субъектов страны (10,9%) и незначительную долю – для иностранцев (табл. 9). Последнее, очевидно, связано с тем, что последняя группа мигрирующего населения проходит обследование на наличие ВИЧ-инфекции еще до оформления временной регистрации на территории России, что создает барьер на пути появления больных ВИЧ-инфекцией иностранцев в стране.

Заключение

Существенное влияние мигрирующего населения и лиц БОМЖ на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в крупных городах РФ, как и во многих крупных городах мира – факт, достаточно часто упоминаемый и используемый в отчетных документах и публикациях [1, 2, 3, 10, 14]. Общепризнана и сложность реализации системы противотуберкулезных мероприятий среди мигрирующего населения и лиц БОМЖ по сравнению с работой среди постоянного населения [3, 9, 11, 15]. Однако выработка адекватных подходов к противотуберкулезной работе среди непостоянного населения мегаполиса затруднена вследствие недостатка сведений о различных группах, объединяемых этим понятием. Наличие в г. Москве специальной системы мониторинга впервые выявленных

[1] Экспертное значение уровня данного показателя составляет 75-80%, в то же время, в Российской Федерации в целом этот показатель уже несколько лет не превышает 60% [4, 6, 7].

[2] Достоверно ниже значений для любой из других групп больных из непостоянного населения $p < 0,05$.

больных туберкулезом из мигрирующего населения и лиц БОМЖ, основанной на полицевом регистре, позволило провести достаточно детальный анализ их социально-демографической и клинической структуры

Установлено, что группа больных туберкулезом, выявленных из непостоянного населения г. Москвы весьма неоднородна и необходимо проведение особых мероприятий по борьбе с распространением туберкулеза среди лиц БОМЖ, среди граждан, прибывших из других субъектов РФ, и среди граждан стран ближнего и дальнего зарубежья.

Так, например, среди впервые выявленных больных туберкулезом, прибывших из других субъектов РФ и стран ближнего зарубежья, около 70% – лица моложе 35 лет (среди заболевших из постоянного населения – только 45,8%). Это обусловливает их более высокую социальную активность и эпидемическую опасность для всего населения столицы в случае несвоевременного выявления и неполноценного лечения.

Работа по выявлению очагов туберкулезной инфекции осложняется тем, что почти у 90% лиц БОМЖ отсутствует информация о месте проживания, а почти треть больных из мигрирующего населения не имеет адреса временной регистрациии. Даже если имеется информация обо всех трех адресах заболевшего – постоянной регистрации, временной регистрации и места фактического проживания, то почти у четверти таких лиц последние два адреса не совпадают, причем и количество, и доля таких случаев выросли за последние три года. Это обусловливает необходимость выявления всей цепочки очагов инфекции, создаваемой больными из непостоянного населения, и проведения в них соответствующих противоэпидемических мероприятий, что увеличивает трудовые и материальные затраты.

Около 60-70% впервые выявленных больных туберкулезом из непостоянного населения не работают, т.е. либо относятся к социально дезадаптированным лицам, либо заняты на временной работе или работают нелегально и скрывают место работы. Это также осложняет процесс работы в возникающих очагах туберкулезной инфекции и требует особых мер социального и психологического характера по привлечению больных к проведению адекватной по длительности противотуберкулезной терапии.

В то же время, среди больных из граждан стран ближнего зарубежья в последние годы растет доля работающих, достигшая в 2013 г. почти 20%, что отражает рост трудовой миграции из этих стран в РФ. Это явление приводит к росту числа производственных очагов туберкулезной инфекции.

Каждый девятый впервые выявленный больной туберкулезом из непостоянного населения (11,7%) является дошкольником, школьником или студентом, что определяет необходимость проведения соответствующих противоэпидемических мероприятий в местах пребывания детей, подростков и учащихся различных учебных заведений.

Наличие значительного числа больных туберкулезом из непостоянного населения создает весомые проблемы и в процессе лечения. Подробное изучение этого вопроса выходит за рамки задач данного исследования, но, по данным когорты 2011 г. [6], эффективность лечения больных и из мигрирующего населения (42,8%), и из лиц БОМЖ (38,1%) была значительно ниже данного показателя для постоянного населения (66,5%). Кроме того, значительное число пациентов из непостоянного населения в этой когорте имело исход «выбыл» – 41,0-43,0% (при 6,0% у постоянного населения). Очевидно, что значительная часть «выбывших» продолжает проживать в г. Москве, составляя постоянно действующий фактор риска распространения туберкулеза среди всех групп населения столицы

Кроме того, в исследовании было еще раз показано, что противотуберкулезные учреждения Департамента здравоохранения г. Москвы принимают на себя значительную часть работы по выявлению и лечению больных туберкулезом из числа граждан других субъектов РФ и стран ближнего зарубежья. Во многих случаях число больных, выявленных в г. Москве, добавило бы свыше 3,5-4% к показателю заболеваемости того или иного субъекта РФ (например, Республики Дагестан – 8,3%) или другой страны (например, Кыргызской Республики – 3,5%).

Все эти факты еще раз подчеркивают, что контроль туберкулеза среди мигрирующего населения и лиц БОМЖ, проживающих в г. Москве, становится одной из приоритетных задач противотуберкулезной службы столицы.

Основными задачами, стоящими перед противотуберкулезными учреждениями Департамента здравоохранения г. Москвы в работе с различными группами непостоянного населения, являются:

– расширение межведомственного взаимодействия с органами УВД, УФМС, Роспотребнадзора, Департаментом социальной защиты населения г. Москвы, органами опеки и попечительства и иными заинтересованными сторонами, в том числе общественными и религиозными организациями;

– обеспечение обмена информацией о больных с рентгенологическими изменениями в легких, подозрительными на туберкулез, между коммерческими медицинскими организациями и филиалами МНПЦ борьбы с туберкулезом, формирование актуальных баз данных на выявленных больных туберкулезом;

– совершенствование профилактических обследований на туберкулез всех групп непостоянного населения, обследование лиц БОМЖ в местах их концентрации;

– повторное освидетельствование на туберкулез иностранных граждан (каждые шесть месяцев в течение первых двух лет пребывания на территории г. Москвы) для подтверждения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации;

– применение для раннего выявления туберкулеза и подтверждения диагноза новейших диагностических технологий;

– максимальное выявление очагов туберкулезной инфекции, включая мигрирующие, с постоянным мониторингом своевременной и многокомпонентной работы в них; обязательная госпитализация (изоляция) больных туберкулезом из групп социального риска;

– обеспечение доступной и качественной противотуберкулезной помощи различным группам непостоянного населения г. Москвы, включая расширение объемов амбулаторной и стационар-замещающих видов помощи, создание кабинетов противотуберкулезной помощи лицам БОМЖ;

– расширение участия психиатров, психиатров-наркологов, психологов, социальных работников и юристов для решения проблем приверженности больных туберкулезом к лечению;

– санитарное просвещение в отношении туберкулеза с ориентацией на социально дезадаптированные слои и мигрантов, с привлечением представителей религиозных конфессий и национальных диаспор;

– продолжение практики предоставления в Управление Роспотребнадзора по г. Москве материалов о нежелательности пребывания на всех выявленных больных туберкулезом иностранных граждан в установленные сроки.

Литература

1. *Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н. и др. Туберкулез в городе Москве (2011 г.) Аналитический обзор. – М.: МНПЦБТ, 2012. – 249 с.*
2. *Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2012 г. / под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 164 с.*
3. *Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Социальные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулезу. – М.: МНПЦБТ, 2004. – 142 с.*
4. *Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2013 году: [Электронный ресурс] // ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России», М., 2014. URL:http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/Tb_rf_2013 (Дата обращения 23.03.2014).*
5. *Сон И.М., Литвинов В.И., Стародубов В.И., Сельцовский П.П. Эпидемиология туберкулеза (по материалам анализа ситуации в городе Москве за 1960-2001 годы). – М.: МНПЦБТ, 2003. – 286 с.*
6. *Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор основных показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 276 с.*
7. *Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с. (http://www.mednet.ru/images/stories/files/ CMT/tbreview2011.pdf). (Дата обращения 23.03.2014).*
8. *Global tuberculosis report 2013. – WHO (WHO/HTM/TB/ 2013.11). – 289 p.*
9. *van Hest N.A., Aldridge R.W., de Vries G. et al. Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: a consensus statement // Euro Surveill. – 2014. – Vol. 19. – N. 9. – pii: 20728.*
10. *Kamper-Jørgensen Z., Andersen A.B., Kok-Jensen A. Migrant tuberculosis: the extent of transmission in a low burden country // BMC Infect. Dis. – 2012. – Vol. 12. – 60.*
11. *Klinkenberg E. , Manissero D., Semenza J.C., Verver S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – N. 5. – P. 1180-1189.*
12. *Kruijshaar M., Abubakar I., Stagg H. et al. Migration and tuberculosis in the UK: targeting screening for latent infection to those at greatest risk of disease // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – N. 12. – P. 1172-11744.*
13. *Mulder C., Klinkenberg E., Manissero D. Effectiveness of tuberculosis contact tracing among migrants and the foreign-born population // Euro Surveill. – 2009. –Vol. 14. – N. 11. pii: 19153.*
14. *Sandgren A., Schepisi M.S., Sotgiu G. et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: a systematic review // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43. – N. 4. – P. 1159-1171.*
15. *Wang W., Jiang Q., Abdullah A.-S.M., Xu B. Barriers in accessing to tuberculosis care among non-residents in Shanghai: a descriptive study of delays in diagnosis // Eur. J. Publ. Health. – 2007. – Vol. 17. – N. 5. – P. 419–423.*

Сведения об авторах

Богородская Елена Михайловна *– директор ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-00-05
Факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: mnpcbdir2012@yandex.ru

Белиловский Евгений Михайлович *– заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (915) 190-90-10
Факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: belilo5@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич *– заместитель директора по научно-клинической работе ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-50-10
Факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: sebarsik@gmail.com

Рыбка Людмила Николаевна *– заведующая отделением статистики отдела организации и контроля за проведением противотуберкулезных мероприятий в г. Москве ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-00-10
Факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: mnpcbt-omo@yandex.ru

Петров Валентин Александрович *– старший научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (915) 190-90-10
Факс +7 (499) 785-20-82

Матвеева Марина Валентиновна *– главный специалист отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (915) 190-90-10
Факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: matveevam@mednet.ru

УДК 615.281.9-015.44:616-002.5

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА «ХИКСОЗИД»

В.Я. Гергерт[1], О.А. Попова[2]

STUDY OF CYTOTOXICITY AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF HIKSOZID

V.Ya. Gergert, O.A. Popova

Проведено сравнительное исследование противотуберкулезной активности препарата «Хиксозид» и изониазида и их действия на выработку противотуберкулезных и противолекарственных антител у зараженных животных, на различные структуры бактериальных клеток, на развитие окислительного стресса и протеолитическую активность в клетках легких экспериментальных животных. Установлено достоверное снижение числа КОЕ микобактерий туберкулеза в легком инфицированных M.tuberculosis $H_{37}Rv$ у мышей, получавших ингаляции Хиксозида через две и четыре недели после начала лечения по сравнению с мышами контрольной группы. Достоверное увеличение титров противотуберкулезных IgG2 антител у мышей, получавших Хиксозид, в сравнении с зараженной контрольной группой наблюдали к 56-му дню исследования, тогда как при лечении изониазидом возрастали титры и уровни IgG1 антител. Исследование противолекарственного ответа на конъюгаты изониазида и диоксина с BSA показало наличие IgG антител, нараставших при терапии хиксозидом и изониазидом (56-й день), увеличивались их аффинность и авидность, особенно при терапии Хиксозидом. При этом возрастали титры и уровни антиизониазидов IgG1 и IgG2b антител, тогда как ответ на диоксидин был обеспечен за счет увеличения титров IgG2b. Увеличения титров IgG2b против диоксина в группах зараженных животных, получавших изониазид и Хиксозид, свидетельствует о перекрестном и неспецифическом ответе на этот препарат, возникающем при заражении. По данным гистологических и биохимических исследований, ингаляционное введение Хиксозида интактным мышам не оказывает нежелательного влияния на структуру легочной паренхимы, а у зараженных животных демонстрирует выраженное положительное влияние на процессы заживления очагов воспаления в легких и восстановление структурно-функциональных характеристик.

Ключевые слова: *экспериментальный туберкулез у мышей, антитела, хиксозид, диоксидин, изониазид.*

The anti-tuberculosis activity of Hiksozid versus Isoniazid was studied in vivo and their effect on the on the generation of antituberculosis and anti-drug antibodies in inoculated animals. M. tuberculosis $H_{37}Rv$-infected mice given inhaled Hiksozid 2 and 4 weeks after initiation of therapy, as compared to the control ones, showed was a significant drop in MBT CFU in the lung. At 56 day of the study, there was a significant rise in anti-tuberculosis IgG2a antibody titers in the Hiksozid group as compared to the inoculated control group whereas the titers and levels of IgG2a antibodies increased during Isoniazid therapy. Hiksozid therapy leads to an increase in the titer of anti-tuberculosis antibodies, but not in their levels, as observed during Isoniazid therapy. Investigation of an anti-drug response to the conjugates of Isoniazid demonstrated the presence of IgG antibodies that increased during therapy with Hiksozid and isoniazid (at day 56), their affinity and avidity rose particularly during Hiksozid therapy. At the same time, there were rises in the titers and levels of anti-isoniazid IgG1 and the levels of anti-isoniazid IgG2b antibodies whereas a response to dioxidin was observed due to the increased titers and level of IgG2b. In the groups of inoculated animals treated with isoniazid and Hiksozid, the higher titers and level of IgG2b against dioxidin are indicative of a cross and nonspecific response to this drug, which occurs after inoculation. According to histological and biochemical studies, inhalational administration Hiksozid intact mice has no adverse effects on the structure of the lung parenchyma, and the infected animals shows a marked positive effect on the dynamics of the processes of healing foci of inflammation in the lungs and restore the structural and functional characteristics.

Keywords: *experimental tuberculosis in mice, antibodies, hiksozid, dioxidin, isoniazid.*

[1] ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН», г. Москва
[2] ООО «МИР-ФАРМ», г. Москва

Введение

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), одна треть всего населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза (МБТ). В последние годы сохраняется высокий уровень заболеваемости туберкулезом (ТБ) легких в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию что, в частности, связано с появлением устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов МБТ, распространением множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), низкой эффективностью лечения противотуберкулезными препаратами. По данным ВОЗ, только в 2011 г. диагноз ТБ с МЛУ МБТ был установлен у 310 000 человек [6]. В последние годы ситуация усугубляется появлением устойчивости МБТ не только к рифампицину и изониазиду, но и к препаратам второго ряда – канамицину, амикацину, капреомицину и офлоксацину. В результате получает распространение ТБ с т.н. «широкой» лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ.

Среди больных ТБ с МЛУ МБТ доля пациентов с ШЛУ МБТ в мире в среднем составляет 9,0%, почти 60% больных ТБ с МЛУ МБТ приходится на Индию, Китай и занимающую третью ранговую позицию Российскую Федерацию [6]. В 2011 г. в России среди впервые выявленных больных ТБ МЛУ МБТ была выявлена в 19,1% случаев, среди больных с рецидивами заболевания – в 37,1%, во многих регионах страны данные показатели значительно выше [3].

В этих условиях особое значение приобретает поиск новых или усовершенствованных антибактериальных препаратов для лечения ТБ органов дыхания. Клиническая эффективность противотуберкулезных препаратов определяется многими факторами, среди которых важнейшими являются: уровень создаваемой бактериостатической и бактерицидной концентрации, степень проникновения действующего вещества в очаги поражения и активность в них, способность препаратов действовать на вне– и внутриклеточные (фагоцитированные) МБТ, переносимость больными препаратов.

Предлагаемый ООО «МИР-ФАРМ» препарат «Хиксозид» представляет собой комбинацию двух препаратов: антибактериального средства гидроксиметилхиноксалиндиоксида (диоксидин) и противотуберкулезного препарата изониазида в соотношении 1:2,5.

Диоксидин – антибактериальный бактерицидный препарат широкого спектра действия. Действует на штаммы бактерий, устойчивых к другим противомикробным лекарственным средствам, включая антибиотики.

Изониазид – противотуберкулезное средство, бактерицидный препарат, активный против организмов рода *Mycobacterium*, а именно против *M.tuberculosis, M.bovis* и *M.kansasii*. Он проявляет бактерицидное действие по отношению к быстро делящимся микобактериям, но является бактериостатическим, если микобактерии находятся в фазе медленного роста. Изониазид является пролекарством – микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазой синтазы жирных кислот I, нарушает превращение дельта 2-ненасыщенных жирных кислот в миколевую кислоту. Последняя представляет собой жирную кислоту с разветвленной цепью, которая, соединяясь с арабиногалактаном (полисахарид), участвует в образовании компонентов клеточной стенки *M.tuberculosis*. Изониазид также является ингибитором микобактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода и пероксида водорода.

Цель исследования

Сравнительное изучение цитотоксического действия и противотуберкулезной активности препарата хиксозид *in vivo* в отношении МБТ, чувствительных к противотуберкулезным препаратам, на модели экспериментального туберкулеза мышей при аэрогенном инфицировании.

В соответствии с поставленной целью в настоящем сообщении представлены материалы поэтапного исследования возможной цитотоксичности хиксозида и его влияния на течение туберкулеза.

1. Исследование с помощью lux-биосенсоров способности препарата «Хиксозид» вызывать окислительный стресс, повреждения мембран и повреждения ДНК бактерий (исследования проведены в ФГУП «ГосНИИгенетика»).

В работе использовали штамм *Escherichia coli* K12: MG1655 F- *ilvG rfb*-50 *rph-1* с ранее трансформированными гибридными плазмидами [1, 2, 10].

Для работы применяли следующие биосенсорные штаммы, позволяющие судить об основных типах повреждений бактериальной клетки:

– *E. coli* MG1655 с плазмидой pKatG-lux (окислительный стресс, связанный с появлением в клетке перекиси водорода или алкилгидроперекисей);

– *E. coli* MG1655 с плазмидой pSoxS-lux (окислительный стресс, связанный с появлением в клетке супероксид анион радикала);

– *E. coli* MG1655 с плазмидой pFabA-lux (повреждения мембран, приводящие к активизации биосинтеза жирных кислот);

– *E. coli* MG1655 с плазмидой pColD-lux (детекция повреждений в ДНК, останавливающих репликационную вилку и вызывающих, как следствие, SOS-ответ бактерий);

– *E. coli* MG1655 с плазмидой pIbp-lux (детекция повреждений, приводящих к агрегации белков клетки);

– *E. coli* MG1655 с плазмидой pLac-lux (конститутивный промотор для определения интегральной токсичности высоких концентраций препаратов).

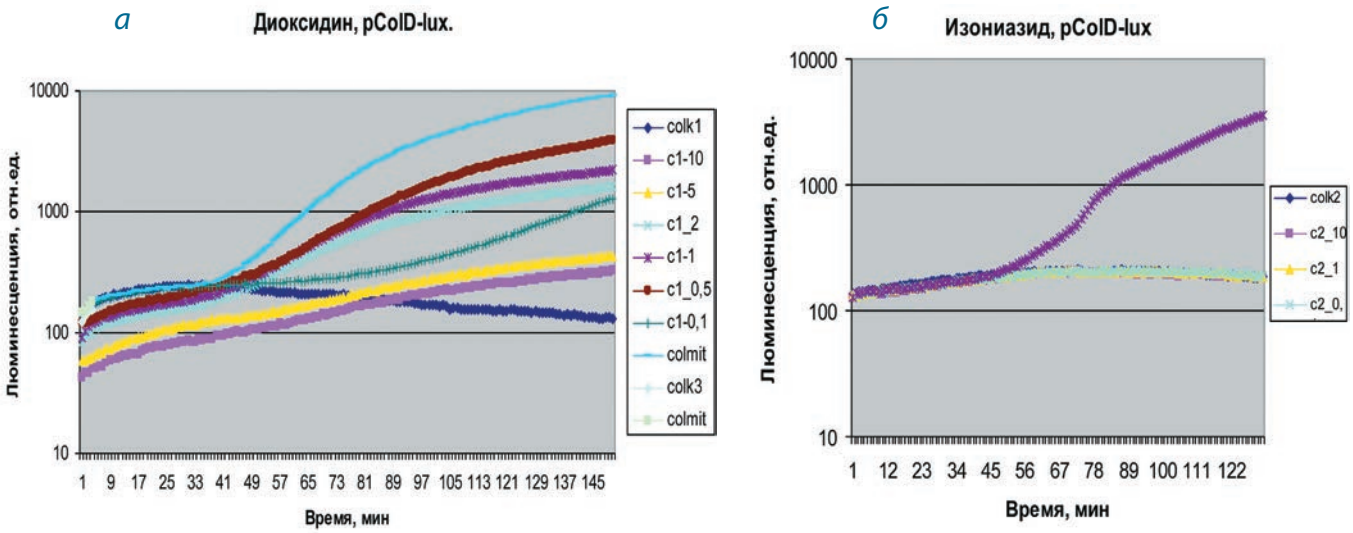


Рис. 1. Зависимость люминесценции биосенсора E. coli MG1655 (pColD-lux) от времени инкубации в присутствии диоксидина (а) и изониазида (б).

colk1 контрольные клетки E. coli MG1655 (pColD-lux) без добавления диоксидина
c1-10 E. coli MG1655 (pColD-lux) + диоксидин 500 мкг/мл + изониазид 1,25 мг/мл
c1-5 E. coli MG1655 (pColD-lux) + диоксидин 250 мкг/мл + изониазид 625 мкг/мл
c1_2 E. coli MG1655 (pColD-lux) + диоксидин 100 мкг/мл + изониазид 250 мкг/мл
c1-1 E. coli MG1655 (pColD-lux) + диоксидин 50 мкг/мл + изониазид 125 мкг/мл
c1_0,5 E. coli MG1655 (pColD-lux) + диоксидин 25 мкг/мл + изониазид 62,5 мкг/мл
c1-0,1 E. coli MG1655 (pColD-lux) + диоксидин 5 мкг/мл + изониазид 12,5 мкг/мл
colmit E. coli MG1655 (pColD-lux) + митомицин С 1 мкМ + митомицин С 1 мкМ

Изучение Хиксозида и его составляющих: диоксидина и изониазида проходило в несколько этапов.

Использование биосенсора *E. coli* MG1655 (pColD-lux, для определения ДНК-тропного воздействия препаратов) показало (рис. 1 и 2), что диоксидин обладает мощным ДНК-тропным эффектом. Изониазид не способен повреждать ДНК и не вызывает индукцию SOS-промоторов. Диоксидин обладает слабой способностью к повреждению белков. Максимальный коэффициент индукции люминесценции биосенсора *E. coli* MG1655 (pIbpA-lux) составляет 1,5 и для подтверждения достоверности требует дополнительных измерений. Изониазид не способен повреждать белки и не вызывает индукцию промоторов теплового шока. Обработка клеток хиксозидом вызывает индукцию биолюминесценции биосенсора, сходную с полученной в эксперименте с диоксидином.

Данные измерений биолюминесценции биосенсоров *E. coli* MG1655 (pFabA-lux), *E. coli* MG1655 (pKatG-lux) и *E. coli* MG1655 (pSoxS-lux) в присутствии диоксидина, изониазида и хиксозида показали, что исследуемые препараты не вызывают окислительный стресс с помощью супероксиданион-радикалов или перекиси водорода. Исследуемые препараты не вызывают повреждений мембран клеток *E. coli*, которые могли бы привести к увеличению биосинтеза жирных кислот.

2. Изучение биохимических процессов в органах мышей при действии препарата «Хиксозид» и его составляющих (исследования проведены в Институте проблем химической физики РАН).

Исследовано влияние препарата «Хиксозид» и изониазида на проявления окислительного стресса, протеолитической активности и экспрессии белков SOD-2, BAX и AIF в лизатах клеток печени и легкого животных при развитии заболевания, вызванного *M.tuberculosis*.

Развитие воспалительных реакций связано с запуском специализированных клеточных механизмов, направленных на восстановление клеточных и тканевых структур, либо на удаление необратимо поврежденных клеток. Основные молекулярные процессы в этом случае связаны с функционированием митохондрий. Так, в митохондриях локализуется один из ферментов антиоксидантной системы клетки – марганцевая супероксиддисмутаза (SOD-2), а также белок AIF, участвующий в окислительно-восстановительных реакциях в митохондриях и запускающий процесс гибели клеток при накоплении в клеточном ядре. Белок BAX – мембранный белок митохондрий, который обеспечивает необратимый запуск процесса запрограммированной клеточной гибели – апоптоза.

2.1. Исследование цитотоксичности компонентов препарата «Хиксозид».

Для испытаний рост-ингибирующей активности препаратов клетки аденокарциномы шейки матки человека (HeLa) рассеивали в культуральные планшеты. Через 24 ч в среду добавляли исследуемые препараты в разных концентрациях. Через

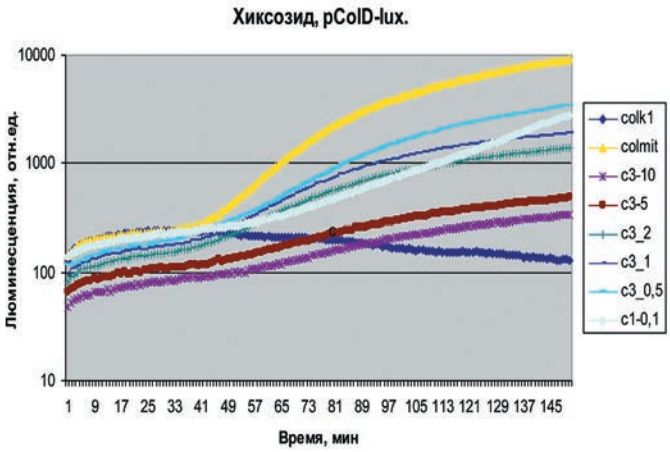


Рис. 2. Зависимость люминесценции биосенсора E. coli MG1655 (pColD-lux) от времени инкубации в присутствии Хиксозида.
colk 1 – контрольные клетки E. coli MG1655 (pColD-lux) без добавления хиксозида
c3-10 – E. coli MG1655 (pColD-lux) + хиксозид 1,75 мг/мл
c3-5 – E. coli MG1655 (pColD-lux) + хиксозид 875 мкг/мл
c3_2 – E. coli MG1655 (pColD-lux) + хиксозид 350 мкг/мл
c3-1 – E. coli MG1655 (pColD-lux) + хиксозид 175 мкг/мл
c3_0,5 – E. coli MG1655 (pColD-lux) + хиксозид 87,5 мкг/мл
c3-0,1 – E. coli MG1655 (pColD-lux) + хиксозид 17,5 мкг/мл
colmit – E. coli MG1655 (pColD-lux) + митомицин С 1 мкМ

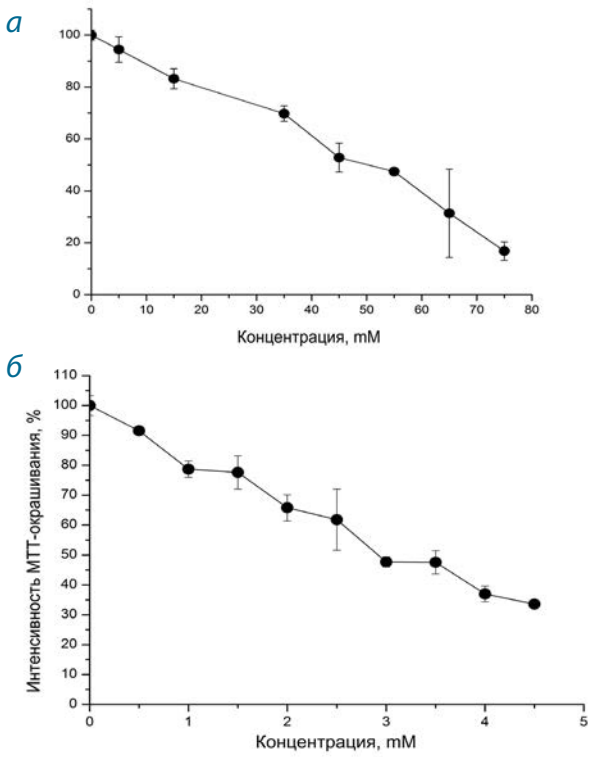


Рис. 3. Изменение МТТ-окрашивания клеток HeLa при действии диоксидина (а) и изониазида (б).

24 ч после внесения препаратов в среду добавлялся МТТ-краситель. Через 4 ч после внесения МТТ клетки лизировали, образование кристаллов МТТ-формазана в живых клетках определяли по оптической плотности полученных клеточных лизатов при 570 нм при фоновой длине волны 650 нм.

Использовали препарат диоксидин в конечной концентрации от 0,5 до 4,5 mM и изониазид в конечной концентрации от 5 до 75 mM. Проведено от пяти до семи независимых экспериментов, по результатам которых определены значения доз IC50 (концентрация препарата, вызывающая 50% снижение МТТ-окрашивания). Характерные кривые «доза-эффект» представлены на рис. 3.

Значения IC50 составили для диоксидина 2,4 ± 0,3 mM, для изониазида – 44,4 ± 6,2 mM. Таким образом, цитотоксичность диоксидина (2,4 mM) теоретически соответствует дозе LD50 равной 2,88 г/кг, а изониазид по цитотоксичности сравним с физиологическим раствором, что позволяет определить их цитотоксичность как низкую и очень низкую, соответственно.

2.2. Исследование окислительного стресса, протеолитической активности и экспрессии белков SOD-2, BAX и AIF в лизатах клеток печени и легкого животных при развитии заболевания, вызванного *M.tuberculosis*.

Для определения активности протеолитической активности в лизатах использовали метод Твининга [9]. 10 мкл лизата смешивали с 10 мкл FITC-меченного казеина и 20 мкл раствора, содержащего 50 mM Трис-HCl, pH 7,2 и 8 mM $CaCl_2$. Смесь инкубировали 24 ч при 37°C, затем в нее добавляли 100 мкл 5% трихлоруксусной кислоты и инкубировали 1 ч при комнатной температуре и 24 ч при 4°C. Осадок отделяли центрифугированием, супернатант использовали для дальнейшего анализа на спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501 (Япония).

Результаты измерения количества продуктов перекисного окисления липидов – реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБКРП) и протеолитической активности представлены в табл. 1.

Таким образом, в ходе заболевания в клетках печени и легких наблюдается развитие окислительного стресса, при этом в легких через 30-45 дней после начала заболевания окислительный стресс выражен в большей степени. Лечение как Хиксозидом, так и изониазидом, как правило, снижает проявления окислительного стресса.

Более высокое количество ТБКРП в лизатах клеток легких при применении Хиксозида не обязательно связано с инфекцией, продукция ТБКРП может быть увеличена из-за активации продукции активного кислорода клетками иммунной системы. При применении Хиксозида методом ингаляций его составляющие, в основном, метаболизируются в легких, поэтому в клетках печени их побочное действие может не проявляться.

Отмечено также повышение протеолитической активности в клетках печени и легких при развитии заболевания, вызванного *M.tuberculosis*. Изменение активности протеаз, как в печени, так и в легких может быть связано с активацией иммунного

Табл. 1. Количество реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты в клеточных лизатах

Лизат	мкМ ТБКРП / мг белка	Активность протеаз белка (мкК/мг)
«П0» – контрольные животные	5,40	0,97
«П30» – животные через 30 дней после начала заболевания	18,0	2,48
«П45» – животные через 45 дней после начала заболевания	26,10	1,60
«П45Х15» животные через 45 дней после начала заболевания, которые лечились в течение 15 дней Хиксозидом	0,0	1,81
«П45И15» – животные через 45 дней после начала заболевания, которые лечились в течение 15 дней изониазидом	5,50	1,49
«П60» – животные через 60 дней после начала заболевания	32,20	0,60
«П60Х30» – животные через 60 дней после начала заболевания, которые лечились в течение 30 дней Хиксозидом	16,10	0,50
«П60И30» – животные через 60 дней после начала заболевания, которые лечились в течение 30 дней изониазидом	13,20	0,53
«Л0» – контрольные животные	19,50	1,19
«Л30» – животные через 30 дней после начала заболевания	21,60	3,02
«Л45» – животные через 45 дней после начала заболевания	55,20	3,23
«Л45Х15» – животные через 45 дней после начала заболевания, которые лечились в течение 15 дней Хиксозидом	24,00	4,57
«Л45И15» – животные через 45 дней после начала заболевания, которые лечились в течение 15 дней изониазидом	14,60	4,16
«Л60» – животные через 60 дней после начала заболевания	25,40	9,82
«Л60Х30» – животные через 60 дней после начала заболевания, которые лечились в течение 30 дней Хиксозидом	26,00	0,46
«Л60И30» – животные через 60 дней после начала заболевания, которые лечились в течение 30 дней изониазидом	16,20	0,43

ответа. В частности, хорошо известно повышение активности протеаз в легких в ходе воспаления при респираторных инфекциях [5]. В образце «Л60» активный протеолиз связан, вероятно, также и с процессом некроза ткани. Лечение Хиксозидом и изониазидом блокирует возрастание протеазной активности, очевидно, за счет подавления инфекции. В печени не отмечено существенного влияния Хиксозида и изониазида на активность протеолиза.

Исследование экспрессии разных функциональных групп (SOD-2, BAX и AIF) в клеточных лизатах печени (П) и легких (Л) в иммуноблотинге с антителами к указанным белкам представлены на рис. 4.

Экспрессия белка SOD-2 изменялась в незначительных пределах, повышение отмечали на начальной стадии заболевания, а в целом отмечена корреляция с количеством ТБКРП. Экспрессия белка BAX, в целом, коррелирует с протеолитической активностью в тканях, а экспрессия белка AIF в печени коррелирует с интенсивностью окислительного стресса (табл. 2).

Проявления патологии снимаются при использовании препарата «Хиксозид» и изониазида почти по всем параметрам, за исключением протеолитической активности через 45 дней после начала заболевания.

3. Влияние препарата «Хиксозид» на жизнеспособность и функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда (исследования проведены в ФГБУ «ЦНИИТ РАМН»).

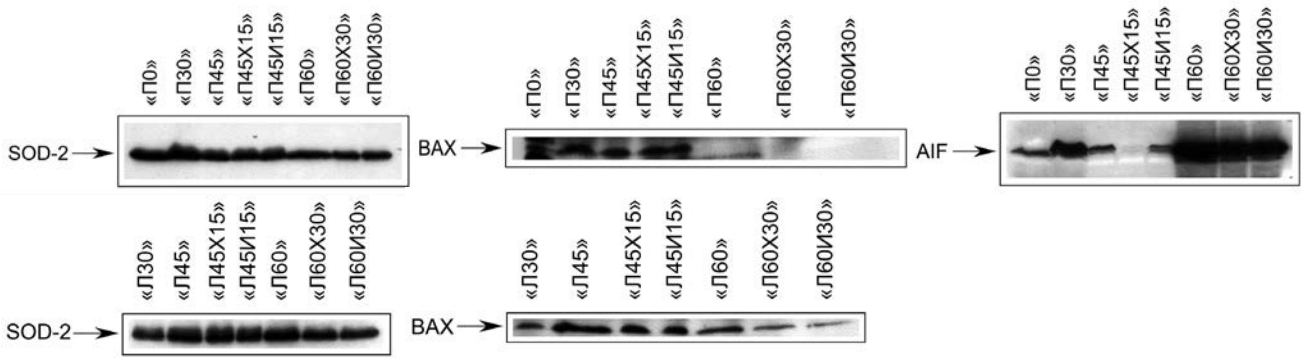
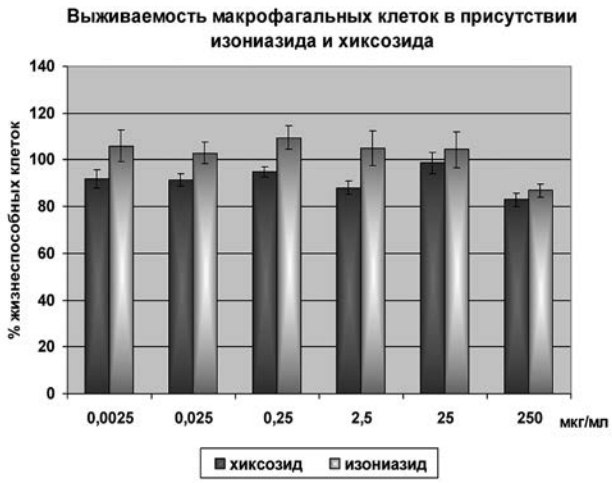


Рис. 4. Результаты иммуноблотинга клеточных лизатов печени (П) и легких (Л) с антителами к марганцевой супероксиддисмутазе (SOD-2), BAX, AIF.



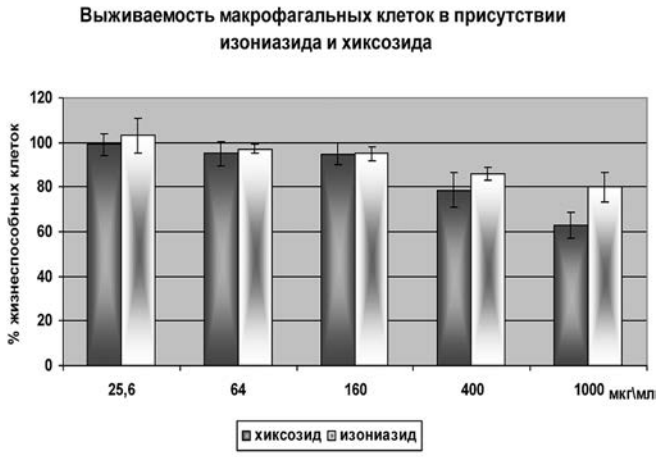


Рис. 5. Выживаемость макрофагальных клеток линии THP-1 в присутствии различных концентраций Хиксозида и изониазида.

Для экспериментов *in vitro* использовали перевиваемую культуру острой моноцитарной лейкемии человека THP-1. Клетки культивировали на среде RPMI-1640 с 10% эмбриональной телячьей сыворотки, в атмосфере, обогащенной 5% CO_2.

Для дифференцировки моноцитов в макрофаги *in vitro* использовали препарат форболового эфира (PMA) в концентрации 10^{-7}M (Sigma). Для постановки MTT-теста использовали 96-луночные планшеты (Nunc). Инкубирование клеток в присутствии препаратов проводили в течение 72 часов. Стандартный MTT-тест предполагает оценку зависимости продукции формазана (растворенного и экстрагированного из клеток органическим растворителем ДМСО) от числа жизнеспособных клеток в образце по оптической плотности (ОП) раствора на спектрофотометре при длине волны 530 нм (чем больше в образце жизнеспособных клеток, тем выше ОП экстрагированного формазана). Оценку выживаемости клеток в присутствии Хиксозида проводили по результатам трех тестов для каждого варианта постановки эксперимента. В качестве контроля проводили оценку выживаемости клеток в присутствии изониазида.

Оценку функциональной активности макрофагов проводили следующим образом. После дифференцировки моноцитарных клеток в макрофагальные в среду культивирования вводили Хиксозид в концентрации 25, 100 и 250 мкг/мл на 48 ч. Экспериментальные концентрации Хиксозида рассчитывали исходя из содержания в препарате изониазида. В конце инкубации в среду на 2 ч добавляли латексные шарики (FluoSchere), меченные FITC. Затем клетки 20 мин фиксировали 10% параформальдегидом на фосфатно-солевом буфере (pH 7,2-7,4), докрашивали ядерным красителем DAPI. Распределение латексных частиц в цитоплазме клеток определяли методом конфокальной лазерной микроскопии на микроскопе SPE (Leica). Для подсчета фагоцитарного индекса отснимали поля зрения случайным образом и использовали программу Image J.

Оценку состояния лизосомного компартмента проводили методом прижизненного окрашивания акридиновым оранжевым с подсчетом клеток на 100 полей зрения, выбранных случайным образом, в лазерном сканирующем конфокальном микроскопе SPE Leica. В качестве экспериментальных использовали концентрации Хиксозида 25, 100 и 250 мкг/мл, вводимые в среду культивирования на 48 ч. Экспериментальные концентрации Хиксозида рассчитывали исходя из содержания в препарате изониазида.

3.1. Определение диапазона токсичных концентраций препарата «Хиксозид» для макрофагальных клеток.

При определении возможного диапазона токсичных концентраций Хиксозида в сравнении с изониазидом для макрофагов на первом этапе использовали концентрации препаратов с шагом разведения в 10 раз (от 0,0025 до 250 мкг/мл). Некоторое снижение доли жизнеспособных клеток наблюдали лишь при концентрации 250 мкг/мл, как в присутствии Хиксозида, так и изониазида (рис. 5).

На втором этапе оценки цитотоксичного действия препаратов на клетки макрофагального ряда использовали концентрации от 25 до 1000 мкг/мл с шагом разведения в 2,5 раза. Некоторое снижение процента жизнеспособных клеток макрофагального ряда наблюдали при концентрациях обоих препаратов 400 мкг/мл и выше.

3.2. Влияние препарата «Хиксозид» на фагоцитарную активность макрофагальных клеток (метод конфокальной лазерной микроскопии).

Анализ фагоцитарной активности (подсчет фагоцитарного индекса) показал, что при всех использованных концентрациях изониазида (25, 100, 250 мкг/мл) 38-43% клеток в популяции являлись активно фагоцитирующими. Вместе с тем, при тех же концентрациях Хиксозида (25, 100, 250 мкг/мл) активно фагоцитирующими являлись уже 43-47% макрофагальных клеток.

3.3. Оценка влияния препарата «Хиксозид» на кислотный (лизосомный) компартмент макрофагальных клеток.

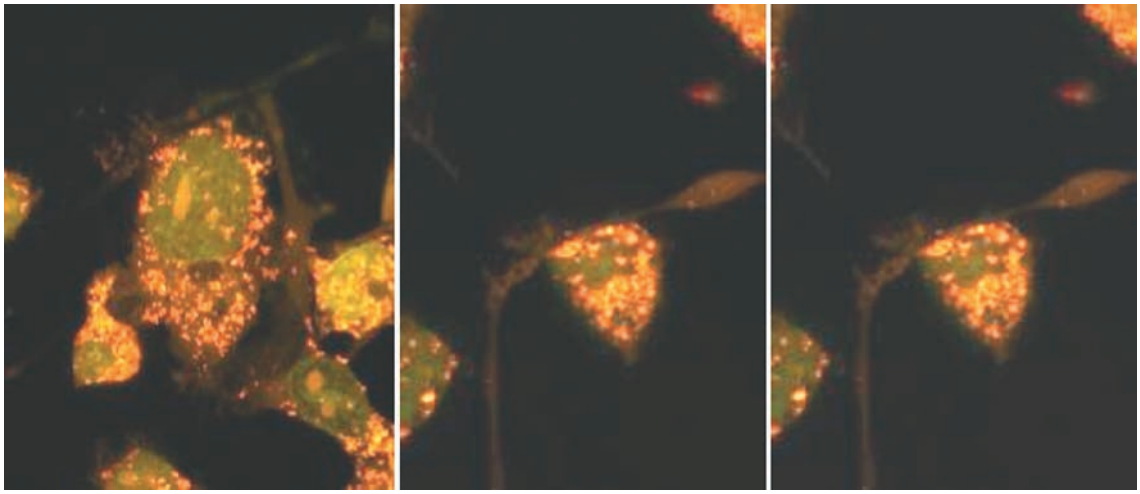


Рис. 6. Лизосомный компартмент в макрофагальных клетках при действии изониазида, зеленый цвет – ядра, оранжевый – лизосомы (кислотный компартмент).

При оценке влияния препаратов на состояние соматических клеток важным фактором является их влияние на состояние лизосомного компартмента.

Анализ распределения лизосомного компартмента в макрофагальных клетках при действии разных концентраций Хиксозида (25, 100 и 250 мкг/мл) показал, что в неполярных клетках лизосомы более интенсивно заполняют околоядерную зону, практически отсутствуя на периферии цитоплазмы и в отростках (рис. 6).

В полярных клетках, характеризующихся длинными отростками, наблюдали перераспределение лизосомного компартмента, по сравнению с изониазидом. Если при действии изониазида в отростках выявляли единичные лизосомы, то при действии Хиксозида лизосомы локализовались как в околоядерной области, так и в отростках (рис. 7).

Изменение локализации лизосомного компартмента свидетельствует об активации фагоцитарной функции в этой части популяции макрофагальных клеток при лечении Хиксозидом.

4. Сравнительное изучение действия препарата «Хиксозид» на *M.tuberculosis*, клеточный состав и продукцию цитокинов в легочной ткани у экспериментальных животных, аэрозольно зараженных вирулентным штаммом $H_{37}Rv$ (исследования проведены в ФГБУ «ЦНИИТ РАМН»).

Активность препарата «Хиксозид» *in vivo* в отношении *M.tuberculosis*, чувствительных к противотуберкулезным препаратам, определяли на модели экспериментального туберкулеза у самок инбредных мышей линии BALB/c при аэрогенном инфицировании *M. tuberculosis* штамма $H_{37}Rv$ в дозе 100 КОЕ на легкое. Хиксозид (250 мг по содержанию изониазида)

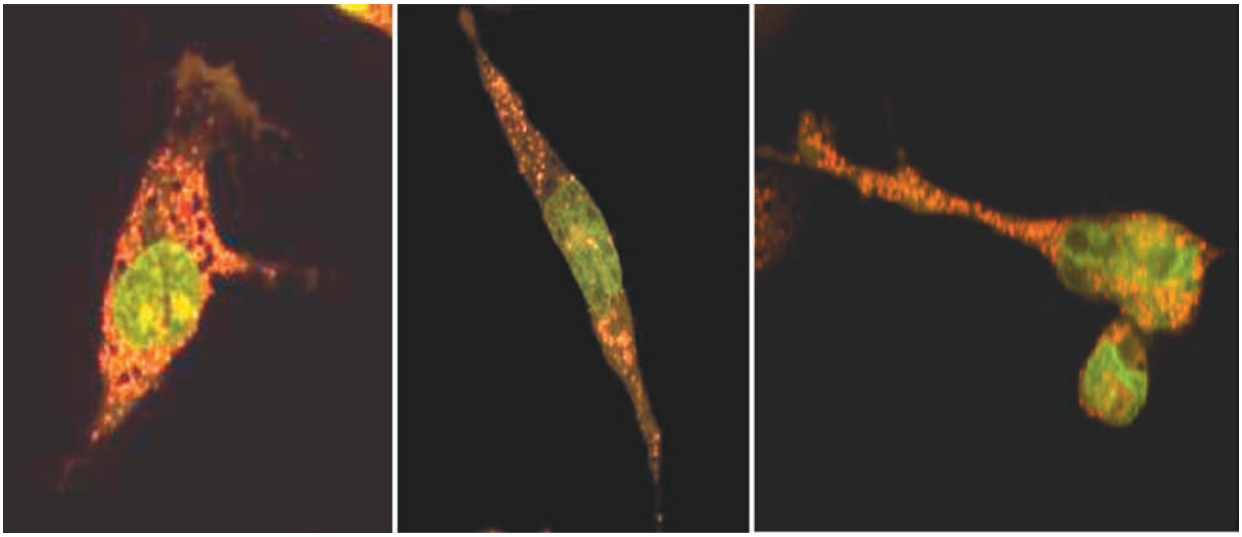


Рис. 7. Лизосомный компартмент в макрофагальных клетках при действии Хиксозида. В длинных тонких отростках присутствует окрашивание, характерное для лизосом: зеленый цвет – ядра, оранжевый – лизосомы (кислотный компартмент).

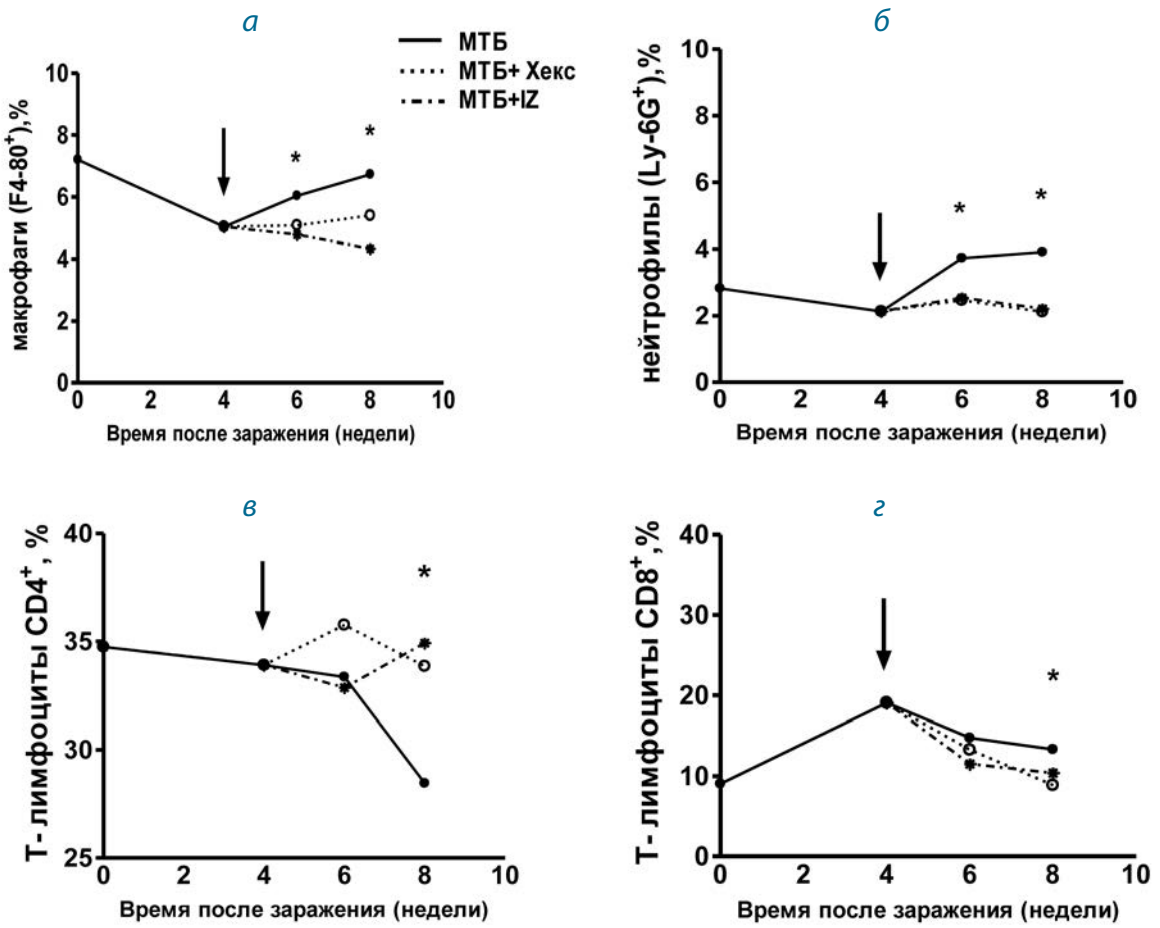


Рис. 8. Клеточный состав (%) инфильтрата легочной ткани у мышей контрольной (МТБ) и опытных групп (МТБ+Хикс – получавшие Хиксозид, МТБ+IZ – получавшие изониазид):
а) макрофаги (F4-80+); б) нейтрофилы (Ly-6G+); в) Т-лимфоциты CD4+; г) Т-лимфоциты CD8+.
*Стрелкой указано время начала лечения. * p < 0,01 по сравнению с группой, не получавшей лечения.*

предварительно растворяли в 10 мл физиологического раствора (согласно инструкции) и 7 мл готового раствора наливали в небулайзер. Распыление проводили в специальной камере ежедневно в течение 20 мин на протяжении одного месяца после четырех недель от момента заражения. Изониазид распыляли аналогичным образом (250 мг в 10 мл физиологического раствора).

4.1. Высеваемость *M.tuberculosis* из легких в процессе лечения экспериментального туберкулеза препаратом «Хиксозид» и изониазидом.

Легкое гомогенизировали в 2 мл физиологического раствора, готовили серию 10-кратных разведений исходной суспензии в физиологическом растворе и 50 мкл каждого разведения помещали на чашку Петри с агаром Дюбо. Чашки Петри с нанесенными суспензиями клеток легкого или селезенки инкубировали в течение 21 дня при 37°С, после чего подсчитывали число колоний на чашке и определяли количество КОЕ *M.tuberculosis* в легких (табл. 2).

Табл. 2. Высеваемость M.tuberculosis из легких у мышей через месяц после аэрогенного инфицирования и на фоне ингаляций Хиксозида и изониазида

Группа животных	Число КОЕ/легкое (M ± SEM)		
	Перед лечением	2 недели лечения	4 недели лечения
Контроль (1)	$3{,}60 \pm 0{,}23 \times 10^7$	$3{,}10 \pm 0{,}09 \times 10^7$	$3{,}50 \pm 1{,}60 \times 10^7$
Хиксозид (2)		$9{,}35 \pm 2{,}13 \times 10^6$	$1{,}35 \pm 0{,}15 \times 10^6$
Изониазид (3)		$9{,}87 \pm 2{,}21 \times 10^6$	$4{,}90 \pm 0{,}93 \times 10^6$

- различия между контрольной и опытными группами достоверны ($p = 0{,}018$ и $0{,}011$)
- различия между группами 2 и 3 недостоверны ($p = 0{,}87$) через 2 недели после инфицирования
- различия между группами 2 и 3 достоверны через 4 недели после начала лечения 9 ($p < 0{,}05$)

У мышей контрольной группы (1), зараженных вирулентным штаммом $H_{37}Rv$ и не получавших никаких препаратов, количество КОЕ к моменту начала лечения составило $3{,}60 \pm 0{,}23 \times 10^7$ и в последующем сохранялось на том же уровне. У инфицированных мышей, получавших ингаляции Хиксозида и изониазида, количество КОЕ через 2 недели после начала лечения достоверно снизилось по сравнению с контрольной группой,

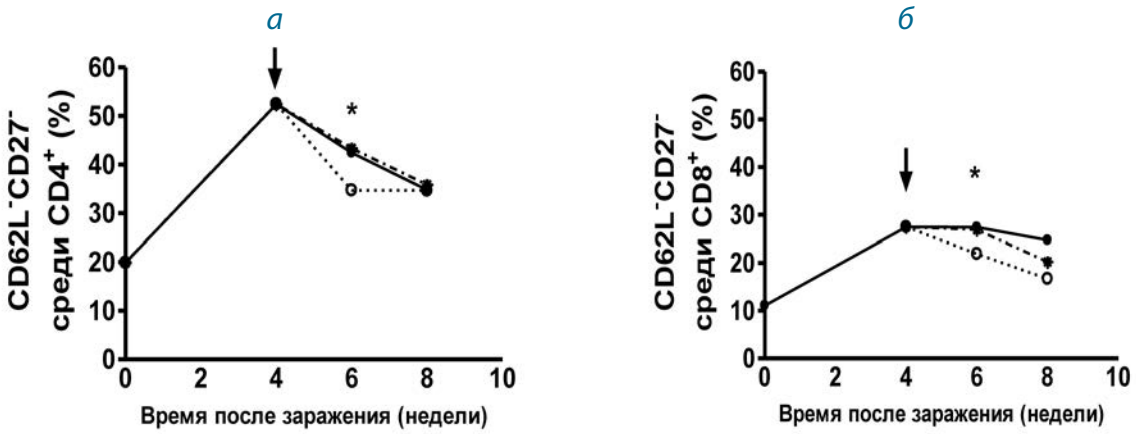


Рис. 9. Содержание в легких у мышей контрольной (МТБ) и опытных групп (МТБ+Хикс – получавшие Хиксозид, МТБ+IZ – получавшие изониазид) высокодифференцированных Т лимфоцитов CD62L⁻CD27⁻ (%):
а) среди лимфоцитов CD4⁺; б) среди лимфоцитов CD8⁺. Обозначения кривых – как на рис. 8.
*Стрелкой указано время начала лечения. * p < 0,01 по сравнению с группой, не получавшей лечения.*

но не отличалось друг от друга. Через 4 недели после начала лечения отмечено дальнейшее снижение количества КОЕ в легких мышей, получавших лечение, более заметное ($p < 0,05$) в группе, получавших Хиксозид.

4.2. Динамика клеточного состава и жизнеспособности клеток легочной ткани мышей при заражении вирулентными штаммами *M.tuberculosis* и лечении препаратом «Хиксозид».

Опытных мышей усыпляли, вводя 200 мкл раствора тиопентала (0,1 мг/мл). Извлекали среднюю и нижнюю доли правого легкого, измельчали, добавляли среду, содержащую 200 Ед/мл коллагеназы Ia, 50 Ед/мл ДНКазы I (Sigma-Aldrich, США), и инкубировали 1,5 ч при 37°С и 5% CO_2. Затем суспензию пипетировали, отстаивали, надосадочную жидкость с клетками легкого отмывали центрифугированием и подсчитывали клетки на гематологическом анализаторе Coulter A-Tdiff (Beckman Coulter, США).

Клеточный состав легочной ткани определяли при проточной цитометрии (FACSSort, BD, США). Определяли содержание макрофагов (фенотип F4-80+), нейтрофилов (Ly-6G⁺), Т лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) и лимфоцитов CD4⁺CD62L⁻CD27⁻ [7, 8].

Для выявления живых и мертвых клеток к пробам, содержащим смеси антител, добавляли краситель LIVE/DEAD (LIVE/DEAD Far Red Fluorescent Reactive Dye, Invitrogen, США). Для выявления апоптотичеких клеток пробы окрашивали аннексином V (Annexin V–FITC, Invitrogen, США).

Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического теста Манна-Уитни.

У мышей, инфицированных *M.tuberculosis*, наблюдали увеличение процентного содержания макрофагов и нейтрофилов (рис. 8) на поздних стадиях инфекции ($p < 0,05$, через шесть и восемь недель после инфицирования). В эти же сроки отмечали дальнейшее достоверное снижение процентного содержания лимфоцитов CD4⁺ ($p < 0,01$) и постепенное уменьшение количества лимфоцитов CD8⁺ ($p < 0,01$) после пика через четыре недели после инфицирования. Лечение Хиксозидом приводило к достоверному уменьшению доли макрофагов и нейтрофилов в легочной ткани зараженных мышей по сравнению с контролем, особенно через шесть и восемь недель после заражения, процентное содержание CD4⁺ лимфоцитов увеличивалось до нормальных величин и было достоверно выше соответствующих значений в контрольной группе в тот же период наблюдения. Процентное содержание CD8⁺ клеток у зараженных мышей обнаруживало тенденцию к постепенному снижению через две и, особенно, через четыре недели после назначения Хиксозида. Примерно к тем же эффектам приводило лечение изониазидом.

Следовательно, Хиксозид и изониазид оказывали сопоставимое влияние на формирование и динамику клеточного состава инфильтрата легочной ткани.

При исследовании содержания в легочной ткани высокодифференцированных субпопуляций лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ (лимфоцитов CD4⁺CD62L⁻CD27⁻ и CD8⁺CD62L⁻CD27⁻) установлено, что развитие туберкулезной инфекции сопровождалось значительным увеличением обеих исследованных субпопуляций лимфоцитов (рис. 9). Процентное содержание этих клеток увеличивалось в 1,5-3,0 раза в первые четыре недели после заражения ($p < 0,01$, тест Манна-Уитни). На фоне применения Хиксозида отмечено достоверное снижение содержания высокодифференцированных эффекторов CD62L⁻CD27⁻ в популяциях лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ через две недели лечения ($p < 0,01$) по сравнению с контролем и тенденция к снижению содержания эффекторов CD62L⁻CD27⁻ в популяции лимфоцитов CD8⁺ через четыре недели лечения. При анализе результатов применения изониазида достоверных различий в содержании этих клеток в популяциях лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ через четыре недели после начала лечения отмечено не было, как в случае применения обоих препаратов, так и по сравнению с контролем.

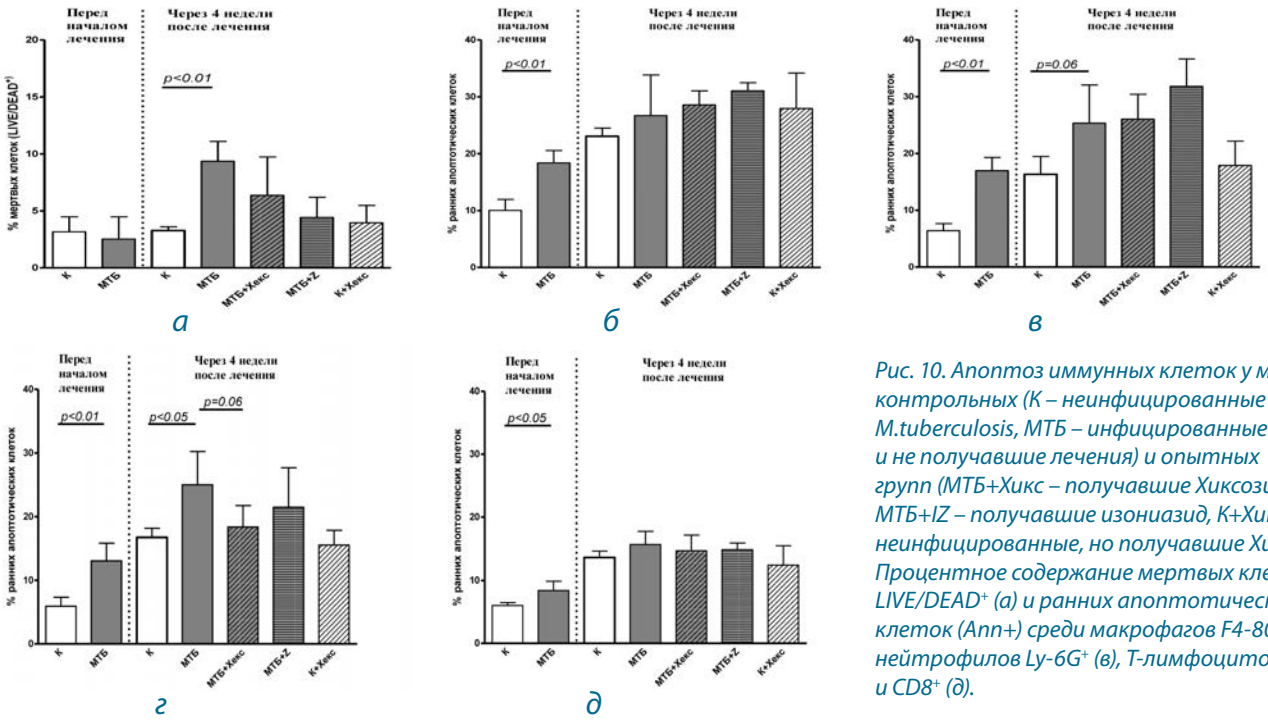


Рис. 10. Апоптоз иммунных клеток у мышей контрольных (К – неинфицированные M.tuberculosis, МТБ – инфицированные и не получавшие лечения) и опытных групп (МТБ+Хикс – получавшие Хиксозид, МТБ+IZ – получавшие изониазид, К+Хикс – неинфицированные, но получавшие Хиксозид). Процентное содержание мертвых клеток LIVE/DEAD+ (а) и ранних апоптотических клеток (Ann+) среди макрофагов F4-80+ (б), нейтрофилов Ly-6G+ (в), Т-лимфоцитов CD4+ (г) и CD8+ (д).

Таким образом, при краткосрочном четырехнедельном наблюдении после начала лечения удалось обнаружить более быстрое (через две недели) снижение $CD4^+$ $CD62L^-CD27^-$ и $CD8^+$ $CD62L^-CD27^-$ клеток при применении Хиксозида в сравнении как с контрольной группой, так и с группой животных, получавших изониазид.

Негативного влияния хиксозида на гибель и апоптоз клеток в легких неинфицированных мышей выявлено не было (рис. 10). Лечение Хиксозидом туберкулезной инфекции приводило к снижению доли апоптотических клеток среди лимфоцитов $CD4^+$ в сравнении с контрольной группой зараженных животных, тогда как при отсутствии лечения среди нейтрофилов (рис. 10в) отмечена тенденция к повышенному содержанию апоптотических клеток ($p = 0{,}06$), в т. ч. и среди Т-лимфоцитов $CD4^+$ ($p < 0{,}05$, рис. 10г).

4.3. Динамика продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α в легочной ткани при лечении препаратом «Хиксозид» экспериментального туберкулеза у мышей.

Продукцию цитокинов определяли в супернатантах гомогенатов легочной ткани методом ИФА при помощи наборов Mouse IL-1beta ELISA Ready-SET-Go!, Mouse IL-6 ELISA Ready-SET-Go!, Mouse TNF-alpha ELISA Ready-SET-Go! (Bioscience, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического теста Манна-Уитни.

У инфицированных мышей по сравнению с интактными отмечено высокое содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 через четыре недели после инфицирования с тенденцией к дальнейшему повышению (рис. 11).

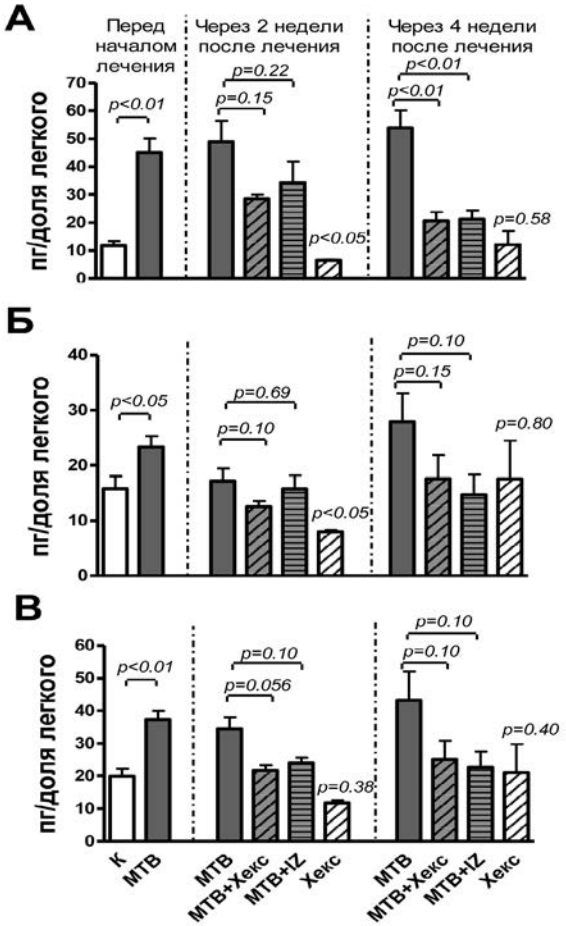


Рис. 11. Продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1β (а), ИЛ-6 (б), ФНО-α (в) в легочной ткани у мышей контрольных (К – неинфицированные M.tuberculosis, МТБ – инфицированные и не получавшие лечения) и опытных групп (МТБ+Хикс – получавшие Хиксозид, МТБ+IZ – получавшие изониазид, К+Хикс – неинфицированные, но получавшие Хиксозид).

Табл. 3. Титр и уровень противотуберкулезных и противолекарственных IgG в исследуемых группах мышей

	Титр (M ± m)	1:100 (M ± m)	1:300 (M ± m)	1:900 (M ± m)	1:2700 (M ± m)
CF					
Ctrl 28d	305 ± 87	0,270 ± 0,107	0,113 ± 0,052	0,043 ± 0,019	0,024 ± 0,013
Ctrl-Mtb 28d	254 ± 125	0,084 ± 0,033	0,035 ± 0,013	0,012 ± 0,004	0,005 ± 0,003
Ctrl-Mtb 42d	1 628 ± 906	0,887 ± 0,342	0,620 ± 0,281	0,315 ± 0,155	0,173 ± 0,089
Ctrl-Mtb 56d	2 195 ± 376	1,160 ± 0,289	0,800 ± 0,216	0,406 ± 0,116	0,191 ± 0,047
INH Mtb 42d	833 ± 257 *	0,605 ± 0,223	0,337 ± 0,145	0,125 ± 0,059 **	0,052 ± 0,030 **
INH Mtb 56d	4 112 ± 1 151	1,798 ± 0,280	1,341 ± 0,284	0,763 ± 0,175	0,474 ± 0,121 **
Hiks Ctrl 42d	1 476 ± 1 235	0,045 ± 0,009 ***	0,021 ± 0,009 ***	0,014 ± 0,010 ***	0,006 ± 0,005 ***
Hiks Ctrl 56d	373 ± 219 ***	0,301 ± 0,238	0,147 ± 0,119	0,059 ± 0,045 ***	0,023 ± 0,016 ***
Hiks Mtb 42d	1 646 ± 769	0,523 ± 0,223	0,377 ± 0,217	0,187 ± 0,128	0,081 ± 0,059
Hiks Mtb 56d	8 274 ± 6 299 ***	1,093 ± 0,156	0,785 ± 0,199	0,507 ± 0,190	0,327 ± 0,153 **
BSA-INH					
Ctrl 28d	268 ± 86	0,084 ± 0,012	0,030 ± 0,005	0,011 ± 0,002	0,004 ± 0,002
Ctrl-Mtb 28d	303 ± 119	0,051 ± 0,009	0,020 ± 0,004	0,008 ± 0,002	0,004 ± 0,002
Ctrl-Mtb 42d	342 ± 152	0,143 ± 0,070	0,071 ± 0,041	0,026 ± 0,013	0,014 ± 0,009
Ctrl-Mtb 56d	239 ± 83	0,081 ± 0,028	0,031 ± 0,012	0,010 ± 0,004	0,005 ± 0,002
INH Mtb 42d	168 ± 77	0,126 ± 0,051	0,044 ± 0,022	0,020 ± 0,012	0,009 ± 0,007
INH Mtb 56d	242 ± 107	0,175 ± 0,084 **	0,072 ± 0,038 **	0,024 ± 0,014 ***	0,013 ± 0,008 ***
Hiks Ctrl 42d	309 ± 77	0,152 ± 0,056 **	0,054 ± 0,022 **	0,017 ± 0,007 **	0,004 ± 0,002
Hiks Ctrl 56d	414 ± 144 ***	0,149 ± 0,053 ***	0,058 ± 0,024 ***	0,020 ± 0,008 ***	0,005 ± 0,002 ***
Hiks Mtb 42d	329 ± 194	0,070 ± 0,017 ***	0,026 ± 0,011 ***	0,008 ± 0,003 ***	0,004 ± 0,002 ***
Hiks Mtb 56d	1497 ± 1215 ***	0,788 ± 0,516 ***	0,566 ± 0,450 ***	0,349 ± 0,295 ***	0,174 ± 0,148***
BSA-DO					
Ctrl 28d	293 ± 156	0,092 ± 0,010	0,033 ± 0,007	0,014 ± 0,003	0,003 ± 0,001
Ctrl-Mtb 28d	325 ± 93	0,146 ± 0,077	0,048 ± 0,028	0,020 ± 0,010	0,008 ± 0,006
Ctrl-Mtb 42d	271 ± 86	0,311 ± 0,194	0,145 ± 0,105	0,057 ± 0,044	0,031 ± 0,027
Ctrl-Mtb 56d	471 ± 174	0,090 ± 0,022	0,031 ± 0,009	0,009 ± 0,003	0,004 ± 0,001
INH Mtb 42d	206 ± 57	0,102 ± 0,035 ***	0,028 ± 0,012 ***	0,007 ± 0,003 ***	0,002 ± 0,001 ***
INH Mtb 56d	287 ± 181	0,429 ± 0,276 ***	0,196 ± 0,143 ***	0,072 ± 0,053 ***	0,032 ± 0,025 ***
Hiks Ctrl 42d	245 ± 169 **	0,037 ± 0,004 **	0,008 ± 0,003	0,003 ± 0,001	0,001 ± 0,000 ***
Hiks Ctrl 56d	267 ± 66 **	0,041 ± 0,004 ***	0,011 ± 0,002 ***	0,003 ± 0,001 ***	0,001 ± 0,000 ***
Hiks Mtb 42d	105 ± 29	0,062 ± 0,010 *	0,017 ± 0,003 ***	0,006 ± 0,001 ***	0,003 ± 0,001 ***
Hiks Mtb 56d	1 035 ± 335	0,730 ± 0,279 ***	0,363 ± 0,140 ***	0,142 ± 0,056 ***	0,062 ± 0,026 ***

* достоверность различий с контрольной зараженной группой с $p < 0,05$;
** достоверность различий с контрольной зараженной группой с $p < 0,01$;
*** достоверность различий с контрольной зараженной группой с $p < 0,001$.

Применение Хиксозида привело к достоверному снижению их продукции, причем этот эффект был сравним с таковым при лечении изониазидом.

Следовательно, отмеченные изменения продукции провоспалительных цитокинов отражают общую тенденцию к их снижению, связанную с уменьшением воспалительных изменений в процессе лечения и, очевидно, параллельно снижению бактериальной нагрузки. Следует еще раз подчеркнуть, что положительный эффект применения Хиксозида не уступал таковому при назначении изониазида.

4.4. Выработка противотуберкулезных и противолекарственных антител у инфицированных и интактных животных при действии терапевтических доз препарата «Хиксозид».

Сывороточные антитела против микобактериальных антигенов культурального фильтрата (CF) *M.tuberculosis* штамма $H_{37}Rv$, биоконъюгатов с лекарственными препаратами (BSA-INH, BSA-DO) и с BSA определяли в непрямом иммуноферментном анализе [4]. Исследовали антитела общего IgG, подклассов IgG1, IgG2a и классов IgA и IgM. На 28-й день эксперимента брали кровь у контрольной группы интактных животных (Ctrl 28d) и

у зараженных 100 КОЕ *M.tuberculosis* $H_{37}Rv$ (Ctrl-Mtb 28d). Кровь также брали на 42 день (6 недель) и 56 день (8 недель) у зараженных мышей (Ctrl-Mtb 42d и 56d) и получавших терапию изониазидом (INH Mtb 42d или 56d) и Хиксозидом (Hiks Mtb 42d или 56d), а также у интактных мышей, получавших терапию Хиксазидом (Hiks Ctrl 42d или 56d).

Терапия Хиксозидом зараженных мышей приводила к достоверному увеличению титров (аффинности) противотуберкулезных антител IgG (табл. 3) и IgM классов, особенно к восьмой неделе эксперимента, при этом уровни антител оставались ниже таковых в контрольной группе мышей на всех исследуемых сроках. Исследования подклассов противотуберкулезных IgG показывают, что изменения в аффинности происходят в основном за счет IgG2a и, частично, IgG2b антител.

Противолекарственные IgG антитела, направленные против изониазида и диоксидина, нарастали при терапии как Хиксозидом так и изониазидом, достигая наибольших показателей на восьмой неделе эксперимента, при этом достоверно увеличивались как титры, так и уровни IgG в сравнении с контрольной группой зараженных животных, не получавших терапии.

Анализ подклассов противолекарственных IgG антител показал, что повышение ответа против изониазида происходит в основном за счет IgG1 антител, тогда как ответ на диоксидин наблюдали за счет достоверного увеличения титров и уровня IgG2b антител.

В группе интактных (не зараженных) мышей, которым параллельно вводили Хиксозид, титры и уровни противолекарственных антител были незначительными.

Следовательно, противолекарственные антитела образуются в организме животных в основном при наличии и развитии туберкулезного инфекционного процесса, их титры и уровни были сравнимыми как при лечении изониазидом, так и Хиксозидом. Нежелательных реакций при их появлении не обнаружено на фоне достижения лечебного эффекта указанных препаратов.

5. Морфологическая оценка характера репаративных процессов в паренхиматозных органах в процессе лечения препаратом «Хиксозид» экспериментального туберкулеза у мышей.

Гистологические признаки специфического воспаления хорошо выражены в легких мышей через один месяц после аэрогенного заражения (контрольная группа). В верхних отделах легких вокруг бронхов и некоторых кровеносных сосудов появлялись характерные клеточные инфильтраты – пневмонические фокусы (рис. 12). Основу пневмонических фокусов составляли макрофаги с пенистой цитоплазмой (пенистые клетки – ПК), в которой концентрируется микобактерии. Пенистые макрофаги образовывали мелкие и более крупные скопления. Рядом с измененными ПК обычно можно видеть 1-3 полиморфноядерных лейкоцита (ПЯЛ) без признаков деструкции, а также лимфоциты. Последние располагались диффузно или формировали небольшие скопления вокруг мелких кровеносных сосудов, в т. ч. в зоне инфильтратов. Площадь воздушной легочной паренхимы в этот период наблюдения сокращена до 65-70%. В микроциркуляторной сети наблюдали полнокровие, выраженную агрегацию эритроцитов (т.н. *сладж*), выход отдельных клеточных элементов крови во внутриальвеолярное пространство.

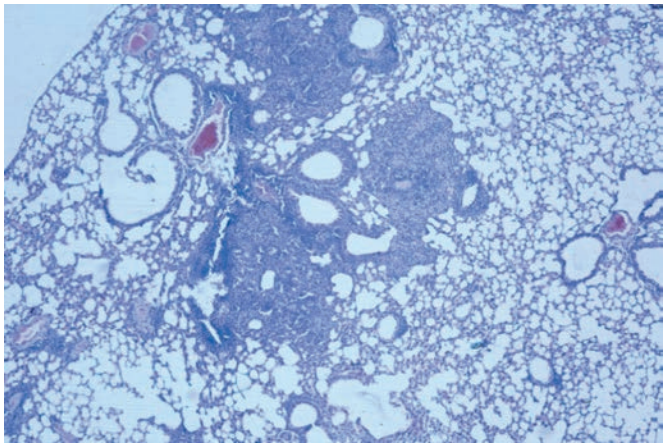


Рис. 12. Сокращение площади воздушной паренхимы, полнокровие сосудистой сети, агрегация эритроцитов в легких мыши контрольной группы через один месяц после аэрогенного заражения M.tuberculosis $H_{37}Rv$. Окраска гематоксилином и эозином (× 125).

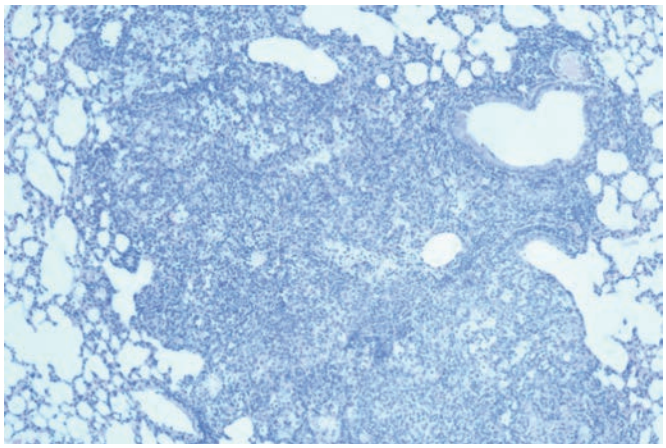


Рис. 13. Крупный пневмонический фокус, состоящий из перибронхиального и периваскулярных клеточных инфильтратов в легких мыши контрольной группы через 1,5 месяца после заражения M.tuberculosis $H_{37}Rv$. Окраска гематоксилином и эозином (× 125).

Через 1,5 мес. (шестая неделя эксперимента) после заражения в контрольной группе специфический воспалительный процесс распространялся и на нижние отделы легких. Клеточные инфильтраты сливались между собой и занимали до 45-50% площади паренхимы (рис. 13). В эти сроки в группах мышей, получавших в течение двух недель изониазид или

Хиксозид, морфологическая картина специфического воспаления существенно не отличалась от описанной в контрольной группе.

У опытных мышей, получавших ингаляции лекарственных препаратов в течение четырех недель (восьмая неделя эксперимента), обращала на себя внимание положительная динамика туберкулезного воспаления, наиболее выраженная при применении Хиксозида. У этих мышей (рис. 14) воздушная легочная паренхима составляла не менее 55-60% (у получавших изониазид – 45-50%, в контрольной группе – не более 30-35%). При этом частота выявления ПК с просветленной цитоплазмой в большинстве инфильтратов заметно ниже, чем в контроле и у животных, получавших изониазид. В части инфильтратов преобладают лимфоциты, которые формировали более крупные, чем у мышей контрольной группы, плотные скопления вокруг мелких кровеносных сосудов.

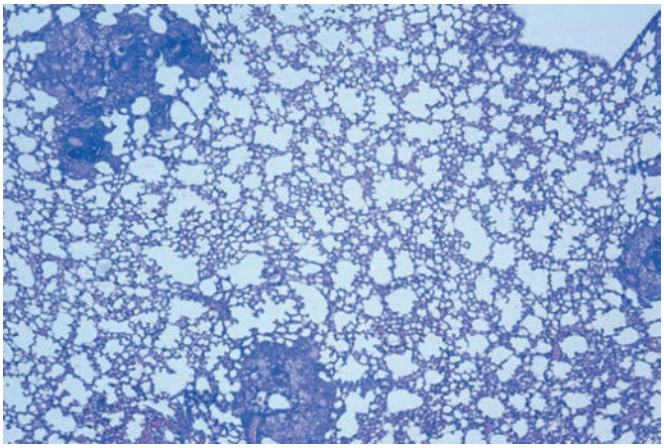


Рис. 14. Преобладание воздушной паренхимы в легких мыши, получавшей в течение четырех недель Хиксозид. Окраска гематоксилином и эозином (× 150).

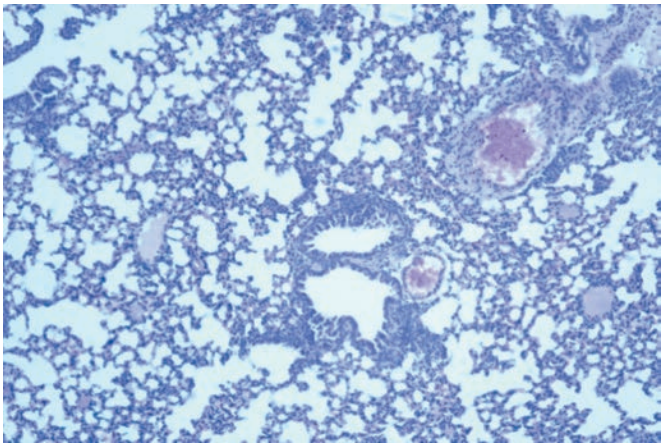


Рис. 15. Нормальная структура легочной паренхимы интактной мыши после ингаляции хиксозидом. Окраска гематоксилином и эозином (× 250).

Ингаляционное введение Хиксозида интактным (не зараженным) мышам не оказывало какого-либо заметного нежелательного влияния на структуру легочной паренхимы (рис. 15) по сравнению с интактными мышами, получавшими ингаляции физиологического раствора. Лишь в отдельных, небольших участках легкого, у мышей обеих групп можно видеть некоторое повышение проницаемости воздушно-кровяного барьера для форменных элементов крови, главным образом эритроцитов, местами формировавших мелкие скопления во внутриальвеолярном пространстве.

Сравнительное изучение *in vivo* микробиологическими, иммунологическими и гистологическим методами противотуберкулезной активности препарата «Хиксозид» на модели экспериментального туберкулеза мышей при аэрогенном инфицировании позволило сделать ряд принципиальных выводов.

Выводы

1. Краткосрочное (в течение месяца) лечение препаратом «Хиксозид» оказывает положительный эффект на течение туберкулезного процесса у мышей.

2. Препарат «Хиксозид» оказывает сочетанное действие на бактериальные клетки и обладает способностью к некоторому повреждению ДНК и белков, но не вызывает значимого окислительного стресса.

3. Развитие окислительного стресса и повышение протеолитической активности в клетках легких наблюдается при развитии заболевания, вызванного *M.tuberculosis*. Экспрессия в тканях пораженных органов белков SOD-2, BAX, AIF (в печени) коррелирует с интенсивностью окислительного стресса. Проявления патологии снимаются при использовании препарата «Хиксозид» и изониазида практически по всем параметрам.

4. Применяемые терапевтические концентрации препарата «Хиксозид» не оказывают токсического влияния на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, цитотоксический эффект проявляется только в диапазоне достаточно высоких концентраций (400 мкг/мл).

5. Ингаляционное лечение препаратом «Хиксозид» инфицированных *M. tuberculosis* мышей к четвертой неделе приводит к более заметному и достоверному уменьшению количества КОЕ микобактерий в легком, по сравнению с мышами, получавшими изониазид.

6. Применение препарата «Хиксозид» в этих условиях способствует достоверному уменьшению доли макрофагов и нейтрофилов в легочной ткани зараженных мышей по сравнению с контролем, особенно через четыре недели лечения, увеличению процентного содержания CD4 лимфоцитов до нормы, снижению доли апоптотических клеток среди них, снижению количества $CD4^+$ $CD62L^-CD27^-$ и $CD8^+$ $CD62L^-CD27^-$ клеток и уровня продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, что коррелирует с уменьшением степени активности туберкулезного процесса.

7. Противолекарственные антитела различных классов и подклассов иммуноглобулинов образуются в организме

животных только при наличии и развитии туберкулезного инфекционного процесса, их титры и уровни сравнимы при лечении как изониазидом, так и препаратом «Хиксозид». Нежелательных реакций при их появлении не обнаруживается на фоне достижения лечебного эффекта указанных препаратов.

8. Ингаляционное введение препарата «Хиксозид» интактным мышам не оказывает нежелательного влияния на структуру легочной паренхимы по данным гистологического исследования, но демонстрирует более выраженное положительное влияние на динамику процессов заживления очагов специфического воспаления в легких и восстановления структурно-функциональных особенностей по сравнению с изониазидом.

Литература

1. *Манухов И. В., Котова В. Ю., Мальдов Д. Г. и др. Индукция окислительного стресса и SOS-ответа в бактериях Escherichia coli растительными экстрактами: роль гидроперекисей и эффект синергизма при совместном действии с цисплатиной // Микробиология. – 2008. – Т. 77. – № 5. – С. 1–8.*
2. *Манухов И. В., Котова В.Ю., Завильгельский Г. Б. Lux-биосенсоры для детекции SOS-ответа, теплового шока и окислительного стресса // Биотехнология. – 2009. – № 6. – С. 16-25.*
3. *Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2010-2011 гг. Статистические материалы и аналитический обзор основных показателей.– М.: ООО «Колор Медиа», 2013. – 48 с.*
4. *Engvall E., Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G // Immunochemistry. – 1971. – Vol. 8. – N. 9. – P. 871-874.*
5. *Gadek J.E., Fells G.A., Zimmerman R.L., Crystal R.G. Role of connective tissue proteases in the pathogenesis of chronic inflammatory lung disease: review // Environ. Health Perspect. – 1984. – Vol. 55. – N. 4. – P. 297-306.*
6. *Global tuberculosis report 2012.- WHO (WHO/HTM/TB/ 2012.6). – 98 p.*
7. *Kapina M.A., Shepelkova G.S., Mischenko V.V. et al. CD27low CD4 T-lymphocytes that accumulate in the mouse lungs during mycobacterial infection differentiate from CD27high precursors in situ, produce IFN-gamma, and protect the host against tuberculosis infection // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – N. 2. - P. 976-985.*
8. *Lyadova I.V., Oberdorf S., Kapina M.A. et al. CD4 T cells producing IFN-gamma in the lungs of mice challenged with mycobacteria express a CD27-negative phenotype // Clin. exp. Immunol. – 2004. – Vol. 138. – N. 1. – P. 21-29.*
9. *Twining S. S. Fluorescein isothiocyanate-labeled casein assay for proteolytic enzymes // Anal. Biochem. – 1984. – Vol. 143. – N. 1. – P. 30–34.*
10. *Zavilgelsky G.B., Kotova V.Yu., Manukhov I.V. Action of asymmetric 1,1-dimethylhydrazine on bacterial cells is determined by hydrogen peroxide // Mutation Res. – 2007. – Vol. 634. – N. 1-2. – P. 172-176.*

Сведения об авторах

Гергерт Владислав Яковлевич *– заведующий отделом иммунологии ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН», доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-72

e-mail: hergertv@yandex.ru

Попова Ольга Александровна *– руководитель направления по туберкулезным препаратам ООО «Мир-Фарм», кандидат биологических наук*

Адрес: 119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., д. 12, стр. 16

Тел.: + 7 (495) 984-28-40, + 7 (495) 984-28-41

e-mail: oapopova@mirpharm.ru

УДК 615.281.9–015.44:616–002.5

БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СПАРФЛО® *IN VITRO* В ОТНОШЕНИИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА С РАЗЛИЧНЫМ СПЕКТРОМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

С.Г. Сафонова[1], И.Р. Дорожкова[1], Г.Е. Фрейман[1], С.Л. Веденина[2], О.О. Кутырова[2], Е.М. Богородская[1]

BACTERIOSTATIC ACTIVITY OF SPARFLO® *IN VITRO* ON MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS WITH VARIOUS SPECTRUM OF DRUG RESISTANCE

S.G. Safonova, I.R. Dorozhkova, G.E. Freiman, S.L. Vedenina, O.O. Kutyrova, E.M. Bogorodskaya

Для определения бактериостатической активности препарата спарфлоксацина (Спарфло®) in vitro в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) с различным спектром лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам определяли его минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) в мкг/мл методом серийных разведений с двойным шагом снижения. На первом этапе исследования определение МИК Спарфло® проводилось с использованием 10 тест-штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом, и музейного чувствительного лабораторного тест-штамма M.tuberculosis H37Rv, на втором этапе с использованием 200 штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом и больных с рецидивом заболевания до начала лечения. Для чувствительных штаммов МБТ и штаммов МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам МИК составила от 0,25 до 0,5 мкг/мл. Для штаммов МБТ с широкой лекарственной устойчивостью МИК определялась в диапазоне от 1,0 до 2,0 мкг/мл. Установлено, что у штаммов МБТ при сохраненной чувствительности к фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину) и моно-устойчивости к офлоксацину, чувствительность к спарфлоксацину сохраняется.

***Ключевые слова**: микобактерии туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты, минимальная ингибирующая концентрация.*

Sparflo® – comparably new antimycobacterial agent of fluoroquinolone group produced by «Dr Reddy´s Laboratory´s Ltd» (India). Sparflo® may be applied in perspective for treatment of multi- and extended drug-resistant tuberculosis (MDR and XDR TB). But it´s necessary to know the main farmacologic data of morbidity agent and first of all, its drug sensitivity to Sparflo®.

Article is devoted to the in vitro study of minimal inhibitory concentrations (mcg/ml) and the levels of bacteriostatic activity of Sparflo® in 200 strains of mycobacteria tuberculosis picked out from new detected tuberculosis patients and patients under suspicion on relapse who have various spectrum of drug resistance. These data may help to select strains with the most proper levels of drug resistance.

***Keywords**: Mycobacteria tuberculosis, multidrug-resistance, extended drug-resistance, anti-tuberculosis drugs, minimal inhibitory concentration.*

[1] ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

Введение

Распространение возбудителя туберкулеза (ТБ) с лекарственной устойчивостью (ЛУ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) является в последние десятилетия одним из ведущих факторов, определяющих снижение эффективности лечения больных ТБ, рост смертности от ТБ, ухудшение эпидемической ситуации в стране [1].

Для лечения ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя применяют достаточно эффективные ПТП основного ряда, но при выявлении микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) необходимо использовать более дорогие и обладающие выраженным токсическим воздействием препараты резерва, что требует дополнительных экономических вложений и медицинского обеспечения.

Стратегия лечения больных ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя до настоящего времени еще окончательно не разработана, многим пациентам назначают те же препараты, что используются при лечении ТБ с МЛУ МБТ [6].

Успешное лечение больных ТБ с ЛУ МБТ возможно лишь при наличии быстрой и точной верификации диагноза и определения лекарственной чувствительности возбудителя, что требует применения методов ускоренной лабораторной диагностики и тесного сотрудничества между лабораторией и фтизиатрами-клиницистами.

Главным показателем лекарственной чувствительности, независимо от метода ее определения, является величина минимальной ингибирующей концентрации – МИК (в мкг/мл), т. е. минимальная концентрация препарата, которая задерживает видимый рост микроорганизма в стандартном опыте. Величину МИК определяют методом серийных разведений с двойным шагом снижения. На практике величина МИК позволяет отнести исследуемый штамм микроорганизма к одной из трех общепринятых категорий: чувствительной, умеренно устойчивой и устойчивой.

Микроорганизм считают ***чувствительным***, если у него отсутствует механизм устойчивости к антимикробному препарату и при лечении стандартными дозами исследуемого препарата отмечается хорошая терапевтическая эффективность.

Устойчивым к антимикробному препарату считают микроорганизм, если он имеет механизмы устойчивости к данному препарату и при лечении этим препаратом отсутствует клинический эффект даже при использовании максимальных терапевтических доз препарата.

Микроорганизм относят к ***умеренно устойчивым***, если по своей чувствительности он занимает промежуточное положение между чувствительными и устойчивыми штаммами и при лечении клинический эффект наблюдают только при использовании высоких терапевтических доз данного препарата.

Определение критериев лекарственной чувствительности/устойчивости намного более сложный процесс. При этом необходимо учитывать ряд факторов, включая особенности фармакокинетики препарата (колебание концентраций, распределение в организме, связывание с белками и др.), частоту возникновения и характер распределения устойчивых клонов в микробной популяции, скорость и равномерность роста популяции в применяемых условиях опыта.

В этой связи для максимально достоверной экстраполяции результатов тестирования *in vitro* требуются многочисленные и разноплановые исследования. Например, в ходе выработки критериев чувствительности в лаборатории должны быть исследованы штаммы МБТ, выделенные не менее чем от 200 больных.

При определении лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ, в первую очередь, желательно использование стандартизированных методов, к которым относится автоматизированная система BACTEC MGIT 960 [2, 3, 4].

Цель исследования

Изучение бактериостатической активности антибактериального препарата спарфлоксацина (Спарфло®) *in vitro* в отношении микобактерий туберкулеза с различным спектром лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Материалы и методы исследования

На первом этапе исследования осуществлен подбор 10 тест-штаммов МБТ, как чувствительных, так и устойчивых к различным противотуберкулезным препаратам, выделенных от больных ТБ, и музейного чувствительного лабораторного тест-штамма *M.tuberculosis* $H_{37}Rv$ ATCC № 25618, которые были охарактеризованы следующими:

1. Путем пересева исследуемых штаммов на жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 с использованием автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 с целью перевода микобактериальных клеток в одинаковую фазу роста и получения с помощью BACTEC MGIT 960 величины КОЕ/мл для характеристики каждого штамма.

2. Путем определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) препарата Спарфло® *in vitro* на жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 с использованием тест-штаммов МБТ с различной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда и чувствительного музейного штамма $H_{37}Rv$.

В настоящее время объективным методом определения МИК антибактериальных и антимикробных препаратов является метод серийных разведений на автоматизированной системе BACTEC MGIT 960. Это позволяет упростить и ускорить проведение исследования.

Таблица. Результаты изучения минимальных ингибирующих концентраций препарата Спарфло® с использованием тест-штаммов микобактерий туберкулеза

№№ Тест-штаммов	Характеристика штаммов МБТ	Концентрации препарата (мкг/мл)								
		16,0	8,0	4,0	2,0	1,0*	0,5**	0,25	0,125***	0,063***
1	Ч	—	—	—	—	—	—	—	++	+++
2	Ч	—	—	—	—	—	—	—	+	+++
3	Ч	—	—	—	—	—	—	—	+	+++
4	МЛУ	—	—	—	—	—	—	—	+	+++
5	МЛУ	—	—	—	—	—	—	—	++	+++
6	ШЛУ	—	++	++	++	++	++	++	++	+++
7	ШЛУ	—	—	—	—	+	++	++	++	+++
8	ШЛУ	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++
9	ШЛУ	—	—	—	+	+	+	++	++	+++
10	ШЛУ	—	—	++	++	++	+++	+++	+++	+++
11	Контроль $H_{37}Rv$	—	—	—	—	—	—	—	+	+++

Примечание:
Ч – тест-штамм, чувствительный ко всем противотуберкулезным препаратам;
МЛУ – тест-штамм с множественной лекарственной устойчивостью;
ШЛУ – тест-штамм с широкой лекарственной устойчивостью;
МБТ – микобактерии туберкулеза;
(—) – отсутствие роста МБТ (чувствительность сохранена);
(+, ++, +++) – наличие роста МБТ (устойчивость к препарату).

* Соответствует пиковой концентрации спарфлоксацина в крови спустя 3-6 часов после приема 200 мг per os [5]
** Соответствует пиковой концентрации спарфлоксацина в крови через 24 часа после приема 200 мг per os [5]
*** Концентрации ниже минимальной терапевтической дозы [5]

Определение бактериостатической активности препарата Спарфло® проводили в обогащенной жидкой среде Middlebrook 7H9 в следующих концентрациях: 0,125, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 и 16,0 мкг/мл. Контролем служило сравнение с ростом данных штаммов на среде, не содержащей препарата.

Микобактериальную суспензию, содержащую 100 млн. микробных тел в 1 мл, засевали в каждую пробирку с указанными концентрациями, включая контрольные пробирки без препарата.

Детекцию роста культуры МБТ проводили с помощью автоматизированной системы учета роста культур BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, США) в специальных пробирках MGIT, содержащих связанный флюорофор под полупроницаемой мембраной на дне пробирки. Высвобождение флюорофора и испускание света определенной волны прямо пропорционально зависит от потребления микобактериальными клетками кислорода в среде. Чем больше активно делящихся клеток в среде, тем больше они потребляют кислорода и тем больше выделяется флюорофора. Детекцию роста микобактериальных культур проводили каждый час с помощью программного обеспечения Epicenter (Becton Dickinson, США). Время проведения эксперимента составило 42 дня, согласно протоколу Becton Dickinson.

После получения роста культуры были подвергнуты контролю на видовую специфичность (принадлежность к микобактериям туберкулеза). Для контроля специфичности роста культуры микобактерий применяли: визуальный осмотр положительных пробирок (среда прозрачная, на дне пробирки могут отмечаться зернистые или облаковидные включения), микроскопия осадка при окраске по Цилю-Нельсену и ДНК-идентификация (исследование всех выделенных культур методом ПЦР на IS6110).

Для выполнения второго этапа исследования проводили анализ полученных результатов и отбирали концентрации препарата для дальнейшего изучения МИК у штаммов МБТ, выделенных от 200 больных ТБ.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании проведенного исследования с тест-культурами МБТ с различным спектром ЛУ определяли МИК препарата Спарфло® (табл.)

Для чувствительных штаммов МБТ и штаммов МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), но чувствительных к фторхинолонам, МИК колебалась в диапазоне 0,25-0,5 мкг/мл. Для штаммов МБТ с ШЛУ МИК определялась в диапазоне 1,0-2,0 мкг/мл.

Следует отметить, что тест-штаммы с ШЛУ №№ 7, 8, 9 обладали лекарственной устойчивостью только к офлоксацину (их можно отнести к умеренно-устойчивым штаммам к спарфлоксацину), а тест-штаммы №№ 6 и 10 имели устойчивость как

к офлоксацину, так и к левофлоксацину и были устойчивы к спарфлоксацину.

Все использованные в исследовании тест-штаммы МБТ, выделенные от больных туберкулезом, были охарактеризованы с помощью тест-системы ТБ БИОЧИП-2, позволившей выявить мутации *gyr-A*, ассоциируемые с устойчивостью к фторхинолонам. Данные мутации были выявлены у всех тест-штаммов с ШЛУ.

В дальнейшем при изучении лекарственной чувствительности штаммов МБТ к препарату Спарфло® были сформированы две группы, включившие материалы от 100 больных каждая.

Первую группу составили 100 штаммов МБТ, выделенных от 100 диагностических пациентов с подозрением на ТБ и у впервые выявленных больных ТБ до начала лечения.

Вторую группу составили 100 штаммов МБТ, выделенных от 100 больных с подозрением на рецидив ТБ и с рецидивом заболевания до начала лечения.

В качестве контрольного штамма использовали чувствительный лабораторный штамм $H_{37}Rv$.

Определение лекарственной чувствительности к препарату Спарфло® у всех выделенных штаммов МБТ проводили в диапазоне (2,0, 1,0, 0,5, 0,25 мкг/мл), установленном при исследовании тест-штаммов на первом этапе.

Чувствительными считались штаммы в том случае, если устойчивости в указанном диапазоне не выявляли.

Умеренно-устойчивыми считались штаммы при наличии устойчивости в диапазоне от 0,25 до 0,5 мкг/мл.

При наличии устойчивости в диапазоне от 1,0 до 2,0 мкг/мл штаммы считались устойчивыми.

В зависимости от спектра ЛУ штаммов МБТ, каждая группа была разделена на три подгруппы: штаммы МБТ, чувствительные к изониазиду и рифампицину (H и R); штаммы МБТ с МЛУ (устойчивые к H и R, но чувствительные к препаратам группы фторхинолонов) и штаммы МБТ с ШЛУ.

100 штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом (первая группа), распределились следующим образом: у 27 штаммов МБТ была сохранена чувствительность к H и R; у 43 штаммов МБТ отмечена МЛУ с сохраненной чувствительностью к препаратам группы фторхинолов (офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, ципрофлоксацину), 30 штаммов имели ШЛУ, из них у 100% отмечена устойчивость к офлоксацину, а у части штаммов дополнительно выявлена устойчивость к левофлоксацину и моксифлоксацину.

Из 100 штаммов МБТ, выделенных от больных с рецидивом ТБ (вторая группа), у 26 штаммов была сохранена чувствительность к H и R, у 41 штамма МБТ отмечена МЛУ при сохранении чувствительности к фторхинолонам, 33 штамма МБТ имели ШЛУ, при этом имелась устойчивость к одному и более препаратам из группы фторхинолов.

При определении лекарственной чувствительности к Спарфло® штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных ТБ, установлено, что при сохраненной чувствительности к H и R в девяти случаях из 27 (33,3%) выявлена умеренная устойчивость к Спарфло® (0,25 и 0,5 мкг/мл), которая в трех случаях сочеталась с устойчивостью к офлоксацину, левофлоксацину или к канамицину.

Аналогичные результаты были получены при определении чувствительности к Спарфло® штаммов МБТ от больных с рецидивом заболевания: при сохраненной чувствительности к H и R умеренная устойчивость к Спарфло® (0,25 и 0,5 мкг/мл) отмечена в восьми случаях из 26 (30,8%), что в пяти случаях сочеталось с устойчивостью к офлоксацину и к левофлоксацину.

При определении лекарственной чувствительности к Спарфло® штаммов МБТ МЛУ с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам, выделенных как от впервые выявленных больных ТБ, так и от больных с рецидивом ТБ, отмечена чувствительность в 70% ко всем концентрациям Спарфло® и в 30% – умеренная устойчивость в диапазоне от 0,25 до 0,5 мкг/мл.

При определении лекарственной чувствительности к Спарфло® штаммов МБТ с ШЛУ, выделенных как от впервые выявленных больных, так и от больных с рецидивом заболевания, в 30 % отмечена умеренная устойчивость к Спарфло® (0,25-0,5 мкг/мл) при наличии устойчивости только к офлоксацину.

В 75% случаев устойчивость к Спарфло® выявлена в концентрациях 1,0-2,0 мгк/мл, при этом следует отметить, что данная устойчивость сочеталась с устойчивостью к левофлоксацину и моксифлоксацину.

Таким образом, независимо от группы больных, при сохранении чувствительности штаммов МБТ к препаратам фторхинолового ряда (офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) чувствительность к Спарфло® отмечена в концентрациях от 0,5 до 2,0 мкг/мл. При устойчивости штаммов МБТ к офлоксацину, но при сохраненной чувствительности к левофлоксацину и моксифлоксацину, чувствительность к Спарфло® также сохранялась.

Заключение

При чувствительности МБТ к левофлоксацину, при моноустойчивости к офлоксацину в схемы химиотерапии больных туберкулезом можно включать Спарфло® вследствие его аналогичной эффективности. При клинической необходимости Спарфло® может быть включен в схему лечения больных туберкулезом при сохранении чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину.

Литература

1. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization: Geneva, 2008. – (WHO/HTM/TB/2008.402).

3. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis / World Health Organization: Geneva, 2009. – (WHO/HTM/TB/2009.442).

4. Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis / World Health Organization: Geneva, 2007. – (WHO/HTM/TB/2007.385).

5. The Internet drug index. 2014. URL: htpp://www.rxlist.com/zagam-drug/clinical-pharmacology.htm (Дата обращения 14.04.2014).

6. Phillips L. TB's revenge // Nature. – 2013. – Vol. 493. – P. 14-16.

Сведения об авторах

Сафонова Светлана Григорьевна *– заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10
Тел. + 7 (499) 268-08-76, факс + 7 (499) 785-20-82
e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

Дорожкова Инна Рафаиловна *– главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-70-33, факс + 7 (499) 785-20-82

Фрейман Георгий Ефимович *– заведующий Централизованной бактериологической лабораторией ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-70-33, факс + 7 (499) 785-20-82
e-mail: g.freiman@mail.ru

Веденина Светлана Леонидовна *– маркетинг-менеджер «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»*

Адрес: 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел. + 7 (495) 795-39-39, факс + 7 (495) 795-39-08
e-mail: Vedenina@drreddys.com

Кутырова Ольга Олеговна *– старший бренд-менеджер «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»*

Адрес: 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел. + 7 (495) 795-39-39, факс + 7 (495) 795-39-08
e-mail: olga.kutyrova@drreddys.com

Богородская Елена Михайловна *– директор ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-00-05
Факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: mnpcbdir2012@yandex.ru

УДК 616.24-002.5:616-03:615.27

ПРЕПАРАТ ГЛУТОКСИМ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

А.В. Карпов

ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», г. Великий Новгород.

GLUTOXIM® IN COMBINED TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A.V. Karpov

В открытом проспективном сравнительном исследовании, включившем 113 пациентов с различными формами ТБ легких (57 больных в основной и 56 в контрольной группе, в т. ч. с МЛУ МБТ соответственно 27 и 26 больных), доказана высокая эффективность препарата Глутоксим® как антибиотического адъюванта. У получавших Глутоксим® больных прекращение бактериовыделения к концу второго месяца терапии достигнуто в 90% случаев при ТБ без МЛУ МБТ и 77,8% при МЛУ МБТ (в контрольной группе – соответственно 73,3% и 34,6%), закрытие полостей распада в легких – у 83% больных (74% – в контрольной группе), достоверно быстрее происходило купирование симптомов интоксикации – у 92,9% больных к концу второго месяца (в контрольной группе за этот период – только у 41,1%). У пациентов, получавших Глутоксим®, токсические реакции на химиотерапию отмечены у 5,3% (в контрольной группе – 10,7%, p = 0,28), но их купировали быстрее (в среднем к 40-му и к 80-му дню наблюдения, соответственно, p = 0,002). При включении препарата Глутоксим® в режимы терапии средний срок пребывания в стационаре при ТБ легких без лекарственной устойчивости МБТ сократился на 45 дней, а при ТБ, вызванном МБТ с МЛУ – на 32 дня.

In an open-label, prospective, comparative study involving 113 patients with various forms of pulmonary tuberculosis (57 patients in the study group and 56 in the control group, including patients with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis, 27 and 26 patients, respectively), the high efficacy of Glutoxim® as an antibiotic adjuvant was shown. In patients treated with Glutoxim®, the bacterial excretion was stopped in 90% of cases of tuberculosis without multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis and 77.8% of cases of multi-drug resistance of Mycobacterium tuberculosis by the end of the second month (in the control group – 73.3% and 34.6 %, respectively), the closure of cavities in the lungs was achieved in 83% of patients (74% in the control group), and the relief of intoxication symptoms occurred significantly faster in 92.9% of patients by the end of the second month (in the control group – only in 41.1% for the same period). In patients treated with Glutoxim®, toxic reactions to chemotherapy were observed in 5.3% (in the control group – in 10.7%, p = 0.28), but they were stopped faster (on average by the 40th and 80th day of observation, respectively, p = 0.002). In the case of addition of Glutoxim® to treatment regimens, the average duration of hospitalization in pulmonary tuberculosis without multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis and tuberculosis caused by multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis was shortened by 45 days and 32 days, respectively.

Введение

Низкая эффективность стандартной химиотерапии туберкулеза (ТБ) и нарастающая устойчивость *M.tuberculosis* (МБТ) к антибактериальным препаратам послужили основой поиска новых фармакологических средств и методов, направленных на повышение защитных функций организма, влияющих на лечение и профилактику ТБ.

Исследования последних лет отмечают расширение спектра устойчивости возбудителя к современным противотуберкулезным препаратам, в том числе резервного ряда [3, 4]. В связи с этим большое значение приобретает новый подход в лечении ТБ – использование средств, активизирующих врожденный иммунитет и обладающих опосредованной антимикробной активностью. На фоне недостаточной эффективности используемых в настоящее время для лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ противотуберкулезных препаратов, введение в схемы терапии антибиотических адъювантов – соединений, потенцирующих активность противомикробных средств, предупреждающих возникновение и распространение лекарственной устойчивых микроорганизмов, может существенно увеличить результативность лечения, особенно в случае уже имеющейся МЛУ МБТ [10]. Использование антибиотических адьювантов – новая стратегия, которая может лечь в основу преодоления лекарственной устойчивости МБТ.

Установлено, что одним из факторов формирования лекарственной устойчивости является незавершенный фагоцитоз МБТ макрофагами [2]. В связи с этим, новым направлением в стратегии лечения ТБ становится поиск механизмов воздействия на макрофаг с целью активации его фагоцитарной функции. Путей воздействия на механизм активации в системе врожденного иммунитета несколько. Условно их можно разделить на две большие группы: физические и фармакологические.

Антибиотическими адъювантами являются препараты, относимые к группе регуляторов внутренних защитных систем организма (*innate defense regulators, IDR*). Единственным зарегистрированным на территории Российской Федерации представителем этого класса препаратов является Глутоксим®. Основными фармакологическими эффектами препарата Глутоксим® являются потенцирование эффекта антимикробной терапии, в т. ч. повышение доступности мишени (микроорганизма – возбудителя заболевания) к действию лекарственных препаратов и преодоление лекарственной устойчивости микроорганизмов.

В ведущих российских и зарубежных научных центрах проведены исследования:

– по изучению способности препарата Глутоксим® влиять на стабильность молекулы, секрецию и активность катионных антимикробных пептидов;

– по изучению способности препарата Глутоксим® восстанавливать противомикробное действие изониазида на МБТ с неактивным ферментом каталаза-пероксидаза [10];

– по изучению способности препарата Глутоксим® влиять на антимикобактериальную активность фагоцитов чувствительных и устойчивых к ТБ мышей [5];

– по изучению способности препарата Глутоксим® влиять на сигнальные пути, контролирующие процессы экзоцитоза макрофагов [6, 7].

В этих работах, в частности, показано, что Глутоксим® усиливает секрецию макрофагами эндогенных антибиотиков – катионных антимикробных пептидов (КАП) дефенсинов и каталецидинов, стимулирует их поглощение микобактериями. КАП эффективны против широкого спектра бактерий, грибов и вирусов, включая МБТ. Действие небольших КАП приводит, главным образом, к нарушению структуры и функций цитоплазматической мембраны микроорганизмов, что, в свою очередь, ведет к гибели последних. При поглощении микобактериями антимикробные пептиды также приводят к гибели МБТ. Антибактериальная активность препарата Глутоксим® проявляется при его введении *in vivo*, требует для своей реализации наличия способного к мобилизации пула эндогенных КАП. Применительно к действию препарата Глутоксим®, антимикробные пептиды выступают эффекторными молекулами, предопределяя антибактериальный эффект препарата [8, 12].

Действие препарата Глутоксим® дополняется эффектом преодоления лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду. Глутоксим® инициирует реакцию трансформации изониазида (пролекарства) в фармакологически активную форму – изоникотиновую кислоту, обладающую бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении возбудителя туберкулеза, что позволяет преодолеть лекарственную резистентность МБТ, обусловленную негативной трансформацией генов *katG* (ген каталазы-пероксидазы) и *inhA* (ген енол-АПБ-редуктазы) [11].

Экспериментально подтверждено, что Глутоксим® ограничивает возможности внутриклеточного паразитирования МБТ, которое обеспечивает микобактериям иммунологическую и лекарственную устойчивость. Глутоксим® стимулирует экзоцитоз (выведение) везикул из макрофагов с внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами, включая МБТ, обеспечивая их удаление из фармакологического убежища и делая доступными для действия антибактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин. Фармакологический эффект препарата Глутоксим®, применительно к антибактериальной активности перечисленных антибиотиков, является в данном случае потенцирующим, так как повышает доступность мишени (микроорганизмов) к действию лекарства [1].

Адъювантное действие препарата Глутоксим® сочетается с инициацией комплекса защитных реакций в макроорганизме,

Табл. 1. Характеристика основной и контрольной групп больных, включенных в исследование

Группы больных и клинические формы туберкулеза	К-во больных	Основные характеристики						
		Наличие бактерио-выделения	Наличие распада легочной ткани	Лекарственная устойчивость МБТ:		Режимы химиотерапии		
				Нет	МЛУ	IIА	IIБ	IV
Основная группа (*n* = 57)								
Инфильтративный туберкулез	36	36	34	20	16	2	28	16
Диссеминированный туберкулез	17	17	15	10	7	1	9	7
Казеозная пневмония	3	3	3	—	3	—	—	3
Кавернозный туберкулез	1	1	1	—	1	—	—	1
Всего	57	57	53	30	27	3	27	27
Контрольная группа (*n* = 56)								
Инфильтративный туберкулез	35	35	32	20	15	2	18	15
Диссеминированный туберкулез	18	18	15	10	8	1	9	8
Казеозная пневмония	2	2	2	—	2	—	—	2
Кавернозный туберкулез	1	1	1	—	1	—	—	1
Всего	56	56	50	30	26	3	27	26

в частности, усилением экспрессии ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков, сопровождающееся токсикомодифицирующим, гепатопротекторным эффектами, ускорением репаративных процессов, то есть реакциями, наиболее уязвимыми при терапии противотуберкулезными препаратами.

Можно ожидать, что применение в комплексной терапии ТБ российского инновационного препарата Глутоксим® позволит обеспечить токсикомодифицирующий, гепатопротекторный эффекты, ускорить процессы репаративной регенерации и, в качестве антибиотического адъюванта к изониазиду, рифампицину, рифабутину, циклосерину, капреомицину и левофлоксацину, может стать решением основной проблемы фтизиатрии по преодолению лекарственной устойчивости МБТ.

Цель исследования

Изучить эффективность применения препарата Глутоксим® как регулятора внутренних защитных систем организма при лечении больных туберкулезом легких.

Табл. 2. Прекращение бактериовыделения у больных основной и контрольной групп

Группы больных и клинические формы туберкулеза	Наличие бактериовыделения в начале лечения		Прекращение бактериовыделения в ходе лечения	
	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ
Основная группа (*n* = 57)				
Инфильтративный туберкулез	20	16	18	14
Диссеминированный туберкулез	10	7	9	5
Казеозная пневмония	—	3	—	1
Кавернозный туберкулез	—	1	—	1
Всего:	30	27	27 / 90,0%	21 / 77,8%
Контрольная группа (*n* = 56)				
Инфильтративный туберкулез	20	15	15	5
Диссеминированный туберкулез	10	8	7	2
Казеозная пневмония	—	2	—	1
Кавернозный туберкулез	—	1	—	1
Всего:	30	26	22 / 73,3%	9 / 34,6%

Табл. 3. Закрытие полостей распада в легочной ткани у больных основной и контрольной групп

Группы больных и клинические формы туберкулеза	Наличие полости распада в начале лечения		Закрытие полости распада в ходе лечения	
	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ
Основная группа (*n* = 57)				
Инфильтративный туберкулез	19	16	17	13
Диссеминированный туберкулез	9	5	8	3
Казеозная пневмония	—	3	—	2
Кавернозный туберкулез	—	1	—	1
Всего:	28	25	25 / 89,3%	19 / 76,0%
Контрольная группа (*n* = 56)				
Инфильтративный туберкулез	19	17	16	10
Диссеминированный туберкулез	8	3	5	3
Казеозная пневмония	—	2	—	2
Кавернозный туберкулез	—	1	—	1
Всего:	27	23	21 / 77,8%	16 / 69,6%

Задачи исследования

1. Оценить эффективность включения в комплекс терапии больных туберкулезом легких препарата Глутоксим® в зависимости от чувствительности возбудителя к этиотропным препаратам.

2. Изучить влияние препарата Глутоксим® на течение токсических реакций, развившихся на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

3. Сравнить сроки пребывания в стационаре больных туберкулезом легких, получивших лечение по стандартным режимам и при включении в терапию Глутоксима®.

Материалы и методы исследования

В противотуберкулезных стационарах Новгородской области в 2012 г. проведено открытое сравнительное рандомизированное проспективное исследование, в которое были включены 113 пациентов с различными клиническими формами ТБ легких. В основную группу вошли 57 больных (39 мужчин и 18 женщин), в схему терапии которых был включен препарат Глутоксим®. Контрольную группу составили 56 пациентов (37 мужчин и 18 женщин) с аналогичной патологией, получавшие лечение по стандартным режимам. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и основному диагнозу (табл. 1).

Глутоксим® вводили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Оценку эффективности препарата проводили по следующим критериям: частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, динамика симптомов интоксикации и осложнений. Сравнительный анализ полученных результатов проведен с помощью критерия χ^2 [8].

Результаты исследования

Анализ полученных данных показал положительное влияние препарата Глутоксим® на общее состояние больных – быстрее снижалась интоксикация, уменьшалась слабость, повышался аппетит, увеличивалась масса тела, улучшалось общее самочувствие. В основной группе симптомы интоксикации купированы достоверно быстрее: у большинства – 53 (92,9%) больных – в первые два месяца. В контрольной группе уменьшение симптомов интоксикации к концу второго месяца лечения было выявлено только у 23 (41,1%) больных, тогда как у 33 (58,9%) пациентов – лишь в конце третьего месяца ($p < 0{,}0001$).

Одним из наиболее значимых показателей эффективности терапии является прекращение бактериовыделения, которое было достигнуто в группе пациентов, получавших Глутоксим®, у 48 из 57 больных (84,2%), в то время как в контрольной группе – только у 31 из 57 (55,4%, $p < 0{,}001$).

У больных ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, получавших Глутоксим® на фоне стандартной химиотерапии, частота прекращения бактериовыделения к концу второго месяца лечения оказалась выше (27 пациентов из 30 – 90,0%), чем в контрольной группе (22 пациента из 30 – 73,3%, $p = 0{,}095$). В группе пациентов ТБ с МЛУ МБТ, получавших Глутоксим®, прекращение бактериовыделения к концу второго месяца терапии достигнуто в 21 из 27 случаев (77,8%), а в контрольной группе – только в 9 из 26 (34,6%, $p = 0{,}015$) (табл. 2).

Закрытие полостей распада в группе больных, получавших в схеме лечения Глутоксим®, было отмечено в целом у 44 (83,0%) пациентов, а в контрольной группе – у 37 (74,0%, $p = 0{,}26$) (табл. 3).

Также было выявлено положительное влияние включения Глутоксима® в схемы терапии на развитие токсических эффектов противотуберкулезной химиотерапии (табл. 4).

Табл. 4. Токсические реакции на химиотерапию у больных основной и контрольной групп

Группы больных	К-во больных с токсическими реакциями		Сроки купирования токсических реакций ($M \pm m$, дни)
	абс.	%	
Основная группа ($n = 57$)	3	5,3	40,0 ± 4,9
Контрольная группа ($n = 56$)	6	10,7	80,0 ± 11,7

При включении Глутоксима® в схемы терапии токсические реакции на химиотерапию (повышение АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины) было выявлены только у 3 (5,3%) больных основной группы и у 6 (10,7%) – контрольной ($p = 0,28$). Хотя различие в частоте токсических реакций не является достоверным, купирование токсических реакций происходило достоверно быстрее в основной группе (в среднем к 40-му дню наблюдения), чем в контрольной (в среднем на 80-й день наблюдения) ($p = 0,002$).

Выявлено также, что включение в схемы терапии Глутоксима® повысило эффективность лечения сопутствующей патологии органов дыхания, сократив сроки лечения с 12,6 ± 4,4 до 7,2 ± 2,1 дней при бронхите ($p = 0,30$) и с 15,2 ± 5,4 до 8,3 ± 2,2 дней – при пневмонии ($p = 0,21$) (табл. 5).

У больных ТБ, вызванным лекарственно-чувствительными МБТ, получавших полный курс стандартной химиотерапии с применением Глутоксима®, средний срок лечения в стационаре сократился на 45 дней и составил 242,4 ± 32,0 дня против 287,0 ± 26,4 дня в контрольной группе ($p = 0,29$). При ТБ с МЛУ МБТ при включении в схемы лечения Глутоксима® средний срок стационарного лечения сократился на 32 дня, составив в основной группе 300,3 ± 28,2 дня и 332,4 ± 31,5 дня в контрольной группе ($p = 0,49$) (табл. 6).

Заключение

Включение препарата Глутоксим® как антибиотического адъюванта в схемы лечения больных ТБ легких в противотуберкулезных учреждениях Новгородской области повысило эффективность проводимой терапии. Так, прекращение бактериовыделения к концу второго месяца терапии было достигнуто у 90% больных ТБ при отсутствии лекарственной устойчивости МБТ, получавших Глутоксим®, и только у 73,3% больных контрольной группы. При ТБ с МЛУ МБТ эти показатели составили 77,8% и 34,6%, соответственно. Закрытие полостей распада в легких отмечено у 83% больных, получавших Глутоксим®, и у 74% – в контрольной группе. Купирование симптомов интоксикации у пациентов, получавших Глутоксим®, происходило достоверно быстрее – у 92,9% больных к концу второго месяца, в то время как в контрольной группе за этот период – только у 41,1% пациентов. У пациентов, получавших Глутоксим®, токсические реакции на противотуберкулезные препараты развивались реже и купировались достоверно быстрее, чем у пациентов в контрольной группе. Кроме того, при включении препарата Глутоксим® в режимы терапии средний срок пребывания в стационаре при ТБ легких без лекарственной устойчивости МБТ сократился на 45 дней, а при ТБ, вызванном МБТ с МЛУ – на 32 дня.

Проведенное исследование влияния включения препарата Глутоксим® в режимы лечения туберкулеза легких свидетельствует о его высокой эффективности, повышении качества лечения и целесообразности широкого применения, особенно – при лечении ТБ с МЛУ МБТ.

Табл. 5. Сопутствующие заболевания органов дыхания у больных основной и контрольной групп

Группы больных	Сопутствующая патология					
	Пневмония			Бронхит (острый, обострение хронического)		
	К-во больных		Сроки лечения ($M \pm m$, дни)	К-во больных		Сроки лечения ($M \pm m$, дни)
	абс.	%		*абс.*	%	
Основная группа ($n = 57$)	12	21,0	8,3 ± 2,2	14	24,6	7,2 ± 2,1
Контрольная группа ($n = 56$)	11	19,6	15,2 ± 5,4	12	21,4	12,6 ± 4,4

Табл. 6. Сроки стационарного лечения больных основной и контрольной групп

Группы больных	Сроки пребывания в стационаре ($M \pm m$, дни)	
	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ
Основная группа ($n = 57$)	242,4 ± 32,0	300,3 ± 28,2
Контрольная группа ($n = 56$)	287,0 ± 26,4	332,4 ± 31,5

Литература

1. Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Василенко К.П. и др. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом Глутоксим // 1-й Всероссийский научный форум «Инновационные технологии медицины XXI века»: Сб. тезисов. – 2005. – С. 405-407.

2. Бут П.Г., Муравьев Р.А., Фомина В.А. и др. Внутриклеточное преобразование фагосом // Известия РАН. – 2004. – № 6. – С. 678-681.

3. Винокурова М.К., Яковлева Л.П., Кондаков С.М. и др. Эффективность лечения и диспансерного наблюдения больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 286-290.

4. Воробьева О.А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 5-8.

5. Еремеев В.В., Гергерт В.Я. Изучение способности препарата Глутоксим влиять на антимикобактериальную активность фагоцитов чувствительных и устойчивых к туберкулезу мышей // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 7. – С. 43-47.

6. Краснов В.А., Зенков Н.А., Колпаков А.Р. и др. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 9. – С. 9-17.

7. Курилова Л.С., Крутецкая З.И., Наумова А.А. и др. Участие процессов везикулярного транспорта в действии глутоксима на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах // Сб. статей 4-й Международной научно-практич. конф. «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, медицине, фармакологии». – СПб., 2012. – С. 222-224.

8. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В. и др. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 5. – С. 48-55.

9. Easton D.M., Nijnik A., Mayer M.L. et al. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives // Trends in Biotechnology. – 2009. – Vol. 27. – N. 10. – P. 582-590.

10. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions // The Lancet Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – N. 12. – P, 1057-1098.

11. Manicheva O., SolovevaN., Zhuravlev V. et al. Glutoxim influences the resistance level of Mycobacterium tuberculosis strains to isoniazid.// Scientific Program including Abstracts. 34th Congress of the European Society of Mycobacteriology. Florence, Italy, 2013. – P. 88-89.

12. Steinstraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F. et al. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality // Immunobiology. – 2011. – Vol. 216. – N. 3. – P. 322-333.

Сведения об авторе

Карпов Анатолий Васильевич *– заведующий кафедрой специализированной терапии Института медицинского образования ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д.41

Тел. +7 (8162) 63-48-40

e-mail: Anatoly.Karpov@novsu.ru

УДК 616.921.5:[616-036.22+616-07.-08.-084]

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ГРИППА

Н.А. Малышев [1], М.В. Базарова [1], Г.Н. Кареткина [2], Е.В. Кардонова [1], Е.И. Келли [1], М.А. Пашенин [1]

PARTICULAR FEATURES OF THE CURRENT INFLUENZA

N.A. Malyshev, M.V. Bazarova, G.N. Karetkina, E.V. Kardonova, E.I. Kelli, M.A. Pashenin

Грипп занимает особое место среди всех других инфекционных болезней человека, что обусловлено его повсеместным распространением, высокой заболеваемостью населения, ежегодно возникающими вспышками, эпидемиями, негативными социально-экономическими последствиями, неблагоприятным влиянием на конкретного человека и общество в целом, способностью к пандемическому распространению.

Одной из существенных особенностей вируса A/H1N1/pdm09 гриппа является его способность к репликации не только в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, но также в клетках бронхиол и альвеол, что объясняет возможность развития бронхиолита, альвеолита, тяжелой первичной вирусной пневмонии, приводящих к дыхательной недостаточности, ОРДС и возможной смерти. Наиболее частым осложнением, во многом определяющим тяжесть болезни, является пневмония. Развившаяся в ранние сроки гриппозной инфекции, она характеризуется тяжелым течением, развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. При этом поражение респираторной системы связано с вирусным повреждением ткани легких, без участия бактериальной флоры. При переходе повреждения в позднюю продуктивную фазу развивается интерстициальный фиброз легких.

Учитывая основные ошибки по оказанию медицинской помощи больным гриппом A/H1N1/pdm09, были выработаны необходимые рекомендации. Лечение больных гриппом должно быть этиотропным и патогенетически обоснованным. Противовирусные препараты рекомендуется назначать как можно раньше от начала клинических признаков заболевания, желательно не позднее 48 часов. Так как основной мишенью поражения при гриппе являются дыхательные пути, целесообразно применение ингаляционных форм антибиотиков.

Самым эффективным методом профилактики современного гриппа и его тяжелых последствий является вакцинация, которая в большинстве предотвращает заболеваемость гриппом, уменьшает количество тяжелых осложнений и, следовательно, летальных исходов.

***Ключевые слова**: сезонный и пандемический грипп, вирус гриппа A/H1N1/pdm09, вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, диссеминированный туберкулез легких.*

Influenza holds a specific place among other human infectious diseases due to its spread across the world, high incidence rate in population, annual outbreaks, epidemics, negative socio-economic effects, adverse impact on man and society taken as a whole, and ability to spread pandemically.

One of the essential features of the pandemic influenza A /H1N1/ virus pdm09 is its replication capacity not only in epithelial cells of upper respiratory tract, but also in bronchiolar and alveolar cells, what explains the possibility of progression of bronchiolitis, alveolitis, severe primary viral pneumonia, what results in respiratory failure, adult respiratory distress syndrome and eventual death. The most frequent complication which determines disease severity is pneumonia. Having developed in the early stages of influenza infection, pneumonia is characterized by severe course, cardiovascular insufficiency and respiratory failure. In such a case, affection of respiratory system occurs due to viral damage of lung tissue without participation of bacterial flora. Interstitial pulmonary fibrosis develops, while injury passes into advanced stage.

Taking into account fundamental mistakes in the process of delivering medical treatment to patients with influenza A/H1N1/ pdm09, necessary recommendations have been elaborated. Medical treatment of patients with influenza should be etiotropic and pathogenetically relevant. Anti-viral medications should be administrated as early as possible since the occurrence of clinical features of the disease, preferably within 48 hours. As human respiratory tract is the primary target for influenza virus, treatment with inhalable antibiotics is the most reasonable.

The most efficient method of prevention of seasonal as well as pandemic influenza and its drastic consequences is vaccination, which in most cases precludes influenza morbidity and decreases a number of severe complications, and as a result, fatal cases.

***Keywords**: seasonal and pandemic influenza, influenza virus A/ H1N1/pdm09, viral pneumonia, adult respiratory distress syndrome. disseminated pulmonary tuberculosis*

[1] ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»
[2] ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Несмотря на более чем восьмидесятилетнюю историю изучения вируса гриппа, несомненные успехи инфектологии, вирусологии, эпидемиологии, вакцинологии, молекулярной генетики грипп до сих пор остается непредсказуемой и неуправляемой инфекцией.

Грипп занимает особое место среди всех других инфекционных болезней человека, что обусловлено его повсеместным распространением, высокой заболеваемостью населения как развивающихся, так и высокоразвитых стран мира, ежегодно возникающими вспышками, эпидемиями, негативными социально-экономическими последствиями, неблагоприятным влиянием на конкретного человека и общество в целом, способностью к пандемическому распространению [4, 6].

Возбудители гриппа содержат РНК и разделяются на три типа: А, В и С. Вирусы гриппа А широко распространены в природе и поражают как людей, так и других млекопитающих, а также птиц. Вирусы типа В и С выделяют только от людей.

Вирус гриппа – сложноорганизованный, структура его включает нуклеокапсид, окруженный липидной мембраной, на которой расположены выступы, образованные двумя белками, необходимыми для репликации вируса – гемагглютинином (НА) и нейраминидазой (NA). В оболочке вируса гриппа А имеется также ионный канал М2.

В настоящее время известно 17 подтипов гемагглютинина и 9 подтипов нейраминидазы, обозначаемые, соответственно, как Н1, Н2….Н17 и N1, N2...N9. От человека до недавних пор выделяли только подтипы вирусов, содержащие Н1, Н2, Н3, N1 и N2, например H1N1, H2N2, H3N2. От животных, в особенности от птиц, выделяют множество подтипов вируса гриппа А с самыми разнообразными комбинациями гемагглютинина и нейраминидазы. В конце 2012 г. в Китае впервые от больных выделен вирус гриппа А/Н7N9/.

Уникальной особенностью **вируса А** является постоянная изменчивость поверхностных антигенов — НА и NA; точечные мутации в геноме (антигенный дрейф) приводят к появлению новых сероваров[1] вируса, следствием чего являются ежегодные вспышки и эпидемии гриппа [4, 6]. Периодически вирусы гриппа типа А вызывают пандемии, обусловленные появлением абсолютно нового подтипа вируса, кардинально отличающегося по антигенной структуре от ранее циркулировавших в человеческой популяции. Источником новых подтипов могут быть вирусы гриппа животных.

В прошлом, XX веке, было зарегистрировано три пандемии, вызванные вирусом гриппа А. Наиболее известная и разрушительная из них – «испанка», разразившаяся в 1918–1919 гг., унесла, по разным подсчетам, от 50 до 100 млн. человеческих жизней во всем мире. В текущем, XXI веке, мир охватила очередная пандемия, о начале которой ВОЗ объявила в июне 2009 г., причиной ее явился новый подтип вируса А/Н1N1/Калифорния, прежде не встречавшийся в человеческой популяции и поначалу названный «свиным». В настоящее время его обозначают как вирус А/Н1N1/pdm09. Пандемия быстро распространилась на все континенты земного шара, заболели более 50 млн. человек, зарегистрировано более 18 000 летальных исходов.

В России первый случай данного пандемического гриппа был официально зарегистрирован 21 мая 2009 г., в последующем около 5% россиян заболели «свиным» гриппом; в ряде случаев грипп протекал тяжело, с осложнениями (пневмония, острая дыхательная недостаточность и др.) Отмечены и летальные исходы у лиц, поздно обратившихся за медицинской помощью, не получавших своевременно противовирусную терапию и относившихся к группам высокого риска (пациенты с ожирением, хронической алкогольной интоксикацией, заболеваниями органов дыхания, сахарным диабетом, беременные женщины и др.)

Официально пандемия гриппа А/Н1N1/Калифорния/2009 г. закончилась в августе 2010 г., однако циркуляция вируса в человеческой популяции продолжается до сих пор. Особенностью современного эпидемического процесса в России является одновременная циркуляция вирусов гриппа А/Н1N1/pdm09/, А/Н3N2/ и В, при этом вирус А/Н1N1/pdm09/ потерял пандемическое значение, и стал, как и другие вирусы гриппа, сезонным.

Вирусы гриппа В выделяют только от людей. По антигенным свойствам НА и NA их можно разделить на пять подтипов. Их изменчивость носит постепенный и медленный характер, что объясняет эпидемиологические особенности гриппа В (эпидемии возникали один раз в три-четыре года до 1988 г.). Антигенная изменчивость вируса гриппа В ограничивается только дрейфом, поскольку он, вероятно, не имеет природного резервуара среди птиц и млекопитающих. Вирус гриппа В по степени вирулентности и контагиозности и эпидемической значимости уступает вирусу гриппа А. Заболевания, вызываемые вирусом В, часто носят локальный характер, но нередко вспышки гриппа возникают у школьников.

Подсчитано, что, в среднем, гриппом заболевает ежегодно каждый десятый взрослый и каждый третий ребенок. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу. По данным ВОЗ, каждый год во время вспышек гриппа в мире заболевает до 15% населения и 250-500 тыс. из них умирают. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией органов

[1] Серовар (серотип) – группа микроорганизмов одного вида, объединяемых общей антигенной структурой, которую определяют серологическими методами диагностики (прим. редакции).

дыхания в период эпидемии гриппа смертность в 50-100 раз выше, чем у исходно здоровых людей. Однако осложнения после гриппа возникают не только у лиц из групп риска, но и у молодых, ранее здоровых людей. Каждая вспышка гриппа наносит существенный ущерб здоровью населения и экономике соответствующего региона и страны [9].

Патогенез гриппа

Вирус гриппа проникает в организм человека через верхние дыхательные пути, находящийся на его поверхности гемагглютинин связывается с сиаловой кислотой на эпителиальных клетках респираторного тракта, затем вирус проникает внутрь клетки и начинается процесс репликации, по завершению которого вновь образовавшиеся вирусные частицы перемещаются на поверхность клетки. Нейраминидаза обеспечивает выход вируса из клетки, разрушая мостик между ним и сиаловой кислотой эпителиальных клеток. Освободившиеся вирусные частицы инфицируют здоровые клетки, вызывая их гибель, цикл репликации вируса повторяется, патологический процесс в организме быстро прогрессирует (табл. 1) [4, 6].

Табл. 1. Основные этапы патогенеза гриппа

• Проникновение вируса через верхние дыхательные пути
• Репродукция вируса в цилиндрических клетках эпителия респираторного тракта
• Выработка интерферона инфицированными клетками
• Вирусемия, токсинемия (продолжительность виремии обычно не превышает 10-14 дней)
• Поражение сосудистой системы
• Нейротоксический синдром
• Транзиторный вторичный иммунодефицит
• Присоединение бактериальной инфекции

Необходимо подчеркнуть, что грипп, будучи заболеванием органов дыхания, является, кроме того, болезнью сердечно-сосудистой и нервной систем. Вирусемия вызывает поражение сосудов микроциркуляторного русла, расстройство микроциркуляции и гемостаза, лежащих в основе геморрагического синдрома, отека мозга. Токсинемия сопровождается нарушением функций миокарда, снижением АД.

Одним из важных факторов противовирусной защиты является система интерферонов, действие которой направлено на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации

Одной из существенных особенностей вируса A/H1N1/pdm09/ гриппа является его способность к репликации не только в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, но также в клетках бронхиол и альвеол, что объясняет возможность развития бронхиолита, альвеолита, тяжелой первичной вирусной пневмонии, приводящих к дыхательной недостаточности, острому респираторному дистресс-синдрому с возможным летальным исходом.

Нарушение мукоцилиарного клиренса при остром воспалении верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов, свойственное гриппу, делает возможным проникновение микобактерий в бронхиолы и альвеолы, приводя к манифестации туберкулеза легких.

Как известно, симптомы диссеминированного туберкулеза неспецифичны и могут быть приняты за симптомы обычной простуды, гриппа, пневмонии, бронхита или ОРЗ. Необходимо обратить внимание на то, что при туберкулезе, в отличие от этих заболеваний, проявления симптомов усиливаются и не исчезают продолжительное время. Тяжелым формам диссеминированного туберкулеза сопутствуют симптомы нарушения функционирования легких (одышка, хрипы), чего не бывает в большинстве случаев при неосложненном гриппе.

Клинические проявления гриппа

Клиника *сезонного гриппа А* в типичных случаях характеризуется внезапным началом, выраженными симптомами интоксикации с первых же часов (озноб, головная боль, головокружение, боль при движении глазных яблок, нарастающая слабость, артралгии и миалгии, анорексия), высокой лихорадкой с повышением температуры тела до 38,5–40° С. При осмотре обращают на себя внимание гиперемия кожи и одутловатость лица, склерит, конъюнктивит; возможен цианоз губ. Геморрагический синдром проявляется в виде носовых кровотечений (иногда обильных, повторных, продолжительных), появления петехий на коже и слизистых оболочках.

Катаральный синдром присоединяется на фоне вышеперечисленных признаков токсикоза через несколько часов (или в первые сутки) и проявляется, прежде всего, трахеитом (заложенность, саднение за грудиной, сухой кашель) и ринитом (как правило, без ринореи).

Продолжительность лихорадочного периода при неосложненном гриппе обычно не превышает пяти дней, в отличие от туберкулеза. Слабость, повышенная потливость, снижение аппетита быстро исчезают в большинстве случаев после нормализации температуры, однако у некоторых больных в периоде ранней реконвалесценции отмечается астенический синдром [5].

У больных *гриппом В* достоверно чаще отмечают озноб, резь в глазах при взгляде на свет, слезотечение и насморк, першение в горле. Клиническими особенностями современного течения гриппа В являются, как правило, постепенное начало и среднетяжелое течение, развитие осложнений с преимущественным поражением ЛОР-органов.

Клиническая диагностика гриппа основана на сочетании острого дебюта болезни, синдрома интоксикации, лихорадки с катаральным синдромом (преимущественно в виде трахеита).

В отличие от сезонного гриппа A/H3N2/, *грипп, вызванный*

вирусом A/H1N1/pdm09/, нередко начинается с непродуктивного кашля, усиливающегося с каждым днем, а лихорадка и симптомы интоксикации могут присоединиться спустя один – два дня. При отсутствии противовирусной терапии характерно резкое ухудшение состояния на третий – четвертый день от начала болезни, с бурным развитием острой дыхательной недостаточности (табл. 2) [10, 18]. Одышка, жалобы на затрудненное дыхание нередко ошибочно интерпретируются врачами как проявление бронхиальной астмы, а кровохарканье – как симптом тромбоэмболии легочной артерии или туберкулеза легких.

Табл. 2. Клинические особенности гриппа A/H1N1/pdm09

• Начало заболевания с кашля
• Кашель непродуктивный, приступообразный
• Поражение нижних отделов дыхательных путей (вплоть до бронхиол)
• Раннее развитие дыхательной недостаточности (усиление цианоза при кашле, одышка более 30 дыхательных движений в минуту, SaO_2 < 90%, PaO_2 < 60 мм рт. ст.)
• Высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома
• Высокая частота ранних пневмоний с деструктивными и некротическими процессами в легких
• Диарея

Признаки поражения органов дыхания при заболевании, вызванном вирусом гриппа A/H1N1/ pdm09, появляются уже в первые сутки болезни практически у всех больных. При аускультации в легких выслушивается жесткое дыхание, нередко сухие хрипы. При отсутствии осложнения отдышки нет. На рентгенограмме определяется усиление сосудисто-интерстициального рисунка и умеренное расширение корней легких, сохраняющиеся при исследовании на седьмой – восьмой день.

Диарея – отличительная особенность гриппа, вызванного новым вирусом гриппа A/H1N1/pdm09. Больные отмечают дискомфорт в животе, диарея развивается на вторые – третьи сутки от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей, с частотой от двух до 11 раз в сутки. Функция кишечника, как правило, нормализуется через двое суток. Печень и селезенка не увеличены [5].

Сходство в ряде случаев клинических и рентгенологических проявлений тяжелого гриппа и туберкулеза легких могут приводить к диагностическим ошибкам (клиническое наблюдение 1).

Осложнения гриппа возникают у 10-15% больных, чаще в группах риска, к которым относятся: дети до пяти лет, пожилые люди старше 65 лет, беременные женщины, пациенты с бронхиальной астмой и другими хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, метаболическим синдромом, болезнями печени и почек, лица с иммунодефицитами, а также дети и подростки, длительно применявшие аспирин.

Наиболее частым осложнением, во многом определяющим тяжесть болезни, является пневмония. При возникновении в ранние сроки гриппозной инфекции (в первые трое суток) она характеризуется тяжелым течением, развитием сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточности и высокой летальностью [1, 4, 10, 14, 16].

На фоне яркой картины гриппа появляются такие симптомы как локальная боль в груди, одышка, цианоз, примесь крови в мокроте, развивается гипоксемия (SaO_2 < 90%), свидетельствующая о дыхательной недостаточности. На начальной стадии развития вирусной пневмонии при аускультации выслушивается ослабленное дыхание, крепитация, иногда сухие свистящие хрипы в нижних отделах легких. Состояние этих больных, как правило, тяжелое, с высоким риском развития отека легких. Подобное поражение респираторной системы морфологически документируется диффузным альвеолярным повреждением, включающим в себя внутриальвеолярный и интерстициальный отек, альвеоло-геморрагический синдром, умеренно выраженное лимфоцитарное интерстициальное воспаление с цитотоксическим повреждением альвеолярного эпителия, формированием гиалиновых мембран в альвеолах. При переходе повреждения в позднюю продуктивную фазу развивается интерстициальный фиброз легких, то есть речь может идти об остром вирусном фиброзирующем альвеолите.

До недавнего времени среди пневмоний при гриппе выделяли пневмонию первых двух дней заболевания – вирусную, пневмонию конца первой и начала второй недели – вирусно-бактериальную (*Streptoccus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и другие возбудители) и пневмонию после 14-го дня от начала заболевания – бактериальную (возбудитель – грамотрицательная флора) [16].

В последующие годы было установлено, что у взрослых больных при тяжелых формах гриппа, даже на поздних сроках от начала заболевания, поражение респираторной системы связано только с вирусным повреждением ткани легких, без участия бактериальной флоры.

Рентгенологически пневмонии чаще бывают очаговыми, с крупнофокусными затемнениями неоднородной структуры, а также сливными, очаговыми полисегментарными и долевыми.

Особой тяжестью отличаются пневмонии при гриппе у больных с отягощенным преморбидным фоном, в частности у пациентов с туберкулезом. Такие больные, помимо комплексной этиотропной терапии (противовирусной, протиивотуберкулезной, антибактериальной), нуждаются в респираторной поддержке, целью которой является обеспечение нормального газообмена (PaO_2 > 60–75 мм рт. ст.; SpO_2 > 90 %).

Клиническое наблюдение 1

Больная П., 43 лет, 3 февраля 2011 г. доставлена бригадой скорой медицинской помощи на четвертый день от начала болезни в приемное отделение одной из многопрофильных больниц г. Москвы с направительным диагнозом «Острый пиелонефрит». При поступлении жалобы на слабость, головную боль, кашель, повышение температуры тела. Состояние средней степени тяжести. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту. В нижних отделах легких мелкопузырчатые хрипы. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 в минуту; АД 180/100 мм рт. ст. Мочеиспускание свободное; симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Рентгенологически: в легких с обеих сторон в средних и нижних отделах тени различной интенсивности. Общий анализ мочи – без патологических изменений; мочевина, креатинин крови – в пределах нормы.

Консультирована фтизиатром, диагностировавшим диссеминированный туберкулез легких и рекомендовавшим перевод в Туберкулезную клиническую больницу № 3. Перевод осуществлен в ночь на 4 февраля 2011 г.

При поступлении в Туберкулезную клиническую больницу № 3 уточнен анамнез заболевания: больна с 28 января 2011 г., когда появились слабость, ломота в теле, температура тела повысилась до 38,6° С; несколько раз вызывала бригады скорой медицинской помощи, осмотрена на дому терапевтом, диагностировавшим грипп, но решение о госпитализации принято только 2 февраля 2011 г. При осмотре: состояние тяжелое, ортопноэ, бледность кожных покровов, акроцианоз. ЧДД 28 в минуту, в легких хрипы не выслушиваются. Тахикардия, АД 170/90 мм рт. ст. SpO2 76%. При неоднократном исследовании мокроты микобактерии не обнаружены. С учетом возможной вирусной этиологии пневмонии, кроме дезинтоксикационной и антибактериальной назначена противовирусная терапия. На фоне лечения нарастала дыхательная недостаточность. 7 февраля 2011 г. больная с симптомами альвеолярного отека легких переведена на искусственную вентиляцию легких.

Диагноз гриппа подтвержден ПЦР, но в связи с тяжелым состоянием, в соответствии с распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы, пациентка не подлежала переводу в инфекционную больницу и лечение было продолжено в Туберкулезной клинической больнице № 3.

9 февраля 2011 г. развился правосторонний пневмоторакс. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной продолжало ухудшаться с развитием системной полиорганной недостаточности. 16 февраля 2011 г. произошла остановка сердечной деятельности, восстановленная после реанимационных мероприятий, однако через несколько часов произошла ее повторная остановка и в 9.00 констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз

Основной диагноз: Грипп A/H1N1. Вирусно-бактериальная полисегментарная пневмония.

Осложнения: Дыхательная недостаточность III ст. Отек легких. Спонтанный пневмоторакс справа от 9 февраля 2011 г., дренирование плевральной полости. Острая почечная недостаточность. Отек головного мозга.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: Грипп A/H1N1 (ПЦР № 1639 от 8 февраля 2011 г.) Острый геморрагический трахеобронхит. Двусторонняя субтотальная вирусно-бактериальная пневмония. Геморрагический панкреатит.

Фоновое заболевание: Ожирение II-III степени.

Осложнения: Геморрагический синдром: множественные пятнистые кровоизлияния под плеврой и в ткани легких. Кровоизлияние в дно IV желудочка. Острое общее венозное полнокровие. Отек головного мозга. Цианотическая индурация почек, селезенки. Катетеризация правой внутренней яремной вены от 9 февраля 2011 г. Операция нижней трахеостомии от 15 февраля 2011 г. Продолженная ИВЛ от 15 февраля 2011 г.

Реанимационные мероприятия (по данным истории болезни).

Сопутствующие заболевания: Двусторонний хронический пиелит.

Заключение. Смерть больной П., 43 лет, наступила от гриппа A/H1N1 на фоне ожирения 2-3 степени.

При обсуждении данного случая на клинико-патологоанатомической конференции было указано на недостатки в работе бригады скорой медицинской помощи, которая, несмотря на то, что грипп был диагностирован участковым терапевтом, из-за недостаточно полного сбора анамнеза госпитализировала больную не по профилю. Диагноз диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации был установлен без достаточных оснований и, несмотря на то, что в Туберкулезной клинической больнице № 3 обследование и лечение проводилось адекватно состоянию больной и правильно установленному диагнозу гриппа, противовирусная терапия не могла быть эффективной ввиду позднего начала, связанного с допущенными ранее ошибками.

К **факторам риска тяжелого течения** гриппа A/H1N1/pdm09 относят: возраст менее двух и старше 65 лет, беременность, избыточную массу тела и сопутствующие заболевания (ХОБЛ, бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, неврологическая патология, онкологические заболевания, заболевания крови, хроническая алкогольная интоксикация) [21].

Лабораторная диагностика гриппа

Лабораторное подтверждение диагноза гриппа основано на выявлении вирусных антигенов с помощью ИФА, индикации РНК вирусов гриппа А и В методом ПЦР с обратной транскрипцией, обнаружении специфических антител в парных сыворотках в реакции торможения гемагглютинации.

Клиническое наблюдение 2

Больной А., 26 лет, госпитализирован в Инфекционную клиническую больницу № 1 г. Москвы бригадой скорой медицинской помощи 21 марта 2013 г. с диагнозом: ОРВИ, бронхопневмония. При поступлении предъявлял жалобы на осиплость голоса, боли в животе, кашель, насморк. Считает себя больным с 19 марта 2013 г., когда появились затруднение дыхания, сухой кашель, насморк. 19 и 20 марта 2013 г. температуру тела не измерял, 21 марта температура тела повысилась до 38,1°С, появилась осиплость голоса, усилилось затруднение дыхания. ВИЧ, туберкулез отрицает, из перенесенных заболеваний – ОРВИ. Гражданин Узбекистана, в России находится в течении шести месяцев.

При поступлении: состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности, интоксикации. Пониженного питания (кахексия). Кожные покровы бледные, землистые, акроцианоз. Ротоглотка гиперемирована, миндалины не увеличены, налетов нет. Дыхание через нос затруднено, отделяемое слизистое. Экспираторная одышка (ЧДД 36 в минуту). Перкуторный звук легочный, дыхание ослабленное, хрипов нет. ЧСС 147 в минуту. АД 110/80 мм рт. ст. SpO_2 83%. В анализе крови – лейкоцитоз до 16,5 × 10^9/л, гранулоциты 88,4%. Рентгенологически: в обоих легких, преимущественно в верхних долях, на фоне обогащенного сосудисто-интерстициального рисунка определяются многочисленные очаги, местами сливающиеся, а также участки инфильтрации в C_2 правого легкого, C_3 и C_4 левого легкого с зонами деструкции. Корни легких расширены, уплотнены, структурность их «размыта». Нижние отделы легких эмфизематозны. Сердце и аорта не расширены. Выпот в малой междолевой щели справа.

Установлен диагноз: Грипп, внебольничная пневмония, острый катаральный эпиглотит. Дыхательная недостаточность 2-3 ст. По рентгенологическим данным предположено наличие туберкулеза, возможно, в сочетании с неспецифической пневмонией.

В связи с тяжелым состоянием, обусловленным интоксикацией и дыхательной недостаточностью, больной помещен в отделение реанимации, где были назначены ингавирин, тамифлю, амоксициллин, азитромицин, декстроза, ингаляции увлажненным кислородом, патогенетическая терапия.

21 марта 2013 г. методом ПЦР в препарате мазка из носоглотки выделена РНК вируса гриппа A/H1N1. 22 марта 2013 г. методом иммунофлуоресценции в мазков из носоглотки обнаружены антигены вирусов парагриппа, аденовирусов. При исследовании мокроты от 26 и 28 марта 2013 г. кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

23 марта 2013 г. в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью (ЧДД до 40 в минуту на фоне ингаляции увлажненным кислородом) больной переведен на искусственную вентиляцию легких.

После консультации фтизиатра (27 марта 2013 г.) установлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (?). Правосторонний спонтанный пневмоторакс. Назначены противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, пиразинамид). Учитывая тяжесть состояния, перевод больного в противотуберкулезное учреждение признан нецелесообразным. Начато дренирование плевральной полости.

При контрольной рентгенографии 1 апреля 2013 г. отмечено уменьшение степени обогащения сосудисто-интерстициального рисунка, частичное восстановление прозрачности периферических отделов (в большей степени слева); слева, в язычковых сегментах – уменьшение по протяженности очагово-сливной инфильтрации, но более четко визуализируется затемнение в прикорневом отделе за счет пакета гиперплазированных лимфатических узлов). Справа инфильтрация сохраняется в прежнем объеме. Участки просветления (деструкции) в C_3 с обеих сторон. Над правым куполом диафрагмы определяется небольшое количество выпота. Тень дренажа во втором межреберье справа. Свободный воздух в плевральной полости не определяется.

7 апреля 2013 г., учитывая сохраняющуюся высокую лихорадку, лейкоцитоз периферической крови, дыхательную недостаточность, произведена смена антибактериальной терапии: отменен амоксиклав, назначены меропенем, амикацин. Наложена трахеостома.

16 апреля 2013 г. – внезапная остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

Клинический диагноз:

Основной: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада.

Основной (сочетанный): Острая респираторно-вирусная инфекция смешанной этиологии: грипп A/H1N1 (ПЦР № 1916 от 21 марта 2013 г.), парагрипп и аденовирусная), тяжелая форма, осложненное течение.

Осложнения: Двусторонняя пневмония. Полиорганная недостаточность: острая сердечно-сосудистая, острая дыхательная, острая почечная, респираторный дистресс-синдром, синдром системной воспалительной реакции. Спонтанный двусторонний пневмоторакс. Двусторонний плеврит. Кахексия.

Вскрытие не было проведено по просьбе родственников по религиозным мотивам.

Грипп и туберкулез

Значительное количество наблюдавшихся нами случаев смерти от гриппа имело место среди пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, что усилило обеспокоенность по поводу возможного неблагоприятного воздействия гриппа на больных туберкулезом. Фатальное влияние гриппа на течение туберкулеза иллюстрирует клиническое наблюдение 2.

Лечение гриппа

Лечение больных гриппом должно быть этиотропным и патогенетически обоснованным. Стационарное лечение рекомендуется больным с высоким риском тяжелого и осложненного течения гриппа.

Противовирусная терапия является важнейшей составляющей комплексного лечения гриппа. Пандемические штаммы вируса гриппа A/H1N1/pdm09 исходно содержали молекуляр-

ные маркеры резистентности к ремантадину, что было подтверждено экспериментально. Однако вирус гриппа A/H1N1/pdm09 чувствителен к озельтамивиру и занамивиру, а также ингавирину и арбидолу [4, 10, 19]. Противовирусные препараты (табл. 3) рекомендуется назначать как можно раньше от начала клинических признаков заболевания, желательно не позднее 48 часов [2, 4, 7, 8, 17]. Эти рекомендации применимы ко всем группам пациентов, включая беременных женщин, пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями.

При развитии тяжелых форм противовирусные препараты назначают с момента госпитализации пациента, независимо от дня болезни.

Табл. 3. Схемы этиотропной терапии гриппа [5, 13]

Препараты	Режимы приема
Озельтамивир (Тамифлю)	75 мг 2 раза в сутки в течении 5 дней
Занамивир для ингаляций (Реленза)	2 ингаляции (по 5 мг) 2 раза в сутки в течении 5 дней
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин, Витаглутам, Дикарбамин)	90 мг 1 раз в сутки в течении 5–7 дней

При тяжелом течении гриппа возможно сочетание двух противовирусных препаратов в удвоенной дозировке: озельтамавира (по 150 мг два раза в сутки) и имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (по 90 мг два раза в сутки).

Патогенетическая терапия направлена на борьбу с интоксикацией, нарушением микроциркуляции, инфекционно-токсическим шоком. При тяжелом течении гриппа, осложнившемся инфекционно-токсическим шоком, в комплексной терапии, наряду с дезинтоксикационными средствами, назначают глюкокортикостероиды. Проводят респираторную поддержку: интраназальную или масочную оксигенотерапию. При наличии соответствующих показаний больных переводят на инвазивную искусственную вентиляцию легких. Кроме того, используют экстракорпоральную оксигенацию.

Режим *антибактериальной терапии пневмонии* должен охватывать широкий спектр бактериальных возбудителей. Рекомендуется назначение парентеральных цефалоспоринов третьего или четвертого поколения в сочетании с фторхинолонами четвертого поколения и/или парентеральным антибиотиком из группы макролидов. Так как основной мишенью поражения при гриппе являются дыхательные пути, целесообразно применение ингаляционных форм антибиотиков.

Большинство больных гриппом нуждаются в симптоматической терапии. При гипертермии рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты. Строго противопоказаны ацетилсалициловая кислота из-за опасности развития синдрома Рея (острой печеночной энцефалопатии у детей и подростков) и метамизол натрия (анальгин) – из-за возможного развития агранулоцитоза. При сухом болезненном кашле в начале заболевания назначают препараты, снижающие чувствительность рецепторов трахеобронхиального дерева и угнетающие кашлевой центр. С пятых – шестых суток болезни, когда кашель меняет характер на более мягкий, назначают препараты с муколитическим и отхаркивающим эффектом. Муколитические средства можно применять и в виде ингаляций. Показаны также антигистаминные препараты. Сосудосуживающие назальные капли применяют при выраженных симптомах ринита.

Лечение различных форм гриппа следует проводить в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации стандартами специализированной медицинской помощи.

ВОЗ подчеркивает, что лечение туберкулеза должно продолжаться и во время пандемии гриппа. Особое внимание следует уделять уязвимым пациентам, среди которых вероятны менее благоприятные исходы. Например, грипп у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, может протекать тяжелее. Среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя обычно больше вероятность смертельных исходов, поэтому прогноз после гриппа для них также может быть менее благоприятным.

Санатории, туберкулезные больницы и диспансеры, а также обычные больницы и поликлинические отделения являются местами возможной передачи гриппа больным туберкулезом. В связи с этим следует принимать меры по ограничению передачи гриппа в этих учреждениях. Необходимо выполнять рекомендации ВОЗ по предотвращению инфицирования туберкулезом и подтвержденной или подозреваемой инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа A/H1N1/pdm09. Хотя способы передачи этих двух заболеваний несколько различаются, меры борьбы с источниками обоих инфекций (например, правила «этикета при кашле», изоляция кашляющих людей) и предотвращение скопления большого числа людей имеют большое значение для ограничения передачи и туберкулеза, и гриппа [21].

Профилактика гриппа

Самым эффективным методом профилактики гриппа и его тяжелых последствий является вакцинация, которая в абсолютном большинстве предотвращает заболевание гриппом, уменьшает количество тяжелых осложнений и, следовательно, летальных исходов. На эпидемический сезон 2013-2014 гг. ВОЗ рекомендован следующий состав гриппозных вакцин: A/H1N1/pdm09 – A/Калифорния/07/2009, A(H3N2) – A/Техас/50/2012), подобный A/Виктория/361/2011, B – B/Массачусетс/2/2012 (Ямагата) [8, 11]. Среди взрослых лиц в первую

очередь рекомендуется проводить вакцинацию медицинскому персоналу, лицам с кардиоваскулярной патологией и патологией дыхательной системы, онкологическими заболеваниями, диабетом.

Для больных туберкулезом, в том числе, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, применяют стандартные рекомендации по иммунизации против сезонного гриппа.

Заключение

Особенностью современного эпидемического процесса в России является одновременная циркуляция нескольких подтипов вирусов гриппа, включая пандемический – A/H1N1/pdm09. Свойственное гриппу нарушение мукоцилиарного клиренса при остром воспалении верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов делает возможным проникновение микобактерий в бронхиолы и альвеолы, приводя к манифестации туберкулеза легких. Хронические заболевания органов дыхания относятся к факторам риска тяжелого течения гриппа. Кроме того, особой тяжестью отличаются пневмонии при гриппе у больных с отягощенным преморбидным фоном, в частности у пациентов с туберкулезом, у которых грипп может оказать фатальное влияние на его течение. Сходство в ряде случаев клинических и рентгенологических проявлений тяжелого гриппа и туберкулеза легких могут приводить к диагностическим ошибкам. При развитии тяжелых форм гриппа противовирусные препараты назначают с момента госпитализации пациента, независимо от дня болезни. Вакцинация в большинстве случаев предотвращает заболевание гриппом, уменьшает количество тяжелых осложнений.

Литература

1. *Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа A/H1N1 // Пульмонология. – 2010. – Прил. – С. 3-8.*
2. *Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Намазова Л.С. и др. Ингибиторы нейраминидазы. Новые возможности в лечении гриппа // Педиатр. фармакология. – 2007. – Т. 4. – № 2. – С. 1-9.*
3. *Белокриницкая Т.Е., Шпаповалов К.Г., Трубицина А.Ю. и др. Клиническая характеристика гриппа A(H1N1)09 и ассоциированной с ним пневмонии у беременных // Инфекц. болезни. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 33-36.*
4. *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / под ред.: О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. – М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2002. – 496 с.*
5. *Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1/swl: клиника, диагностика, лечение: метод. рекомендации № 28. – М., 2009. – С. 9.*
6. *Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: рук. для врачей. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 208 с.*
7. *Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справ. – 2-е изд. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 312 с.*
8. *Ершов Ф.И., Киселёв О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – 368 с.*
9. *Информационный бюллетень / Всемирная организация здравоохранения. – 2009. – № 211.*
10. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания // Терапевт. архив. – 2011. – № 9. – С. 48-53.*
11. *Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 66-69.*
12. *Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций // Вопр. вирусологии. – 2012. – № 5. – Прил. № 1. – С. 5-20.*
13. *Об утверждении временных методических рекомендаций «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа A/H1N1, для взрослых: информ. письмо № 24-0/10/1-5039 от 25 августа 2009 г. / Минздравсоцразвития России. – М., 2009.*
14. *Пименова И.В., Бахарева А.В. Ранняя диагностика госпитальной пневмонии у пациентов реанимационных отделений // Неотложная медицина. – 2012. – № 3. – С. 13-18.*
15. *Тимофеева Е.А., Игнатьева А.В., Руднева И.А. и др. Влияние мутаций, меняющих антигенную специфичность, на рецепторосвязывающую активность гемагглютинина вирусов гриппа A подтипов H1 и H5 // Вопр. вирусологии. – 2013. – № 1. – С. 24-27.*
16. *Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) // Пульмонология. – 2010. – Прил. – С. 3-8.*
17. *Atkins C.Y., Patel A., Tailor T.H. et al. Estimating effect of antivirial drug use during Pandemic (H1N1) 2009 outbreak, United States // Emerging infect. Dis. – 2011. – Vol. 17. – N. 9 – P. 1591-1598.*
18. *Bin C., Xingwang L., Yelong S. et al. Clinical and epidemiologic characteristics of 3 early cases of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus infection, Peoples Republic of China, 2009 // Emerging Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15. – N. 9. – P. 1418-1422.*
19. *Smith J.R., Ariano R.E., Toovey S.J. The use of antiviral agents for the management of severe influenza // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 3. – N. 38. – P. 31-39.*
20. *http://www.rospotrebnadzor.ru/news*
21. *http://www.who.int*

Сведения об авторах

Малышев Николай Александрович *– главный врач ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63
Тел. + 7 (495) 490-14-14, факс + 7 (495) 942-48-39
e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru

Базарова Марина Викторовна *– заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63
Тел. + 7 (495) 490-14-14, факс + 7 (495) 942-48-39
e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru

Кареткина Галина Николаевна *– доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», кандидат медицинских наук*
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1
Тел. + 7 (495) 490-14-14, факс + 7 (495) 942-48-39
e-mail: karetkinagn@mail.ru

Кардонова Елена Викторовна *– заведующая организационно-методическим отделом по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63
Тел. + 7 (495) 490-14-57
e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru

Келли Елена Ивановна *– заведующая патологоанатомическим отделением ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63
Тел. + 7 (495) 490-14-14, факс + 7 (495) 942-48-39
e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru, pjczrjn@mail.ru

Пашенин Михаил Аркадьевич *– врач-инфекционист организационно-методического отдела по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63
Тел. + 7 (495) 490-14-57
e-mail: mpashenin@yandex.ru

УДК 615.015.6::616-022.14[616.24-002.5+578.828]:616-036.2

НАРКОМАНИЯ КАК ФАКТОР ВЛИЯНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

И.Л. Цыганков, Е.С. Скворцова, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина, Э.В. Бородулина

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

DRUG ADDICTION AS A FACTOR OF INFLUENCE ON THE COURSE AND OUTCOME OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

I.L. Tsygankov, E.S. Skvortsova, B.E. Borodulin, E.S. Vdoushkina, E.V. Borodulina

На материала 236 больных (принимавших наркотики 164 чел. и не принимавших 72 чел.) изучены особенности течения и исходы ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от приема наркотиков. У лиц, принимавших наркотики, отмечен отягощенный социальный статус: они находились в заключение в 2,5 раза чаще, 79,8% не работали, 20% относились к лицам БОМЖ. Туберкулез чаще протекал с ярко выраженной клинической картиной, преобладали диссеминированные формы туберкулеза и множественное поражение органов и систем. Приверженность к антиретровирусной терапии составила 17%, в три раза чаще эти больные прерывали лечение, стадия СПИДа ставилась в три раза чаще. За период наблюдения в группе принимающих наркотики умерло 78%, что в три раза больше, чем среди больных, наркотики не принимавших. Туберкулез среди ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих наркотики это проблема не столько фтизиатрии, сколько общества в целом.

***Ключевые слова**: туберкулез, ВИЧ-инфекция, наркомания.*

In 236 patients (164 – drug abusers and 72 – without history of drug addiction) the different social, demographical and clinical characteristics were studied. The features of HIV/TB of people who use drugs: previously incarceration 2.5 times more likely, 79.8% were not working, 20% were homeless. Tuberculosis often flown with a pronounced clinical picture, disseminated tuberculosis and multiple organ failure and systems were dominating. Adherence to antiretroviral therapy was 17%, 3 times more likely to discontinue, AIDS were three times more likely. During the observation period in the group HIV/TB, drug users, 78% died, which is 3 times more than in the TB / HIV, who were not taking drugs.

Tuberculosis among HIV-infected people who use drugs is a problem of not phthisiology more likely but society as a whole.

***Keywords**: tuberculosis, HIV infection, drug addiction.*

Введение

Эпидемиологическое неблагополучие по туберкулезу (ТБ) в российских регионах в последние годы все более зависит от количества больных ВИЧ-инфекцией на территории и перехода при этом ВИЧ-инфекции в ее поздние стадии [2, 4].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе о СПИДом Минздрава России, к началу 2013 г. в Российской Федерации зарегистрировано около 700 тыс. больных ВИЧ-инфекцией, при этом число больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ составляет более 20 тыс. человек и продолжает расти [1, 5]. Самарская область относится к региону с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Большинство лиц, зарегистрированных с ВИЧ-инфекцией в Самарской области, проживает в г. Тольятти (18173 чел.), что составляет 38% от их общего числа в области [3].

Показатель заболеваемости ТБ на территории г. Тольятти составил в 2012 г. 62,9 на 100 тыс. населения (в 2011 г. – 67,1, в 2010 г. – 72,6). При снижении показателей заболеваемости населения ТБ, отмечено увеличение числа больных с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных больных ТБ: в 2012 г. доля больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией составила среди впервые выявленных больных ТБ 35,9% (127 пациентов). Общее число лиц с сочетанной ВИЧ/ТБ инфекцией, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере, составило 35,2% от общего числа больных ТБ.

Наибольшее число лиц с ВИЧ-инфекцией в г. Тольятти зарегистрировано в 2000 г., когда было получено около 3,5 тыс. положительных результатов исследований на антитела к ВИЧ, при этом более чем в 90% случаев это были лица, принимающие наркотики внутривенно. В Самарской области в настоящее время более 90 000 наркоманов, при этом 41% из них зарегистрированы в г. Тольятти. В последние годы увеличивается также и половой путь передачи ВИЧ-инфекции, на его долю в настоящее время приходится почти половина случаев [3].

Цель исследования

Изучить особенности течения и исходы заболевания туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией, принимающих наркотики, в городе с высоким распространением ВИЧ-инфекции на примере г. Тольятти.

Материалы и методы

Проведен анализ статистических данных, амбулаторных карт и карт стационарных больных ТБ и ВИЧ-инфекцией методом сплошной выборки за период 2012-2013 гг. в туберкулезной больнице г. Тольятти.

Диагноз ТБ устанавливали на основании традиционных методов диагностики. Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали выявлением в крови специфических антител методом твердофазного ИФА, при получении первичного положительного результата проводили референс-диагностику с помощью иммуноблота в лаборатории Тольяттинского городского центра СПИД. Клинические стадии ВИЧ-инфекции определяли по классификации В.И. Покровского, утвержденной приказом Минздрава России № 166 от 17 марта 2006 г. и рекомендованной для применения в нашей стране. Микобактерии туберкулеза определяли методом бактериоскопии и посева мокроты с дальнейшим определением лекарственной устойчивости. Уровень CD4+, CD8+и их соотношение определяли в Центре СПИД г. Тольятти. Диагноз наркомании устанавливал нарколог.

В разработку взяты пациенты, находившиеся на лечении в туберкулезной больнице г. Тольятти в 2012-2013 гг. Критерии включения в группы исследования – утвержденный врачебной комиссией диагноз ТБ, ВИЧ-инфекция, подтвержденная иммуноблоттингом, наркомания, подтвержденная наркологом (пациенты принимали наркотики в прошлом или принимают в момент включения в исследование).

Управление данными и их анализ проводили с использованием статистического пакета SAS software, версия 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Для описания меры воздействия факта употребления наркотиков на проявления и исходы туберкулезного процесса использовано понятие «отношение шансов» (ОШ). Достоверность различий определяли по порогу $p < 0,05$.

Результаты исследования

В течение года в отделении находилось 236 больных ТБ с подтвержденным ВИЧ-статусом. Средний возраст пациентов составил 31,0 ± 4,7 года. При изучении приверженности к наркотикам и консультации нарколога установлено, что 164 пациента были наркоманами, что составило 69,5%. Все они были заражены ВИЧ при внутривенном применении наркотиков. У 72 (30,5%) больных ВИЧ/ТБ данных за наркоманию при сборе анамнеза и обследования у нарколога выявлено не было ($p < 0,05$).

На основании полученных данных сформировано две группы исследования: *I группа* – больные с коинфекцией ВИЧ/ТБ, принимающие наркотики (164 чел.), *II группа* – больные ВИЧ/ТБ, не принимающие наркотики (72 чел.)

Демографические и социальные характеристики больных. Группы достоверно различались по половозрастной структуре: в I группе средний возраст составил 28,6 ± 2,6 года, а во II – 37,6 ± 3,7 года ($p < 0,05$). При этом в I группе мужчин было достоверно больше, чем женщин – 78% (128 чел.) против 22% (36 чел.), их соотношение составило 3,5:1 ($p < 0,05$), тогда как во II группе количество мужчин и женщин достоверно не различалось (56,9% и 43,1%, соответственно, соотношение равно 1,3:1, $p > 0,05$).

Из всех пациентов ранее находились в местах лишения свободы 41,5% (98 чел). В I группе таких лиц было достоверно больше чем во II: 51,2% (84 чел.) и 19,4% (14 чел.), соответственно ($p < 0,05$). Лица БОМЖ в целом составили 16,9% (40 чел.), но в I группе их было 19% (31 чел.), а во II – 12,5% (9 чел.) ($p = 0,039$). К неработающим трудоспособного возраста принадлежало большинство пациентов (67,8% – 160 чел.), однако их было достоверно больше в I группе (79,8% – 131 чел.), чем во II (40,3% – 29 чел., $p < 0,05$).

Анализ социальных характеристик обеих групп больных позволил выделить достоверно значимые различия между ними, что предположительно позволило отнести больных к разным социальным группам населения. В I группе были достоверно чаще одинокие мужчины до 30 лет, неработающие, с низким образовательным уровнем, злоупотребляющие алкоголем, наркотиками и, более чем в половине случаев, ранее находившиеся в местах лишения свободы. II группа была социально более благополучна, составлявшие ее больные имели более высокую профессиональную квалификацию и даже высшее образование (рабочие, служащие, студенты), чаще имели постоянное место жительства, семью, заработок.

История заболевания и выявления туберкулеза. Анамнестически выявлено, что пациенты I группы чаще всего были инфицированы ВИЧ в 2000-2002 гг. (50,7% случаев), на период 2003-2008 гг. пришлось 33,7% случаев инфицирования и на 2009-2012 гг. – 15,6%. Во II группе инфицирование ВИЧ чаще отмечали в 2008-2011 г. – 44,3%.

У больных изучаемых групп ВИЧ-инфекция была изначально выявлена в 50,0% случаев, ТБ был впервые выявленным заболеванием у 26,0%, а одновременно ВИЧ-инфекция и ТБ были выявлены в 24,0% случаев.

У больных I группы ТБ чаще выявляли при активном обращении за медицинской помощью в учреждения общей лечебной сети – в 78,7% случаев (129 чел.), при проверочном флюорографическом обследовании выявлено 17,6% (29 чел.), а в Центре СПИД – 3,7% больных (6 чел.) Во II группе по обращаемости за медицинской помощью в общую лечебную сеть

Таблица. Клинические формы туберкулеза у больных исследуемых групп

Форма туберкулеза	Группа пациентов			
	I группа (больные ВИЧ/ТБ, принимающие наркотики)		II группа (больные ВИЧ/ТБ, не принимающие наркотики)	
	абс.	%	*абс.*	%с
Диссеминированный	80	48,8	24	33,3
Милиарный	45	27,4	—	—
Инфильтративный	37	22,6	21	29,1
Казеозная пневмония	2	1,2	—	—
Очаговый	—	—	3	4,2
Плеврит	—	—	20	27,8
Фиброзно-кавернозный	—	—	4	5,5
Всего	**164**	**100,0**	**72**	**100,0**

выявлено 56,9% больных (41 чел.), при проверочной флюорографии – 43,1% (31 чел.) Это указывает на то, что клинические проявления сочетанной патологии были более яркими у больных I группы (ОШ = 2,7; $p < 0,05$).

Клинико-рентгенологические и лабораторные проявления заболевания. В I группе более чем у половины больных отмечено острое (52,4% – 86 чел.) или подострое (37,2% – 61 чел.) начало ТБ. Во II группе большинство больных – 63,8% (46 чел.) имело подострое начало. При сравнении двух групп можно сказать, что постепенное начало более характерно для II группы (ОШ = 7,3; $p < 0,05$), а острое начало – для группы I (ОШ = 3,6; $p<0,05$).

Соответственно, у больных I группы достоверно чаще отмечали респираторные и интоксикационные жалобы. Так, больные I группы чаще жаловались на кашель – 53,0% (во II группе – 33,3%, ОШ = 2,3; $p < 0,05$), слабость – 96,3% (во II группе – 54,0%, ОШ = 12,0; $p < 0,001$), повышение до субфебрильных и фебрильных цифр температуры тела – 79,1% (во II группе – 38,0%, ОШ = 6,2; $p < 0,01$).

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто выявляли вирусный гепатит С, который у половины пациентов сочетался с гепатитом В. При этом в первой группе вирусные гепатиты были выявлены достоверно чаще, чем во II: у 83,0% и 43,0% больных, соответственно (ОШ = 6,4; $p < 0,05$).

Микобактерии туберкулеза (МБТ) в I группе обнаружены у 46,9% больных (77 чел.), во второй – у 56,9% (41 чел.) Положительные результаты микроскопии имели место чаще во II группе (31,8%), чем в I (13,6%, ОШ = 1,72; $p < 0,05$). Лекарственная устойчивость МБТ среди бактериовыделителей в I группе была выявлена в 42,8% случаев (33 чел.), а во II – в 29,3% (12 чел.), при этом множественная лекарственная устойчивость в I группе установлена в 27,2% случаев бактериовыделения (9 чел.), а во II – в 16,7% (2 чел.) ($p < 0,05$).

При изучении рентгенологической картины поражения легких установлено, что в I группе чаще, чем во II, имели место двусторонние процессы (соответственно, 42,0% и 21,0%) и в 2,7 раз чаще средне- и нижнедолевые изменения. При этом в случаях нижнедолевой локализации легочного процесса диагностика туберкулеза на раннем этапе бывала сильно затруднена.

Деструктивные процессы в I группе наблюдали реже (10,4% – 17 чел.) чем во II (26,0% – 19 чел.), причем выявлена четкая зависимость частоты распада и формирования каверн от уровня CD4+ лимфоцитов – чем ниже уровень CD4+ лимфоцитов, тем ниже частота распада легочной ткани и наличие бактериовыделения (ОШ = 1,87; $p < 0,05$).

Из клинических форм туберкулеза (табл.) наиболее часто в обеих группах встречался диссеминированный туберкулез, но если в I группе эта форма, вместе с милиарным, отмечена у 76,2% (125 чел.), то во II группе – только у 33,3% (24 чел., $p < 0,05$). Напротив, во II группе достоверно чаще встречались плевриты (27,8% - 20 чел., $p < 0,05$) и прочие формы туберкулеза легких.

В большинстве случаев на диагностику ТБ уходило от двух недель до полутора месяцев. В I группе ТБ был диагностирован в течение первых двух недель в 42,7% случаев (70 чел.), во II – в 16,6% (12 чел., ОШ = 2,7; $p < 0,05$).

Уровень абсолютного числа CD4+ лимфоцитов менее 350 кл/мкл отмечен у пациентов I группы в 78,0% случаев, а во II – в 31,2% ($p < 0,05$).

Антиретровирусную терапию (АРВТ) получали 17% больных (28 чел.) I группы и 52,7% (38 чел.) во II группе. Средняя длительность АРВТ составила в среднем 1,1 года. Отмечена низкая приверженность больных к АРВТ в первой группе. Химиопрофилактику ТБ проводили у больных I группы в 3% случаев (5 чел.) и у 19,4% (14 чел.) во II ($p < 0,05$). Прерывание лечения и нарушение режима лечения зафиксировано в I группе в 41,0% случаев (67 чел.) и в 13,9% (10 чел.) – во II группе ($p < 0,05$).

Среди всех обследованных пациентов умерло за период наблюдения 154 чел. – 65,2%: в I группе 78,0% (128 чел.), во II – 36,0% (26 чел, $p < 0,05$). При этом в течение первого года после выявления ТБ умерли в I группе 82,8% (106 чел.), во II – 47,8% (11 чел.) Среди умерших в обеих группах преобладали мужчины (в I группе 88,3% – 113 чел., во II – 84,6% , 22 чел.) В туберкулезном стационаре умерло из I группы 76,5% (98 чел.), из II группы – 88,5% (23 чел.)

У пациентов I группы, умерших в стационаре, на вскрытии выявляли множественные поражения органов – почек (29,0% случаев), печени (53,0%), кишечника (6,0%), выраженную кахексию (71,0%). У пациентов II группы поражения почек отмечены у 12,0% умерших больных, печени – у 24,0%. При сопоставлении клинических и патологоанатомических данных оказалось, что мелкоочаговые диссеминации встречаются значительно чаще, чем это можно было выявить рентгенологически. Причиной смерти был отек головного мозга с вклинением ствола в большое затылочное отверстие: среди умерших в I группе 79%, во второй 35%.

Заключение

Среди больных ТБ, находящихся на лечении в туберкулезной больнице города с высоким распространением ВИЧ-инфекции, преобладают пациенты с коинфекцией ВИЧ/ТБ. Эти пациенты отличаются социальной отягощенностью, основной фактор – это приверженность к наркомании у 70%, ранее находились в заключении 51,2% из группы наркозависимых лиц, без данных за наркоманию 19,4% ($p < 0,05$).

У лиц, принимающих наркотики, отмечалась низкая приверженность (17%) к антиретровирусной терапии (АРВТ), прерывание лечения и нарушение режима отмечалось в три раза чаще.

За период наблюдения в группе больных ТБ/ВИЧ, принимающих наркотики, умерло 78%. У больных этой группы отмечалось множественное поражение органов и систем. Непосредственной причиной смерти у больных ТБ/ВИЧ, принимающих наркотики, в 79% являлся отек головного мозга с вклинением ствола в большое затылочное отверстие.

Проблема роста туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих наркотики, в городе с высоким распространением ВИЧ-инфекции, показывает, что это проблема не только фтизиатрии, а также инфекционистов, наркологов и других специалистов.

Литература

1. *Бородулина Е.А., Скворцова Е.С., Осадчук А.М., Цыганков И.Л. Туберкулез легких, язвенная болезнь и ВИЧ-инфекция // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С.57-61.*
2. *Фролова О.П., Полесский В.А., Новоселова О.А. и др. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9-12.*
3. *Цыганков И.Л., Чернова О.Э., Бородулина Е.А. Эпидемиология туберкулеза в городе с высоким распространением ВИЧ-инфекции // Актуальные проблемы перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: Материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров» / под ред. П.К. Яблонского. – СПб., 2012. – С. 76-77.*
4. *Шилова М.В Туберкулез в России в 2011 году. - М.: Ростов н/Д: Феникс, 2013. – С. 188-191.*
5. *Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Константинова А.В. Туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных пациентов: клинические проявления и корреляция с коэффициентом CD4/CD8 // Аллергология и иммунология.– 2006. – № 3. – С. 303.*

Сведения об авторах

Цыганков Игорь Леонтьевич *– главный врач ГБУЗ Самарской области «Тольяттинский противотуберкулезный диспансер»*
Адрес: 445013, Самарская область, г.Тольятти, ул.Телеграфная, д. 34
Тел./факс: (8482) 97-50-41, 97-50-43, 97-50-25
e-mail: guz-so-tptd@yandex.ru

Скворцова Екатерина Сергеевна *– заочный аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-фтизиатр ГБУЗ СОПТД г. Самара, ул. Пионерская, 48.*
Тел. +7 846 3325735,
e-mail: Borodulinbe@ yandex.ru

Бородулин Борис Евгеньевич *– заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,*
Адрес: 443099 г. Самара, ул. Пионерская, д. 48. СОПТД, кафедра фтизиатрии и пульмонологии
Тел. +7 846 3325735,
e-mail: Borodulinbe@ yandex.ru

Вдоушкина Елизавета Сергеевна *– клинический ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,*
Адрес: 443099 г. Самара, ул. Пионерская, д. 48. СОПТД, кафедра фтизиатрии и пульмонологии
Тел. +7 846 3325735,
Borodulinbe@ yandex.ru

Бородулина Эльвира Вячеславовна *– клинический ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Адрес: 443099, г. Самара, ул. Ленинская, д. 18-А. кв.41
Тел. +7 846 3325735,
e-mail: eljusha@yandex.ru

УДК 616.-002.5-08-06:615.06:616.833-002

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Д.А. Иванова

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»

HAEMATOLOGICAL COMPLICATIONS OF ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

D.A. Ivanova

Нарушения в системе крови – редкое, но потенциально опасное осложнение противотуберкулезной химиотерапии. Среди гематотоксических побочных реакций наиболее значимыми являются цитопенические синдромы. Противотуберкулезные препараты могут вызывать уменьшение тех или иных пулов кровяных клеток вследствие миелосупрессии (подавления их образования в костном мозге) либо ускоренного разрушения в кровяном русле. В обзоре рассмотрены варианты, патогенез и клиническая симптоматика анемий, изолированных лейкопении и тромбоцитопении и их сочетания, указаны противотуберкулезные препараты, ассоциированные с различными видами данных нарушений. Обобщен современный опыт по диагностике и коррекции гематотоксических реакций с учетом реалий фтизиатрической практики.

Ключевые слова: *противотуберкулезная химиотерапия, гематотоксические реакции, лекарственно-индуцированная цитопения.*

Haematological abnormalities are rare, but potentially fatal complications of anti-tuberculosis chemotherapy. Cytopenias are considered the most clinically significant type of adverse haematotoxic reactions. Anti-tuberculosis drugs may reduce a pool of any blood cells by either myelosuppression (inhibition of it's generation in the bone marrow) or it's accelerated destruction in the bloodstream. The review contains data about main pathways and clinical features of anemia, isolated leucopenia, trombocytopenia and pancytopenia; anti-tuberculosis drugs responded to different types of these disorders are listed. The modern experience for diagnostics and correction of haematotoxic reactions is summarized taking into account the realities of phthisiatrician practice.

Keywords: *anti-tuberculosis chemotherapy, haematotoxic reactions, drug-induced cytopenia.*

Изменения показателей общего анализа крови – нередкое явление у больных туберкулезом (ТБ). Они отражают тяжесть интоксикации, особенности реактивности организма, степень тканевых повреждений, наличие сопутствующей патологии и нарушений нутритивного статуса, в редких случаях свидетельствуют о специфическом поражении органов кроветворной системы [1]. Как правило, успешное лечение ТБ сопровождается нормализацией гемограммы. Однако у части больных в ходе противотуберкулезной терапии (ПТТ) появляются негативные сдвиги гематологических показателей, свидетельствующие о нежелательном побочном действии противотуберкулезных препаратов. Частота гематологических побочных реакций невелика – от 1,2 до 22,8% [9, 11, 12, 27]. Тем не менее, они могут повлечь за собой необходимость отмены препаратов и прерывания химиотерапии [11, 50], нарушение репаративных процессов, снижение эффективности лечения, а в некоторых случаях представляют непосредственную угрозу для жизни больного [25, 43, 64].

Спектр нарушений, вызываемых тем или иным препаратом в составе ПТТ, представлен в таблице. Наибольшей клинической значимостью обладают так называемые цитопенические синдромы, характеризующиеся снижением содержания тех или иных клеточных элементов в единице объема крови – анемии, лейкопении, тромбоцитопении. Ниже будут рассмотрены основные вопросы их патогенеза, дифференциальной диагностики и коррекции.

Анемии

Анемия – это патологическое состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и/или содержания гемоглобина в единице объема крови по сравнению с нормальным уровнем. Согласно критериям ВОЗ, нижняя граница уровня гемоглобина у мужчин составляет 130 г/л, у небеременных женщин – 120 г/л. Слабая степень анемии представляет собой снижение гемоглобина в диапазоне от 100 до 119-129 г/л, анемия средней степени – от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – ниже 80 г/л. Причинами анемии у больных ТБ могут быть основное заболевание (анемия хронических заболе-

ваний, специфическое поражение органов кроветворения), дефицит железа в результате кровопотерь, мальабсорбции и/или недостаточного питания, сопутствующие заболевания (цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования, наследственная патология крови), и лишь в небольшом проценте случаев – действие противотуберкулезных препаратов (ПТП). Истинная частота ПТП-ассоциированных анемий неизвестна; все доступные публикации представлены в виде описаний случаев и серий случаев. Основным критерием, позволяющим отличить лекарственное происхождение анемии от всех остальных причин, является развитие анемии на фоне ПТТ и ее регресс после отмены одного или нескольких ПТП, признанных возможными виновниками. Перечень необходимых диагностических тестов обычно включает анализ клинических данных (жалоб, анамнеза, физикального статуса), общий (с подсчетом ретикулоцитов) и биохимический (стандартный в сочетании с показателями обмена железа) анализы крови, в некоторых случаях – иммунологические тесты (проба Кумбса), по показаниям – консультацию гематолога, исследование биоптатов костного мозга.

Анемии, развитие которых непосредственно связано с ПТП, согласно патогенетической классификации [6] могут быть сведены в три основные группы: 1) сидероахрестическая анемия, 2) иммунная гемолитическая анемия и 3) анемии, связанные с нарушением костномозгового кроветворения (парциальная красноклеточная аплазия, апластическая анемия). Последняя, как считают, связана с токсическим действием ПТП на уровне генетического аппарата и относится к категории панцитопений. Каждый из этих видов анемий имеет свои особенности симптоматики, течения, диагностического и лечебного подхода.

Сидероахрестическая анемия (от «ахрезия» – неиспользование, синонимы – железонасыщенная, сидеробластная) – микроцитарная гипохромная анемия, возникающая вследствие неиспользования железа костным мозгом для синтеза гемоглобина. Для последнего необходимы белок-глобин и гем, состоящий из атома железа и молекулы протопорфирина. При данном типе анемии имеются и белок-глобин, и железо в достаточном количестве, однако образование третьего компонента – протопорфирина – нарушено. Противотуберкулезные препараты (изониазид, пиразинамид, циклосерин) способствуют дефициту пиридоксальфосфата – кофактора начальных реакций синтеза гема (образования аминолевулиновой кислоты). В результате протопорфирина не хватает, синтез гема нарушается, железо не утилизируется и в избытке остается в костном мозге, внутри т. н. сидеробластов (эритробластов, перегруженных включениями железа – отсюда второе название анемии), а в дальнейшем может накапливаться во внутренних органах. Несмотря на широкое использование ПТП-виновников, клинически значимая сидероахрестическая анемия развивается редко, в литературе имеются описания отдельных случаев [60]. Возможно, это связано с повсеместным сопутствующим назначением пиридоксина и/или с невыясненной пока наследственной предрасположенностью. Известно, что у больных с приобретенной сидероахрестической анемией частота носительства определенных антигенов HLA близка к таковой при врожденном гемохроматозе; кроме того, степень дефицита пиридоксальфосфата напрямую зависит от особенностей фармакокинетики (в частности, генотипа ацетилирования).

Проявления анемии развиваются на разных сроках проведения ПТТ, обычно не ранее второго месяца. **Клинические симптомы** включают т. н. анемический синдром (слабость, бледность, снижение толерантности к физической нагрузке), возможна легкая желтушность кожи и склер (проявление гипербилирубинемии вследствие неэффективного эритропоэза и внутрикостномозгового гемолиза), при длительно существующей перегрузке железом развивается гепатоспленомегалия. Необходимые **лабораторные исследования** включают общий анализ крови (ОАК) с подсчетом ретикулоцитов и биохимический анализ с определением показателей обмена железа (уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки – ОЖСС – и ферритина). Критериями данного типа анемии являются [4, 6]:

1) по данным ОАК – низкий цветовой показатель, гипохромия эритроцитов, микроцитоз (возможны пойкилоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов; количество ретикулоцитов нормальное или слегка понижено);

2) по данным биохимического анализа крови – повышенное (реже нормальное) содержание железа в сыворотке, нормальная или сниженная ОЖСС, нормальное или повышенное содержание сывороточного ферритина[1] (ключевые признаки, в комплексе позволяющие исключить железодефицитный характер анемии);

3) в анамнезе – появление/резкое усугубление анемии на фоне ПТТ (в том числе на фоне положительной динамики туберкулезного процесса), отсутствие эффекта от препаратов железа, назначаемых при ошибочной интерпретации гипохромной анемии как железодефицитной.

Показания к консультации гематолога и дополнительным исследованиям (в частности, стернальной пункции), как правило, возникают в диагностически сложных случаях. При исследовании костного мозга патогномоничным является наличие кольцевидных сидеробластов.

При **лечении** сидероахрестической анемии назначение препаратов железа неэффективно, увеличивает содержание

[1] Следует учитывать возможность повышения ферритина в качестве острофазового маркера при активном течении туберкулезного процесса [10]; необходима комплексная оценка показателей обмена железа

железа в крови и способствует гемосидерозу органов. Применяется пиридоксин (витамин B_6) в дозах 50–200 мг в сутки внутрь (наиболее эффективен кофермент пиридоксальфосфат, так как иногда бывает блокирована возможность перехода пиридоксина в пиридоксальфосфат [4]). Отмена препарата-виновника, как правило, требуется при тяжелой анемии. Если режим химиотерапии включает два и более возможных виновника (например, изониазид и пиразинамид), то отмена только одного уже может привести к полному исчезновению анемии [62]. Трансфузии эритроцитарной массы показаны только при выраженной анемии у больных с сопутствующей патологией [6].

Гемолитическая анемия – состояние, патогенез которого связан с укорочением продолжительности жизни эритроцитов (в норме 100–120 дней) и их преждевременным распадом под воздействием различных причин. ПТП могут способствовать деструкции эритроцитов с помощью как иммунных, так и не иммунных механизмов. *Неиммунный гемолиз* развивается редко, на фоне приема изониазида и других препаратов ГИНК, ПАСК, этионамида, левофлоксацина, высоких доз стрептомицина у больных с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов (Г-6-ФД), распространенность которого в российской популяции колеблется в пределах 0,4-10,0%, а в регионах Закавказья и Средней Азии достигает 20% и более [15, 16]. Описан механизм ускоренного апоптоза эритроцитов под действием рифампицина [17]. Более часто встречается *иммунная ПТП-ассоциированная гемолитическая анемия*. Она развивается преимущественно по иммунокомплексному механизму [5] в следующей последовательности:

1) поступление лекарства (рифампицина, ПАСК, редко – изониазида) в организм индуцирует выработку антилекарственных антител;

2) при повторном поступлении лекарственного антигена эти антитела (IgM и/или IgG) взаимодействуют с ним с образованием иммунного комплекса;

3) этот комплекс адсорбируется на мембране эритроцитов (возможно также – тромбоцитов и других клеток);

4) антилекарственные антитела в составе иммунного комплекса присоединяют комплемент, который, активируясь, образует литический комплекс, разрушающий мембрану клетки-мишени (эритроцита); происходит внутрисосудистый гемолиз. Некоторые из этих антител имеют специфичность к антигенам группы крови, таким как Ph, Kell, Kidd или I/i и не реагируют с эритроцитами при отсутствии аллоантигенов даже в присутствии лекарственного препарата.

Механизм гемолитической анемии на фоне стрептомицина несколько отличается от вышеуказанного. Стрептомицин, действуя как гаптен, напрямую присоединяется к мембране эритроцита через структуры в М-антигене и, возможно, в Rh-антигене. Развитие внутрисосудистого гемолиза опосредуется стрептомицин-специфичными, комплементфиксирующими IgG-антителами.

Клинические проявления вариабельны. Иммунный гемолиз вследствие воздействия лекарственных препаратов обычно умеренный; редко наблюдаются эпизоды массивного гемолиза с почечной недостаточностью (требующей проведения гемодиализа) или смертельным исходом. Сроки развития данного осложнения на фоне ПТТ также варьируют. Фактором риска является прерывистый прием рифампицина (интермиттирующий режим, возобновление приема после перерыва в лечении, нерегулярный прием препарата больным); большинство случаев ПАСК-ассоциированной анемии были связаны с внутривенными формами препарата [25, 48]. Гемолиз может появляться даже после приема одной дозы ПТП, если больной ранее уже получал его. При иммунном гемолизе клиническая симптоматика развивается, как правило, остро: появляются резкая слабость, бледность (иногда с желтушностью кожных покровов), одышка, тахикардия (возможно резкое падение АД), боли в пояснице, животе (возможны тошнота и рвота), темная моча, повышается температура тела. Описаны случаи развития т. н. «мягкого гемолиза» в сочетании с классическим гриппоподобным синдромом на фоне приема рифампицина. Высока вероятность развития острой почечной недостаточности, тромбоцитопении (в т. ч. в рамках синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания – ДВС). Гемолиз у больных с дефицитом Г-6-ФД развивается на второй-третий день от начала приема препарата-виновника, обычно постепенно: с потемнения мочи, желтушности склер. При продолжающемся приеме ПТП на четвертые-пятые сутки может развиться тяжелый гемолитический криз по типу описанного при иммунном гемолизе, с развитием почечной недостаточности [15].

При **лабораторных исследованиях** выявляют:

1) в ОАК – нормохромную анемию в сочетании с высоким ретикулоцитозом (до 20-30‰); возможно одновременное наличие лейкопении, тромбоцитопении; объем эритроцита (MCV) нормальный или увеличен; возможен сфероцитоз;

2) в биохимическом анализе крови – повышение содержания непрямого билирубина, железа сыворотки, лактатдегидрогеназы; резкое снижение уровня гаптоглобина, гемоглобинемия; возможна азотемия;

3) в общем анализе мочи – протеинурию, гемоглобинурию, гемосидеринурию, изменения мочевого осадка (чаще – лейкоцитурия, цилиндрурия);

4) иммунонологические пробы: при иммунной ПТП-ассоциированной гемолитической анемии *прямой антиглобулиновый тест* (прямая проба Кумбса) положителен с антикомплементарной сывороткой (в некоторых случаях и для IgG). При подозрении на гемолиз при дефиците Г-6-ФД проводят специальные качественные тесты [15].

Дифференциальную диагностику проводят с аутоиммунной гемолитической анемией нелекарственного генеза, наследственными гемолитическими анемиями, лекарственно-индуцированным гемолизом вследствие расстройства метаболизма эритроцитов (Г-6-ФДГ), гемолизом вследствие переливания несовместимой крови, механическими гемолитическими анемиями при протезировании сосудов или клапанов сердца. В большинстве случаев необходима консультация гематолога.

Лечение заключается в немедленной отмене препарата-виновника. Существуют рекомендации по отмене других лекарственных препаратов на время проведения серологических исследований, до получения положительной динамики ОАК и негативации прямой пробы Кумбса. Глюкокортикостероиды в большинстве случаев не показаны; обнаружено только одно описание случая с применением преднизолона на фоне гемолитической анемии, индуцированной приемом рифампицина (у больной с нетуберкулезным заболеванием). У больных с незначительным гемолизом терапию не проводят. При выраженном гемолизе необходимы трансфузии эритроцитарной массы и симптоматическая терапия. При массивном гемолизе, в т. ч. связанном с дефицитом Г-6-ФД, показана профилактика ДВС с назначением малых доз нефракционированного гепарина или препаратов низкомолекулярного гепарина (фраксипарина, клексана, фрагмина). Внутривенные капельные инфузии гидрокарбоната натрия способствуют коррекции метаболического ацидоза и стимулируют выведение из крови продуктов гемолиза. Инфузионную терапию проводят под контролем КЩС и почасового диуреза. Показано проведение экстренного плазмафереза, способствующего удалению продуктов гемолиза, активаторов свертывания крови, продуктов паракоагуляции, иммунных комплексов (с заменой не менее половины удаленного объема свежезамороженной плазмой, по необходимости – трансфузиями эритроцитарной массы [15, 37]). При развитии острой почечной недостаточности показан гемодиализ.

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – синдром избирательного подавления только красного ростка кроветворения (при сохранности лейко- и тромбоцитопоэза). Этот синдром обычно ассоциируется с целым рядом гематологических и негематологических заболеваний, в т. ч. с воздействием на костный мозг лекарственных препаратов. Из препаратов, используемых при лечении туберкулеза, ПККА могут вызывать изониазид и его производные, ПАСК, линезолид [30, 44, 47]. Точный механизм подавления эритропоэза неизвестен; возможные варианты включают прямой токсический эффект ПТП и их метаболитов на клетки-предшественники эритроцитов, иммунно-опосредованные реакции с выработкой антител против этих клеток, специфическое ингибирующее влияние на синтез ДНК [30].

Проявления ПККА могут развиваться на разных сроках ПТТ, чаще в интервале от двух до шести месяцев; этот интервал может укорачиваться при повторном назначении ПТП-виновника после перерыва в лечении [44]. Появляются и нарастают проявления анемического синдрома; в продроме ПККА у некоторых больных возможны эпизоды повышения температуры тела до фебрильных цифр [5].

Лабораторные проявления ПККА:

1) в ОАК – как правило, тяжелая нормохромная анемия с низким уровнем ретикулоцитов, нормальным или незначительно сниженным содержанием лейкоцитов и тромбоцитов; ретикулоцитоз свидетельствует о выздоровлении, иногда в крови одновременно появляются ядросодержащие эритроидные элементы [5];

2) по данным биохимического анализа – нормальное или повышенное железо сыворотки;

3) пробы Кумбса отрицательны;

4) в биоптатах костного мозга – резкое снижение количества эритрокариоцитов без признаков общей гипоплазии [15].

Может определяться высокий уровень эритропоэтина сыворотки [47].

Дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированной ПККА проводят с лекарственной гемолитической анемией, ПККА вследствие других причин (опухолей системы крови, тимомы, лимфомы, карциномы [32], аутоиммунных заболеваний, вирусной инфекции в недавнем анамнезе), миелодиспластическими синдромами, другими видами анемий.

Лечение ПККА включает отмену препарата-виновника, трансфузии эритроцитарной массы при необходимости. Сроки восстановления эритропоэза после отмены препарата составляют от 4 до 35 дней [44].

Помимо указанных форм, имеются еще сообщения о ***мегалобластной анемии***, вызываемой циклосерином (за счет развивающегося дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты); лечение заключается в коррекции указанного дефицита [41].

Лейкопения и агранулоцитоз

Лейкопению определяют как снижение количества лейкоцитов в периферической крови ниже $3{,}0 \times 10^9$/л [2] у больных с уровнем лейкоцитов до начала ПТТ не менее $4{,}0 \times 10^9$/л, либо $1{,}0 \times 10^9$/л и менее у больных с исходным уровнем лейкоцитов $3{,}0\text{-}4{,}0 \times 10^9$/л [50]. В большинстве случаев лекарственно-индуцированной лейкопении уменьшение количества лейкоцитов происходит за счет нейтрофилов.

Нейтропения – снижение содержания полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН) ниже $1{,}5 \times 10^9$/л. **Агранулоцитоз** характеризуется полным или почти полным исчезновением ПМН из периферической крови (менее $0{,}5 \times 10^9$/л при общем содержании лейкоцитов $1{,}0 \times 10^9$/л и менее) [7]. Некоторые авторы вводят в определение агранулоцитоза обязательное наличие острого начала и клинических проявлений (лихорадки, тяжелой астении, язв в полости рта) [2].

Среди ПТП лейкопению, в т. ч. агранулоцитоз, могут вызывать изониазид, рифабутин, рифампицин, этамбутол, ПАСК, стрептомицин [20, 28, 58, 61], линезолид [35].

Кроме того, при поиске виновников лекарственно-индуцированной лейкопении следует иметь в виду роль одновременно принимаемых препаратов «нетуберкулезного» профиля. Так, лейкопения может быть связана с приемом антиконвульсантов (карбамазепин), антигистаминных препаратов (диазолин), нестероидных противовоспалительных препаратов (анальгин, диклофенак, парацетамол), сердечно-сосудистых препаратов (каптоприл, эналаприл, тиазиды), аллопуринола, ранитидина, антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда, триметоприма-сульфометоксазола [2].

Частота лекарственной лейкопении на фоне ПТТ составляет 1,2-8,5% (чаще у женщин), агранулоцитоза – 0,06% [61].

Ведущий патогенетический механизм – иммунный (гаптеновый). Препарат выступает в роли гаптена – неполного антигена. Полным он становится, связываясь с плазменным белком; комплекс ПТП-белок адсорбируется на поверхности гранулоцита и при взаимодействии со специфическими антителами индуцирует гибель последнего (и в крови, и в костном мозге). Кроме того, возможно также прямое миелосупрессивное действие (линезолид) [35, 54].

Клинические проявления варьируют от полного отсутствия до острого появления высокой лихорадки, нарастающей астении, инфекционных осложнений (ангины, стоматита, кандидамикоза слизистых оболочек, пневмонии, септического состояния), токсической энтеропатии, характерных для агранулоцитоза. Умеренная нейтропения (выше $1{,}0 \times 10^9$/л) не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. При более тяжелой нейтропении клиническими симптомами могут быть [36]:

– субфебрилитет (может быть принят за симптом основного заболевания) или лихорадка;

– боль во рту и горле при глотании;

– болезненность и отечность десен;

– гнойничковые высыпания;

– симптоматика рецидивирующих синуситов, пневмонии;

– боли и раздражение в области прямой кишки.

Агранулоцитоз может манифестировать резко нарастающей слабостью, внезапным появлением высокой лихорадки с ознобом, язвенно-некротического стоматита, болей в горле и затруднения глотания, болей в животе [13, 36]. Пневмония на фоне агранулоцитоза характеризуется частым отсутствием рентгенологической симптоматики (при наличии аускультативной). В качестве одного из диагностических критериев медикаментозного (гаптенового) агранулоцитоза указывают уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови после семи дней применения лекарственного препарата-гаптена или на второй–третий день терапии при повторном его назначении [8]; однако в ситуации ПТТ агранулоцитоз, как правило, развивается через месяц от начала приема препаратов [61].

Лабораторные данные: снижение содержания лейкоцитов и нейтрофилов, соответствующее определению (см. выше), возможно в сочетании с тромбоцитопенией и/или анемией. Часто изменения в ОАК сочетаются с повышением уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови [50].

При инфекционных осложнениях показаны микробиологические исследования соответствующих субстратов (крови, мокроты, мочи, отделяемого язв).

Исследование костного мозга показано при агранулоцитозе, тяжелой и стойкой (три-четыре недели и более) лейкопении для исключения гемобластозов.

Дифференциально-диагностический ряд при впервые возникшей лейкопении у больного ТБ включает [7, 14]:

– лейкопению в рамках основного заболевания;

– лейкопении вследствие дефицита железа (при одновременном выявлении гипохромной анемии);

– лейкопении при заболеваниях печени (вирусные гепатиты, цирроз с синдромом гиперспленизма);

– перераспределительные лейкопении после перенесенной вирусной инфекции;

– нейтропении при ВИЧ-инфекции;

– алкогольные лейкопении (на фоне употребления больших доз алкоголя; характерна нормализация ОАК через несколько дней абстиненции);

– дебют гемобластозов и апластических состояний;

– проявления аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки и др.)

Показания к консультации гематолога: все случаи тяжелой лейкопении и агранулоцитоза, трудности в дифференциальной диагностике лейкопении, сочетание с другими цитопениями, определение целесообразности и безопасности применения колониестимулирующих факторов, в том числе длительного.

Лечение

При умеренной изолированной лейкопении ($2{,}0$-$4{,}0 \times 10^9$/л) курс ПТТ может быть продолжен при условии мониторинга ОАК [58]; возможно назначение неспецифических стимуляторов лейкопоэза (метилурацила, нуклеината натрия, дерината, глутоксима, глицирризина и других). При тяжелой лейкопении и агранулоцитозе необходимы:

1) отмена ПТТ и подозреваемых препаратов сопровождения (при четкой уверенности в роли конкретного препарата можно отменить только этот препарат);

2) мониторинг ОАК не реже чем раз в три дня;

3) создание асептических условий (изолятор, ультрафиолетовое облучение палат, тщательный уход за кожей и слизистыми оболочками, использование бактерицидных материалов для персонала, подкожные и внутримышечные инъекции полностью заменяются внутривенными);

4) при повышении температуры тела – назначение антибиотиков широкого спектра (с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений, в т. ч. сепсиса) в течение не менее пяти-семи дней, препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения или меропенем или имипенем-циластатин, с добавлением гентамицина или других аминогликозидов при нестабильном состоянии, развитии сепсиса; защищенные пенициллины (пиперациллин-тазобактам, тикарциллин-клавуланат) назначаются совместно с цефалоспоринами или гентамицином; в случае инфекции, вызванной MRSA или коринебактериями, может быть назначен ванкомицин [36];

5) назначение препаратов из группы гранулоцитарных, менее предпочтительно – гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ или ГМ-КСФ) – соответственно филграстима или ленограстима, молграстима [26].

Стандартная доза филграстима составляет 5 мкг/кг в сутки (вводится подкожно, внутривенно струйно или путем короткой инфузии). Эта доза титруется в течение всего периода восстановления количества нейтрофилов [13]:

1) если она недостаточна (количество нейтрофилов менее $1{,}0 \times 10^9$/л в течение трех дней), ее увеличивают до 10 мкг/кг в сутки;

2) если исходно применяли более высокую дозу и количество нейтрофилов более $1{,}0 \times 10^9$/л в течение трех дней, дозу снижают до базовой (5 мкг/кг в сутки);

3) при стойком повышении числа нейтрофилов более $1{,}0 \times 10^9$/л длительностью более трех дней препарат отменяют;

4) при повторном падении нейтрофилов ниже указанного порога следует вновь применять дозу в 5 мкг/кг в сутки.

Длительность агранулоцитоза варьирует от двух-трех дней до двух-трех недель. После достижения положительной динамики ОАК, рекомендуется поэтапное восстановление ПТТ с еженедельным добавлением по одному препарату из схемы [49], за исключением предполагаемого виновника. В некоторых случаях, когда препарат, вызвавший нейтропению, необходим пациенту по жизненным показаниям и отсутствуют явные признаки иммуноаллергического компонента, его прием можно возобновить под прикрытием Г-КСФ (после консультации гематолога) [49].

Тромбоцитопении

Тромбоцитопения – уменьшение числа тромбоцитов в крови менее 150×10^9/л. Она может быть легкой (число тромбоцитов 100-150 $\times 10^9$/л), умеренной (50-99 $\times 10^9$/л) и тяжелой (менее 50×10^9/л) [65]. Тяжелая тромбоцитопения связана с высоким риском кровотечений, однако прямой взаимосвязи между числом тромбоцитов и риском кровотечения нет.

Тромбоцитопению на фоне лечения ТБ могут вызывать рифампицин, рифабутин, реже – изониазид, пиразинамид, этамбутол, ПАСК, линезолид. Патогенез ее связан либо с неиммунным подавлением мегакариоцитарного ростка кроветворения в костном мозге, либо иммуно-опосредованной деструкцией тромбоцитов в крови и костном мозге.

Первый вариант характеризуется дозозависимостью, постепенным развитием, возможным сочетанием с анемией, лейкопенией; связан с приемом линезолида. Этот препарат подавляет синтез белка в митохондриях, что влияет на рост и развитие гемопоэтических клеток в костном мозге. Частота тромбоцитопении на фоне приема линезолида составляет 19-32% [21], факторами риска являются доза более 19 мг/кг в сутки, исходное число тромбоцитов $\leq 180 \times 10^9$ /л, длительность приема более 10 дней, одновременное назначение каспофунгина и левофлоксацина; в качестве возможных факторов риска указывали также снижение клиренса креатинина и гипоальбуминемию [23]. Напротив, совместное назначение рифампицина снижало риск тромбоцитопении [59]. Как правило, последняя развивается на второй-третьей неделе приема препарата.

Иммуно-опосредованный вариант не зависит от дозы лекарства, развивается внезапно, связан с рядом диагностических трудностей. Он ассоциируется с выработкой нескольких типов антител: к лекарственному препарату, к комплексу препарат (гаптен)-белок плазмы, к комплексу препарат-другое антитело, к комплексу лекарство-гликопротеин, непосредственно к тромбоцитам. Рифампицин и его аналоги действуют как гаптены; связываясь с плазменным белком, они образуют полный антиген, что вызывает выработку антитромбоцитарных антител. Эти антитела, фиксируясь к мембране тромбоцита (гликопротеиновому комплексу Ib-IX) в присутствии рифампицина, запускают активацию комплемента и лизис тромбоцитов. Механизм тромбоцитопении, связанной с изониазидом, пиразинамидом, до конца не ясен; преполагают, что она также является иммуно-опосредованной [22].

Обычно иммунная тромбоцитопения развивается через одну-три недели от начала приема препарата; этот срок может варьировать от нескольких часов до нескольких лет (что зависит от наличия предшествующего контакта с препаратом и титра циркулирующих антител к нему).

Клинические проявления включают геморрагический синдром различной степени выраженности. Первыми проявлениями геморрагического синдрома чаще становятся петехии на конечностях, кровоточивость десен, носовые кровотечения. Наиболее высока вероятность кровотечения при уровне тромбоцитов менее 20×10^9/л. Иммуно-опросредованную тромбоцитопению часто сопровождают другие проявления синдрома гиперчувствительности: генерализованная сыпь, гриппоподобный синдром, боли в животе [39].

Лабораторные данные: в ОАК – снижение количества тромбоцитов в венозной крови и в мазке капиллярной крови, подтвержденное в повторном анализе; удлинение времени кровотечения, гипокоагуляция по данным тромбоэластограммы. В биохимичексом анализе возможно повышение

уровня трансаминаз, азотемия. Снижение уровня гемоглобина и гипербилирубинемия могут свидетельствовать о нередком сочетании тромбоцитопении и гемолитической анемии, что требует проведения прямой пробы Кумбса. Определение титра препарат-специфичных антитромбоцитарных антител может подтвердить диагноз и установить виновника, однако на практике это исследование чаще всего недоступно.

В настоящее время для определения виновника тромбоцитопении пользуются **клиническими критериями**, сформулированными J. N. George et al. [34]:

1) подозреваемый препарат назначен до развития тромбоцитопении и его отмена сопровождалась полным и стойким восстановлением числа тромбоцитов;

2) другие лекарства либо не назначали, либо не отменяли при развитии тромбоцитопении, либо отменяли, но возобновление их приема не сопровождалось возвратом тромбоцитопении;

3) были исключены другие причины тромбоцитопении;

4) возобновление приема подозреваемого препарата приводило к возврату тромбоцитопении.

При наличии всех критериев связь реакции с подозреваемым препаратом считается определенной, первых трех – вероятной, только первого – возможной, никакого – связь отсутствует.

Дифференциальную диагностику проводят с целым рядом заболеваний: тромбоцитопения может быть проявлением основного заболевания (остро прогрессирующие формы ТБ), вирусных инфекций, включая ВИЧ и хронические вирусные гепатиты, цирроза печени с синдромом гиперспленизма, ряда аутоиммунных заболеваний, сифилиса, гематологических заболеваний (острый лейкоз, апластическая анемия, лимфомы, миелодиспластический синдром), сепсиса, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, новообразований костной ткани, алкоголизма.

Лечебные мероприятия включают:

– отмену препарата (при уверенности, что именно он вызвал тромбоцитопению) или приостановку всей ПТТ; обычно увеличение числа тромбоцитов происходит в течение семидесяти дней после отмены;

– назначение глюкокортикостероидов (дискутабельная мера в связи с отсутствием убедительных данных об эффективности и возможности повышения риска опасных кровотечений); наиболее часто используют дозу 1 мг/кг в сутки, однако в целом дозы, путь и длительность введения четко не определены;

– трансфузии тромбоцитарной массы (по показаниям – цельной крови) проводят при тяжелой тромбоцитопении с риском кровотечения или при состоявшемся кровотечении;

– в случаях резистентной тромбоцитопении может быть использован внутривенный иммуноглобулин; считается, что он способствует ускоренному выведению специфических антитромбоцитарных антител, подавлению выработки этих антител и Fc-γ-рецептор-опосредованной деструкции тромбоцитов.

Панцитопении

Противотуберкулезные препараты редко являются непосредственной причиной панцитопении – состояния, при котором в крови снижено содержание и эритроцитов, и лейкоцитов, и тромбоцитов. Панцитопения чаще ассоциируется с симптомокомплексом диссеминированного ТБ (его милиарной формы), в том числе как проявление т. н. гемофагоцитарного синдрома – сочетания лихорадки, гепатоспленомегалии, панцитопении и пролиферации гистиоцитов, фагоцитирующих красные кровяные клетки, предположительно вследствие иммунной дисрегуляции при ТБ [19].

ПТП могут вызывать панцитопению вследствие запуска иммуноаллергических механизмов (лизис клеток под воздействием препарат-специфичных антител), либо миелосупрессивного действия.

В первом варианте чаще наблюдают не пан-, а бицитопению (например, сочетание гемолитической анемии и тромбоцитипении). В качестве виновников лидируют рифампицин, рифабутин, аминогликозиды (стрептомицин). Состояние развивается внезапно (см. выше об иммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении) и сопровождается другими проявлениями синдрома гиперчувствительности (поражение почек и печени, сыпь, повышение температуры тела).

Миелосупрессивное действие может быть как умеренным, обратимым (что характерно для линезолида), так и более редким грозным и необратимым, по типу апластической анемии. Действие линезолида, как уже упоминалось, основано на его способности подавлять синтез митохондриальных белков. Отмена препарата в абсолютном большинстве случаев сопровождается восстановлением клеточного состава крови.

Напротив, изониазид, реже – стрептомицин способны вызывать необратимое, тотальное подавление гемопоэза, называемое апластическим синдромом. Патогенез его до конца неясен, предполагают, что он связан с повреждением генетического аппарата гемопоэтических клеток у предрасположенных пациентов (по типу идиосинкразии). Это осложнение встречается крайне редко. Так, в американском популяционном исследовании, изучавшем структуру побочных реакций на изониазид [56], среди 7408 пациентов только у 132 человек (1,78%) имела место панцитопения. Из них у 10 панцитопения развилась как результат апластического синдрома. В литературе встречаются лишь единичные описания случаев.

Клинические проявления панцитопении включают анемический и геморрагический синдромы в сочетании с повышением риска инфекционных осложнений, при иммунной панцитопении – проявления синдрома гиперчувствительности, гемолиза (см. *Гемолитическая анемия*), поражения печени и почек.

При **лабораторном исследовании** в ОАК выявляют нормохромную анемию, уменьшение содержания нейтрофилов (вплоть до агранулоцитоза) и тромбоцитов, соответствующее

Таблица. Гематологические нарушения на фоне применения противотуберкулезных препаратов

Препарат	Лейкопения	Лейкоцитоз	Нейтропения	Тромбоцитопения	Анемия	Парциальная красноклеточная аплазия	Гемолитическая анемия	Апластическая анемия	Панцитопения	Эозинофилия
Изониазид			+	+	+	+	+	+	+	+
Рифампицин	+		+	+		+	+			
Пиразинамид				+	+					
Этамбутол			+	+						+
Стрептомицин	+			+	+		+		+	+
Амикацин										+
Капреомицин	+	+		+						+
Левофлоксацин	+			+	+		+			+
Моксифлоксацин	+			+			+			+
Этионамид				+						
Циклосерин					+					
ПАСК		+	+	+			+			
Линезолид	+			+	+	+			+	
Амоксициллин/клавуланат	+		+				+			+
Имипенем	+		+	+	+				+	+
Рифабутин			+	+						

Адаптировано из: Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians [31]

вышеприведенным критериям; возможна эозинофилия. Для иммунной панцитопении характерен ретикулоцитоз; при апластических состояниях, напротив, число ретикулоцитов снижено.

Консультация гематолога желательна в любом случае панцитопении. При тяжелой панцитопении, не реагирующей на отмену препарата, показано исследование костного мозга. При иммунных панцитопениях отмечают гиперрегенераторное состояние, при миелосупрессивных – снижение клеточности вплоть до полной аплазии.

Лечение зависит от механизма панцитопении. Ключевым является отмена ПТП с последующим мониторингом показателей ОАК. Как при иммунных, так и при неимунных панцитопениях при отсутствии реакции на отмену препарата могут быть назначены глюкокортикостероиды (возможная схема – метилпреднизолон внутрь и внутривенно (капельно) в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение семи-восьми дней, затем по 1 мг/кг в сутки с девятого по 14-й дни с медленной отменой к 29-му дню); экстракорпоральные методы лечения (по показаниям). При апластических состояниях возможно назначение эритропоэтина и колониестимулирующих факторов; трансфузии крови и ее компонентов (по показаниям). Лечение проводят под контролем гематолога; при тяжелой нейтропении необходимо соблюдение асептического режима.

Заключение

Лекарственно-индуцированные гематологические реакции являются редким, но потенциально опасным осложнением противотуберкулезной химиотерапии. В данной статье рассмотрены преимущественно цитопенические синдромы, обладающие наибольшей клинической значимостью. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения эозинофилий будут рассмотрены отдельно, в рамках комплекса аллергических побочных реакций. Следует отметить, что все вышеприведенные рекомендации носят эмпирический характер, основываясь на анализе описаний клинических случаев и серий случаев, опираясь на общие подходы к проблеме, изложенные в руководствах по гематологии. Несомненна необходимость накопления дальнейших знаний, проведения исследований и создания рекомендаций с более веской доказательной базой.

Литература

1. Аксенова В.А., Апт А.С., Баринов В.С. и др. Национальное руководство по фтизиатрии / под ред. М.И. Перельмана. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 512 с.

2. Астахова А.В., Лепахин В.К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 265 с.
3. Волкова С.А., Боровков Н.Н.. Основы клинической гематологии: учебное пособие. – Н. Новгород: Издательство НГМА, 2013. – 400 с.
4. Гематология: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 543 с.
5. Гусева С. А., Вознюк В. П., Дубкова А. Г. Анемии: вопросы диагностики и лечения / под ред. С.А. Гусевой. – Киев: Фахивец, 1999. – 150 с.
6. Дворецкий Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения анемий //Российский медицинский журнал. – 2003. – № 8. – С. 427-433.
7. Дроздов А.А., Дроздова М.В. Заболевания крови. Полный справочник. – М.: Эксмо, 2008. – 608 с.
8. Зарецкий М.М., Черникова Н.М. Агранулоцитоз: от диагностики к выбору лечебной тактики // Therapia. – 2011. – № 1. – С. 27-29.
9. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота и риск развития тяжёлых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 15-22.
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Батурова Г.А., Комиссарова О.Г. Специфические особенности обмена железа при лечении больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 7. – С. 46-55
11. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
12. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.
13. Пивник А.В., Бойко Д.В., Тонкоглаз В.Н. Гаптеновый агранулоцитоз: лечение гемопоэтическими ростовыми факторами // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84. – № 3. – С. 55-59.
14. Руководство по гематологии. Т. 2. / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2003. – 292 с.
15. Руководство по гематологии. Т. 3. / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
16. Финогенова Н.А. Анемии у детей (диагностика, дифференциальная диагностика, лечение). – М.: Макс-Пресс, 2004. – 109 с.
17. Abed M., Towhid S. T., Shaik N., Lang F. Stimulation of suicidal death of erythrocytes by rifampicin // Toxicology. – 2012. – Vol. 302. – N. 2-3. – P. 123-128.
18. Agrawal A., Gutch M., Jain N., Singh A. Do not miss rifampicin-induced thrombocytopenic purpura // BMJ Case Rep. – 2012. – URL: http://casereports.bmj.com/content/2012/bcr.12.2011.5282. – Accessed 02.07.14.
19. Agarwal A.K., Chugh I. M., Punjabi C. et al. Asymptomatic aplastic anaemia in a patient receiving anti-tuberculosis treatment // Ind. J. Tub. – 2001. – Vol. 48. – P. 97-100.
20. Apseloff G. Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol.74. – N. 6. – P. 591-593.
21. Attassi K., Hershberger E., Alam R., Zervos M.J. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy // Clin Infect Dis. – 2002. – N. 34. – P. 695–698.
22. Bansal R., Sharma P.K., Sharma A. A case of thrombocytopenia caused by rifampicin and pyrazinamide // Indian J. Pharmacol. – 2013. – N. 45. – P. 405-407.
23. Chen C., Guo D., Cao X. et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy // Curr. Ther. Res. Clin Exp. – 2012. – N. 73. – P. 195–206.
24. Cherylann U.Z., Lawande D., Bagga A.S. Rifampicin induced thrombocytopenia // Ind. J. Tub. – 1995. – Vol. 42. – P. 173.
25. Claps F.X. Two cases of methemoglobinemia and acute hemolytic anemia with death following the ingestion of a solution of para-aminosalicylic acid // Am. Rev. Tuberc. – 1957. – Vol. 76. – N. 5. – P. 862-866.
26. Cormican L.J., Schey S., Milburn H.J. G-CSF enables completion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia // Eur. Respir. J. – 2004. – N. 23. – P. 649–650.
27. Damasceno G.S., Guaraldo L., Engstrom E.M. et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil // Clinics (Sao Paulo). – 2013. – Vol. 68. – N. 3. – P. 329-337.
28. de Sarachoj O., Zarza L.P., Smucler A. Neutropenia tóxica por fármacos antituberculosos // Arch. Bronconeumol. – 2000. – Vol. 36. – N. 4. – P. 230-231.
29. Díaz-Pollán B., Peña-Pedrosa J.A., Nuñez-Orantos M.J., Sotres-Fernández G. Hemolytic anemia secondary to rifampicin in patient diagnosed of pulmonary tuberculosis reinfection // Rev. Esp. Quimioter. – 2013. – Vol. 26. – N. 4. – P. 369-370.
30. Dixit R., Dixit R., Dixit K. Isoniazid induced pure red cell aplasia // Indian J. Allergy Asthma Immunol. – 2003. – Vol. 17. – N. 2. – P. 93-95.
31. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 2nd ed. - San Francisco, CA: Francis J. Curry National Tuberculosis Center, California Department of Public Health, 2011. – URL: www.currytbcenter.ucsf.edu/drtb. – Accessed 16.06.2014.
32. Fisch P., Handgretinger R., Schaefer H.E. Pure red cell aplasia // Br. J. Haematol. – 2000. – Vol. 111. – N. 4. – P. 1010-1022.
33. Garazzino S., De Rosa F.G., Bargiacchi O. Haematological safety of long-term therapy with linezolid // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2007. –Vol. 29. – N. 4. – P. 480-483.
34. George J.N., Raskob G.E., Shah S. et al. Drug induced thrombocytopenia a systematic review of published case reports // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129. – P. 886-890.
35. Gerson S.L, Kaplan S.L, Bruss J.B. et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46. – P. 2723–2726.
36. Godwin J.E., Braden C.D., Sachdeva K. Neutropenia // eMedicine. 2014. – URL: http://emedicine.medscape.com/article/204821-overview. – Accessed 1/7/2014.
37. Govoni M., Moretti M., Menini C., Fiocchi F. Rifampicin induced immune hemolytic anemia therapeutic relevance of plasma exchange // Vox Sanguinis. – 1990. – Vol. 59. – N. 4. – P. 246-247.
38. Hashiguchi N., Furuyama K., Kim M., Hirose N. A case of pulmonary tuberculosis complicated with severe thrombocytopenia during treatment // Kekkaku. – 2012. – Vol. 87. – N. 4. – P. 345-349.

39. Jaber L., Rigler S., Taya A. et al. A case of isoniazid-induced thrombocytopenia: Recovery with immunoglobulin therapy// Intern. Med. – 2012. – Vol. 51. – P. 745-748.
40. Jenkins P.F., Williams T.D., Campbell I.A. Neutropenia with each standard antituberculosis drug in the same patient // Br. Med. J. – 1980. – Vol. 280. – N. 6221. – P. 1069-1070.
41. Klipstein F.A., Berlinger F.C., Reed L.J. Folate deficiency associated with drug therapy for tuberculosis // Blood. – 1967. – Vol. 29. – N. 5. – P. 697-712.
42. Lee E.J., Lee S.H., Kim Y.E. et al. A case of isoniazid-induced thrombocytopenia: recovery with immunoglobulin therapy // Intern. Med. – 2012. – Vol.51. – N. 7. – P. 745-748.
43. Letona J.M., Barbolla L., Frieyro E. et al. Immune hemolytic anemia and renal failure induced by streptomycin // Br. J. Haematol. – 1977. – Vol. 35. – P. 561-571.
44. Lewis C.R, Manoharan A. Pure red cell hypoplasia secondary to isoniazid // Postgrad. Med. J. – 1987. – Vol. 63. – N. 738. – P. 309-310.
45. Loulergue P., Mir O., Dhote R. Pure red blood cell aplasia and isoniazid use // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 13. – N. 9. – P. 1427-1428.
46. Mattson K., Jänne J. Mild intravasal haemolysis associated with flu-syndrome during intermittent rifampicin treatment // Eur. J. Respir. Dis. – 1982. – Vol. 63. – N. 1. – P. 68-72.
47. Monson T., Schichman S.A., Zent C.S. Linezolid-induced pure red blood cell aplasia // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 35. – N. 3. – P. 29-31.
48. Mueller-Eckhardt C., Kretschmer V., Coburg K.H. Allergic, immunohemolytic anemia due to para-aminosalicylic acid (PAS): immunohematologic studies of three cases // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1972. – Vol. 97. – P. 234-238.
49. Munsiff, S.S., Nilsen, D., Fujiwara, P.I. Tuberculosis: clinical policies and protocols. Bureau of tuberculosis control. – New York City Department of Health and Mental Hygiene, 2008. – URL: http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/tb/tb-protocol.pdf. – Accessed 12.06.2014.
50. Nagayama N., Shishido Y., Masuda K. et al. Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid // Kekkaku. – 2004. – Vol. 79. – N. 5. – P. 341-348.
51. Oðuz A., Kanra T., Gökalp A. et al. Acute hemolytic anemia caused by irregular rifampicin therapy // Turk. J. Pediatr. – 1989. – Vol. 31. – P. 83-88.
52. Oh Y.R., Carr-Lopez S.M., Probasco J.M., Crawley P.G. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia // Ann. Pharmacother. – 2003. – Vol. 37. – N. 7-8. – P. 1010-1003.
53. Ozkalemkas F., Ali R., Ozkan A. et al. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2004. – N. 6. – P. 16.
54. Pea F., Viale P, Cojutti P. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients // J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol. 67. – N. 8. – P. 2034-2042.
55. Pereira A., Sanz C., Cervantes F., Castillo R. Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent antibodies with anti-I specificity // Ann Hematol. – 1991. – Vol. 63. – N. 1. – P. 56-58.
56. Review: could Isoniazid cause Aplastic anaemia? // eHealthme; FDA and Social Media, personalized. – 2014. – URL: http://www.ehealthme.com/ds/isoniazid/aplastic+anaemia. – Accessed 03.07.14.
57. Robinson M.G., Foadi M. Hemolytic anemia with positive Coombs' test: association with isoniazid therapy // JAMA. – 1969. – Vol. 208. – N. 4. – P. 656-658.
58. Song H.H., Lim C.M., Lee S.D. et al. Isolated leukopenia during antituberculosis treatment // Tuberc. Respir. Dis. – 2000. – Vol. 48. – N. 4. – P. 420-427.
59. Soriano A., Ortega M., García S. et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – N. 51. – P. 2559–2563.
60. Sharp R.A., Lowe J.G., Johnston R.N. Anti-tuberculous drugs and sideroblastic anaemia // Br. J. Clin. Pract. – 1990. –Vol. 44. – P. 706-707.
61. Shishido Y., Nagayama N., Masuda K. et al. Agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs including isoniazid and rifampicin – a report of four cases and review of the literature // Kekkaku. – 2003. – Vol.78. – N. 11. – P. 683-689.
62. Verwilghen R., Reybrouck G., Callens L., Cosemans J. Antituberculous drugs and sideroblastic anaemia // Brit. J. Haematology. – 1965. – Vol. 11. – N. 1. – P. 92–98.
63. Vives J.F., Rouy J.M., Wagner A., Vallat G. Anemia with hypersideroblastosis during anti-tuberculosis therapy. cure with vitamin therapy // Nouv. Rev. Fr. Hematol. – 1978. – Vol. 20. – P. 99-110.
64. Williams C.K., Aderoju E.A., Adenle A.D. et al. Aplastic anaemia associated with anti-tuberculosis chemotherapy // Acta Haematol. – 1982. – Vol. 68. – N. 4. – P. 329-332.
65. Williamson D.R., Albert M., Heels-Ansdell D. et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes // Chest. – 2013. – Vol. 144. – N. 4. – P. 1207-1215.
66. Yakar F., Yildiz N., Yakar A., Kilıçaslan Z. Isoniazid- and rifampicin-induced thrombocytopenia // Multidiscip. Respir. Med. – 2013. – Vol. 8. – N. 1. – 13.
67. Yeo C.T., Wang Y.T., Poh S.C. Mild haemolysis associated with flu-syndrome during daily rifampicin treatment – a case report // Singapore Med. J. – 1989. – Vol. 30. – N. 2. – P. 215-216.

Сведения об авторе

Иванова Диана Александровна *– ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Телефон +7 (499) 269-14-10, факс +7 (495) 964-86-37
e-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru, d-ivanova@list.ru

УДК 616.-002.5-08-06:615.06:616.833-002

ЛАТЕНТНАЯ (СКРЫТАЯ) ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ – ЗАКОНОМЕРНАЯ ФАЗА ПЕРСИСТИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ В ИНФИЦИРОВАННОМ ОРГАНИЗМЕ

И.Р. Дорожкова

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение

Туберкулез (ТБ) – одна из наиболее распространенных и труднопреодолимых инфекций, поражающих человечество, и на протяжении столетий практически не выходящих из состояния эпидемий и/или эпидемического неблагополучия во многих странах мира. Современная эпидемия поддерживается и усугубляется двумя важнейшими факторами: наличием и распространением сочетанной с ТБ ВИЧ-инфекции и возрастающей устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к наиболее эффективным лекарственным препаратам I ряда – множественной лекарственной устойчивостью – (МЛУ – MDR) и возникновением лекарственной устойчивости (ЛУ) к резервным препаратам II ряда – широкой ЛУ (ШЛУ – XDR) [9, 10, 52, 86], а также развивающейся в перспективе ЛУ ко всем применяемым в настоящее время препаратам I и II ряда (чрезвычайной ЛУ– XXDR).

По данным ВОЗ, почти одна треть населения земного шара инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*, т.е. является носителями микобактерий туберкулеза (МБТ). У 3-10% из них, имеющих нарушения со стороны иммунной системы, на протяжении жизни развивается клинически выраженный ТБ. Остальные 90% инфицированных лиц практически здоровы, не имеют признаков активного заболевания, не выделяют МБТ и не могут заражать контактирующих с ними людей. Считается, что у инфицированных лиц имеет место *латентная (скрытая) туберкулезная инфекция*, которая находится в состоянии персистенции [10, 69, 74, 85]. Однако на протяжении жизни, при нарушениях состояния иммунной системы, развивающихся в зависимости от привходящих обстоятельств: неблагоприятных изменений внешней среды (голодание, миграция и проч.), ВИЧ-инфекции или при обострении сопутствующих/конкурирующих заболеваний (алкоголизм, наркомания, злокачественные новообразования, диабет и др.) и других отягощающих факторов у этих люди возможно развитие заболевания и они являются потенциальным резервуаром инфекции [10, 69, 84].

Латентная (скрытая) туберкулезная инфекция – закономерная фаза патогенеза ТБ, когда возбудитель находится в состоянии «персистенции» (персистирования – от латинских слов persistere, persisto – пребывать, оставаться, упорствовать) [69, 74, 84, 85]. Этот термин означает длительное бессимптомное существование в макроорганизме измененного возбудителя с сохранением его патогенных свойств и способности к размножению и реверсии, т.е. к возвращению в исходную бактериальную форму. «…В широком смысле термин «микробное персистирование» обозначает, что микробы обладают способностью переживать в этом опасном мире. Это тот феномен, который ответственен за нашу неспособность искоренить инфекцию из организма человека или общества с помощью применения лекарственных препаратов…» [82, 83].

Это проблема, с одной стороны – фундаментальная, касающаяся как способности микобактерий сохранять жизнеспособность в различных условиях существования, так и механизмов иммунного ответа человеческого организма. С другой стороны – это актуальнейшая практическая проблема, поскольку предотвращение развития клинически выраженного ТБ у зараженных им лиц представляется (особенно в современных условиях широкого распространения ВИЧ-инфекции) гораздо более перспективным путем предотвращения распространения ТБ, чем декларируемое ВОЗ «быстрое излечение заразных больных».

Основным источником туберкулезной инфекции в обществе являются, прежде всего, больные, выделяющие бактериоскопически положительную мокроту. При аэрогенном заражении возбудитель попадает, прежде всего, в верхние дыхательные пути. В самый начальный период инфицирования с помощью системы мукоцилиарного клиренса происходит выведение внедрившихся микобактерий из просвета бронхов. На оставшиеся в верхних дыхательных путях МБТ реагируют иммунокомпетентные органы и ткани, выполняющие основную защитную функцию организма. Это преимущественно

лимфатические узлы, в которых развивается неспецифическое (параспецифическое), а затем специфическое туберкулезное воспаление. Интенсивность его зависит от реактивности организма и от количественного состава и вирулентности внедрившейся микобактериальной популяции.

Не исключена возможность и скрытого прогрессирования ТБ воспаления лимфогенным путем, с формированием в легочной ткани преимущественно мелких продуктивных очагов. Более крупные очаги воспаления заживают рубцеванием и организацией. На их основе формируются малые или остаточные ТБ изменения (ОТИ), которые являются биологически активными образованиями, так как в них персистируют типичные и измененные варианты МБТ (преимущественно L-формы МБТ).

Все иммунокомпетентные клетки и биохимические системы организма обладают L-трансформирующим (L-индуцирующим) воздействием, ослабляющим вирулентные свойства возбудителя, ограничивающим ТБ воспаление и рассасывающим его. Ослабленный ими L-трансформированный возбудитель персистирует в ОТИ и может оставаться в них на протяжении всей последующей жизни человека, сохраняя свои патогенные свойства и способность к размножению в цитоплазме макрофагов. «Выживание возбудителя в организме человека достигается благодаря широкой изменчивости и не исключена возможность, что все известные в микробиологии варианты микобактерий туберкулеза могут формироваться в инфицированном организме, и могут длительно, иногда на протяжении всей жизни, персистировать в нем» (И.В. Давыдовский, 1956). В этих условиях возбудитель может элиминировать в окружающие ткани, где развиваются многообразные ответные тканевые, клеточные и гуморальные иммунные реакции инфицированного организма [19, 32, 35]. Большинство современных авторов полагают, что скрытую туберкулезную инфекцию вызывают именно L-формы МБТ. Однако до настоящего времени остаются открытыми вопросы о том, существуют ли L-формы МБТ, где именно в макроорганизме они персистируют и какова их роль в организме инфицированного и больного ТБ [49, 70, 71]. Это недоумение объясняется тем, что современным исследователям не удается выделить L-трансформированный возбудитель ТБ в культуре и они не знакомы с многочисленными исследованиями, преимущественно советских авторов, выполненными в 1968–1995 гг. и получившими в свое время всемирное признание [68].

Биологическая изменчивость бактерий и их роль в патологии человека

Что же представляют собой L-формы бактерий? Какова их роль в патологии? И почему до сих пор клиника и терапия ТБ (в отличие от других инфекционных заболеваний) не уделяют этой форме возбудителя должное внимание? А между тем, превращение в L-формы – свойство, присущее всем микроорганизмам. Способность различных микробов под влиянием антибиотиков, ряда других факторов и, прежде всего, в зависимости от состояния иммуно-биологической системы, образовывать в макроорганизме L-формы и близкие им варианты возбудителя, способность их длительного персистирования в условиях макроорганизма, а главное – возможность реверсии в исходные бактериальные виды, требуют ревизии наших взглядов на роль разных форм существования возбудителя в инфекционной патологии.

Развитие учения об изменчивости бактерий имеет богатую историю: она связана с проблемой гетероморфизма[1] бактерий, в том числе *M. tuberculosis,* и открытием ее фильтрующихся форм [62, 65], вторая – с открытием В.Д. Тимаковым и Г.Я. Каган [61] L-форм бактерий семейства *Mycoplasmataceae* – возбудителя плевропневмонии рогатого скота.

Основным импульсом для активного продолжения исследований по данному направлению послужило открытие в 1935 г. Эммой Клинебергер L-форм бактерий [76, 77]. Эти формы были обнаружены в культуре *Streptobacillus moniliformis* и были названы автором L-формами в честь Института имени Листера, в котором она работала. В 1960 г. E. Klieneberger-Nobel дала подробную характеристику некоторых патогенных видов микоплазм и L-форм бактерий [78]. Открытие L-форм бактерий принадлежит E. Klieneberger, однако выяснение биологической сущности явления L-трансформации и его конечного выражения – образования L-форм – является несомненной заслугой американских исследователей L. Dienes [73, 74] и P. Charache [72].

Во многих странах мира началось интенсивное изучение биологии L-форм различных микроорганизмов и их роли в патологии. 50-60-е годы XX столетия ознаменовались потоком сообщений об открытии и выделении L-форм и других дефектных по клеточной стенке вариантов самых разнообразных микроорганизмов и их роли в патологии человека при различных воспалительных заболеваниях человека и животных: гнойном менингите и менингоэнцефалите, при сепсисе, септическом эндокардите, ангинах и других стрептококковых инфекциях, ревматизме, бруцеллезе, лептоспирозе, заболеваниях мочеполовой системы и другой патологии. В 70-х годах XX столетия изучению этой проблемы были посвящены многочисленные работы ученых всего мира. В СССР, как и во многих странах, в этот период широко проводили исследования, направленные на выяснение роли измененных и необычных форм инфекционных агентов в патологии и определение

[1] Гетероморфизм – одна из форм биологической изменчивости бактерий, способствующая выживанию и сохранению вида в условиях кратковременного неблагоприятного воздействия некоторых физических, химических, биологических и других факторов макроорганизма (*прим. автора*).

их роли в инфекционном процессе. Предметом настойчивых и активных исследований явились этиология, патогенез, иммунология, микробиологическая диагностика, эпидемиология, терапия и профилактика инфекционных заболеваний, в этиологии которых были обнаружены ранее малоизвестные агенты – микроорганизмы, полностью утратившие клеточную стенку (протопласты и сферопласты) и варианты, частично утратившие ее, но сохранившие способность размножаться и передавать потомству присущие им признаки, в том числе дефект или отсутствие клеточной стенки (нестабильные и стабильные L-формы).

В нашей стране наиболее широкие и всесторонние исследования проблемы L-форм бактерий связаны с именами академика АМН СССР В.Д. Тимакова и профессора Г.Я. Каган [60, 61]. В многочисленных основополагающих работах В.Д. Тимакова и Г.Я. Каган, удостоенных Ленинской Премии, в работах их сотрудников и учеников было убедительно показано, что L-трансформация может быть достигнута не только в воспроизводимых *in vitro* опытах по воздействию на микроорганизм антибиотиков и поверхностно-активных веществ, но и то, что L-формы являются достаточно часто встречающейся формой существования бактерий в условиях зараженного организма. Это положение было особенно полно продемонстрировано на многочисленных примерах индукции L-форм различных бактерий *in vitro* в пробирках и в культурах клеток и *in vivo*, в способности вызывать патологический процесс, персистировать и реверсировать в условиях живого организма. В результате установлено, что L–формы – часто встречающаяся форма существования бактерий в условиях зараженного организма.

Несколько позднее (1981 г.) большой коллектив сотрудников лаборатории L-форм бактерий и лаборатории микоплазм Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи представил монографию [53], в которой суммированы получившие всемирное признание многолетние исследования авторов по субмикроскопической структуре сферопластов, протопластов и L-форм различных возбудителей, факторах и этапах их индукции, реверсии и роли в патогенезе инфекционных заболеваний, согласно которым L-формы рассматриваются *как закономерная фаза жизненного цикла микроорганизмов в определенных условиях существования*. На основании анализа многочисленных отечественных и международных исследований ведущие микробиологи СССР сочли доказанной [53] «возможность существования большинства микробных видов в виде двух форм, имеющих принципиально различную организацию: – бактериальных форм с полноценной клеточной стенкой и L-форм бактерий с дефектной клеточной стенкой или без нее».

Биологическая изменчивость *M. tuberculosis*

Однако все эти исследования не касались возбудителя ТБ. Первые работы по изучению L-форм МБТ появились в Испании – C.P. Xalabarder [87, 88, 89] и в США – L.H. Mattman и соавт. [79, 80, 81].

В СССР изучение проблемы L-трансформации МБТ началось в 1968 г. по инициативе и под руководством академика АМН СССР Н.А. Шмелева академической группой сотрудников, специально созданной в Центральном НИИ туберкулеза Минздрава СССР. В последующем эти исследования были продолжены сотрудниками института, аспирантами, докторантами и сотрудниками медицинских учреждений Украинской, Белорусской, Молдавской, Азербайджанской, Узбекской, Казахской и других союзных республик; некоторые исследования, особенно касающиеся различных форм внелегочного ТБ, выполнялись в России позднее и по настоящее время выполняются в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии. В состав исследователей, занимавшихся этой проблемой, вошли специалисты разного профиля: микробиологи, патоморфологи, клиницисты-фтизиатры, хирурги, стоматологи и др., что обеспечило разносторонний подход к разрешению этой медико-биологической проблемы.

Принимая во внимание то обстоятельство, что современная клиника туберкулеза широко использует интенсивную комбинированную химиотерапию длительными курсами, вполне естественно предположить, что при ТБ в организме длительно леченного больного создаются весьма благоприятные условия для индукции L-форм МБТ. Именно эти соображения и определили главное ведущее направление проводимых исследований – изучение разных форм, в которых МБТ могут персистировать в организме человека в различные моменты течения туберкулезного процесса. С этих позиций значительный интерес представляло рассмотрение вопроса о формах персистирования возбудителя ТБ в организме человека и о роли различных его форм в патогенезе туберкулезной инфекции.

Давно и хорошо известно, что ТБ относится к категории длительных хронических инфекций, в течение которых периоды ремиссий и относительного клинического благополучия и стабилизации процесса сменяются периодами обострения, ухудшения клинического состояния, реактивации инфекции или ее рецидива. Известно также, что подобные состояния, способные длиться десятилетиями, сопровождаются как бы временным исчезновением возбудителя из организма (в период ремиссии) и последующим его появлением в типичной классической форме «палочек Коха» (в период обострения). Эти наблюдения лежат в основе известного положения о хронической природе туберкулезного процесса и важной (если не ведущей) роли феномена эндогенной реактивации в развитии рецидивов и поздних обострений ТБ.

Многочисленные целенаправленные поиски возбудителя ТБ в период ремиссий и относительной стабилизации процесса, а также при некоторых формах активного проявления ТБ

инфекции (гематогенная диссеминация и проч.) редко приводили к успеху. Но, между тем, целый ряд косвенных признаков и клинических симптомов указывал на то, что возбудитель продолжает циркулировать в организме и проявлять свою специфическую этиотропную активность. Сопоставление этих положений с данными многочисленных наблюдений о выраженном полиморфизме возбудителя ТБ позволило по-новому взглянуть на направленность и целесообразность его широкой видовой изменчивости.

Более чем вековое изучение морфологии, биологических свойств, биохимизма, вирулентности и патогенных особенностей возбудителя ТБ прочно закрепило за ним характеристику одного из наиболее полиморфных и склонных к широкой изменчивости микроорганизмов. Полиморфизм считается одним из наиболее характерных свойств возбудителя ТБ. Действительно, современная микробиология вряд ли может привести другой пример столь широкого диапазона изменчивости возбудителя инфекционного процесса, какой мы имеем в отношении возбудителя ТБ. Это и типичные классические нежные, слегка зернистые и изогнутые «бациллы Коха», и утратившие палочковидную структуру их зернистые варианты, и формы, видимые в световом микроскопе как беспорядочные скопления кислотоустойчивых кокков, и мельчайшие гранулярные образования, проникающие через бактериальные фильтры и получившие название фильтрующихся форм, и гигантские ветвящиеся колбообразные и булавовидные структуры, описанные еще И.И. Мечниковым, E. Nocard и P. Roux, и «синие палочки» и зерна Муха, частично или полностью утратившие свойство кислотоустойчивости, и резко измененные по своим биологическим, биохимическим и патогенным свойствам т. н. атипичные (нетуберкулезные) микобактерии и многие другие варианты.

Отсутствие в литературе систематических сведений по указанным вопросам, а также полное отсутствие информации в отношении методов выделения L-форм МБТ из патологического материала, методах и условиях их культивирования и морфологии потребовали, прежде всего, разработки методических основ исследования. На первых этапах был выполнен ряд необходимых методических разработок: созданы различные полужидкие питательные среды, обогащенные сывороткой крупного рогатого скота, осмотическими стабилизаторами и протекторами; разработаны оригинальные методы обработки диагностического материала и методы посева с целью выделения L-форм МБТ из различного патологического материала; определены режимы и сроки культивирования посевов; для индукции L-форм под влиянием разных концентраций применявшихся в то время противотуберкулезных препаратов, пенициллина и лизоцима и двойных или тройных их комбинаций использован впервые разработанный авторами метод последовательных (до 10) пассажей; освоены и в ежедневной работе использовались разработанные авторами методы идентификации выделенных культур с помощью фазово-контрастной микроскопии. Разработаны методические рекомендации для микробиологических исследований. В экспериментах на мышах *in vivo* установлена принципиальная возможность индукции L-форм МБТ под влиянием воздействия различных лекарственных комбинаций противотуберкулезных препаратов и прослежена динамика их образования.

На первых этапах исследований в экспериментах *in vitro* был установлен факт универсального L-трансформирующего влияния на МБТ всех имевшихся в тот период в распоряжении фтизиатрической клиники противотуберкулезных препаратов I и II ряда (стрептомицина, изониазида, рифампицина, этамбутола, этионамида, циклосерина, ПАСК, канамицина и виомицина) и их двойных и тройных комбинаций [21, 22, 23, 24, 25, 41]. Выявлены основные пути последовательных морфологических превращений МБТ, которые через разнообразные варианты изменчивости возбудителя завершались, как правило, формированием L-структур и развитием L-колоний возбудителя. Частота L-трансформации МБТ колебалась в пределах от 9,1 до 69,2% и в значительной мере определялась характером L-трансформирующего агента, его концентрацией, механизмом и продолжительностью воздействия, а также индивидуальной чувствительностью подвергавшихся L-трансформации штаммов МБТ.

В экспериментах на мышах установлена принципиальная возможность индукции L-форм МБТ *in vivo* под влиянием воздействия различных лекарственных препаратов и прослежена динамика их образования. Описаны морфологические элементы L-форм МБТ в виде гигантских округлых тел, заполненных зернистыми структурами, в виде скоплений крупных и мелких зерен, вакуолей, округлых образований типа сферопластов и протопластов, единичных светопреломляющих тел [19, 26, 33], которые при культивировании на разработанных полужидких питательных средах формировали типичные микроколонии L-форм *M. tuberculosis* (рис. 1).

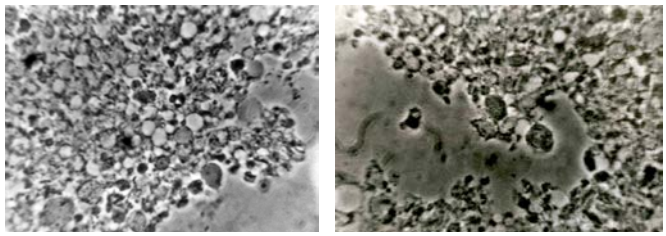


Рис. 1. Варианты микроколоний L-форм M. tuberculosis. Нативные препараты, фазовый контраст (×900).

Как известно, L-варианты других микроорганизмов также имеют подобные морфологические элементы. В связи с этим биологическая принадлежность выделенных L-форм доказывали *in vitro* прямой реверсией их в исходные МБТ и *in vivo*

морфологическими реакциями у подопытных животных. При этом для изучения особенностей и последовательности развития патоморфологических реакций, вызываемых различными вариантами изменяющегося в процессе L-трансформации возбудителя, был разработан и впервые применен метод повторных многократных (до 10) биологических пассажей на морских свинках. Это позволило оценивать патогенность персистирующих вариантов МБТ и стабильность приобретенных ими свойств. Детальное изучение серийных многоосевых гистотопографических и гистологических срезов препаратов из органов экспериментальных животных и клинического материала сочетали с количественной оценкой процесса [19, 32, 35].

Разработанный и выверенный комплекс методов позволил перейти к изучению скрыто протекающей туберкулезной инфекции, т.е. к изучению вопросов индукции L-форм МБТ и персистенции их в двух направлениях: 1) в организме инфицированных практически здоровых в отношении ТБ лиц при их естественном заражении и 2) при вакцинации BCG (своего рода достоверном примере, при котором имелась точная информация о локализации, сроках и дозе вводимого в организм ослабленного возбудителя).

Формы персистирования *M. tuberculosis* в организме инфицированных практически здоровых в отношении туберкулеза лиц при их естественном заражении

Все исследования, представленные в данном разделе, проведены в тесном сотрудничестве с З.С. Земсковой [32, 35]. Нами были получены данные о L-формах МБТ, которые являются, как известно, основной формой персистирования возбудителя в макроорганизме и играют важную роль в патогенезе латентных, хронических и рецидивирующих инфекций [3, 19, 26, 27, 32, 33, 66, 67].

Академик АМН СССР В.Д. Тимаков, с именем которого у нас в стране связаны наиболее широкие и всесторонние исследования в области L-трансформации бактерий, считал, что «… L-формы и субмикроскопические элементы бактерий служат проявлением функциональной мобильности и пластичности бактериальных клеток. Их можно охарактеризовать как закономерную своеобразную форму адаптации к изменившимся условиям среды обитания. Возможность образования L-форм в организме, их сохранение и способность к реверсии в исходный вид бактерий при одновременном восстановлении признака вирулентности могут иметь важное значение в патогенезе рецидивов при острых и хронических инфекционных заболеваниях» [60].

При изучении скрытой ТБ инфекции были проанализированы материалы 60 различных остаточных туберкулезных изменений (ОТИ) в легочной ткани и в лимфатических узлах корней легких, полученных при аутопсиях практически здоровых в отношении ТБ лиц в возрасте от 19 до 89 лет. Эти ОТИ являлись патологоанатомическими и судебно-медицинскими находками, целенаправленно собранными в различных прозектурах г. Москвы З.С. Земсковой. Ни один из умерших при жизни не считался больным ТБ и не состоял на учете в противотуберкулезных учреждениях г. Москвы.

В результате микробиологического и патоморфологического исследований было установлено, что основной формой персистирования МБТ в инфицированном организме человека являются L-формы возбудителя. Они были обнаружены в ¾ всех положительных микробиологических находок (в 34 из 45 случаев) в ОТИ практически здоровых лиц: в рубцах размером до 0,5–10,0 см с кальцинированными очагами и без них, в организованных или инкапсулированных очагах размером 0,3–2,0 см с кальцинированным казеозом и без него, в стенках кистоподобных полостей, в лимфатических узлах 1,0–3,0 см с рубцами и кальцинированными очагами и без них, где они персистировали в нестабильном и/или условно стабильном состоянии, что обусловливало различную степень их вирулентности и других биологических свойств. *Стабильные L-формы МБТ*, персистировавшие в большинстве наблюдений (в 26 из 34), были резко аттенуированы и, как показали контрольные эксперименты, вызывали у чувствительных животных морфологические реакции, близкие к наблюдаемым при вакцинном процессе, развивающемся при вакцинации BCG. *Нестабильные L-формы МБТ* и их ревертанты – *M. tuberculosis*, вызывавшие у морских свинок прогрессирующий ТБ, сохраняли высокую степень вирулентности и высокую готовность к эндогенной реактивации. Полученные данные раскрыли основные патогенетические механизмы естественного и искусственного иммунитета при туберкулезе, а также патогенетические механизмы реактивации скрыто протекающей туберкулезной инфекции [3, 19, 26, 27, 32, 33, 66, 67].

Позднее М.Г. Бирон и И.П. Соловьева, обследовавшие с целью выявления скрытой активности ОТИ в легких 44 тяжелых общесоматических больных, никогда не болевших ТБ, в 85% случаев обнаружили в ОТИ проявления скрыто протекающей ТБ инфекции в виде бактериальных и L-форм МБТ (преимущественно условно стабильных) на фоне морфологически характерных параспецифических реакций при отсутствии явной реактивации специфического процесса [8, 59].

С точки зрения эпидемиологии и патогенеза ТБ, существенное значение имело уточнение сроков трансформации МБТ в L-варианты и продолжительности вегетирования L-форм в организме инфицированных людей. Однако при исследовании ОТИ на материале вскрытий не представилось возможным получить ответы на эти жизненно важные вопросы, так как заражение людей МБТ произошло случайно и осталось незамеченным ни для инфицированного, ни для врачей.

L- трансформация вакцины BCG в организме вакцинированных детей

Единственной возможностью изучения закономерностей L-трансформации и сроков персистирования L-вариантов МБТ у человека явилось изучение L-трансформации вакцинного штамма BCG в организме вакцинированных детей, так как имелась точная информация о локализации, дозе, сроке и характере введенного возбудителя. Иными словами, имелась возможность досконально изучить вакцинный процесс как модель управляемой человеком «малой» болезни туберкулезом. Правда, полученные выводы касаются аттенуированных, а не вирулентных МБТ. Но очевидно, что и вирулентные, и ослабленные возбудители одного биологического вида имеют общие закономерности изменчивости, что и было доказано последующими исследованиями.

Согласно клиническим и научно-теоретическим исследованиям, искусственный противотуберкулезный иммунитет поддерживается только при наличии в организме живых *M.bovis BCG* и ответных тканевых реакций, свидетельствующих о взаимодействии макро- и микроорганизмов. Однако сроки выявления в организме вакцинированных лиц микобактерий BCG (основного фактора, индуцирующего иммунитет) не совпадают с длительностью противотуберкулезного иммунитета. Клинико-лабораторные, патоморфологические и аллергические показатели иммунитета указывают на сохранение его в течение от трех до семи лет, тогда как введенные в организм при вакцинации микобактерии BCG не обнаруживают уже спустя 3–10 месяцев. До последнего времени оставалось необъясненным указанное несоответствие между короткими сроками переживания вакцинирующего агента в организме и длительным сохранением поствакцинального иммунитета. Результаты проведенных исследований позволили дать ответ на эти вопросы.

При анализе результатов и рассмотрении их в возрастном аспекте установлено, что в ходе развития вакцинного процесса, также как и в процессе длительного противотуберкулезного лечения, находящиеся в макроорганизме микобактерии вакцины BCG претерпевают ряд существенных изменений, важнейшим из которых является процесс L-трансформации. Однако если у длительно леченых больных этот процесс может быть отнесен за счет L-трансформирующего воздействия противотуберкулезных препаратов, то при вакцинном процессе подобное объяснение исключается полностью. В данном случае мощным и единственным L-трансформирующим агентом является макроорганизм со всеми его защитными механизмами.

Материалами исследования служили участки кожи в месте введения вакцины BCG и регионарные лимфатические узлы 18 детей, погибших от различных нетуберкулезных заболеваний в разные сроки после вакцинации BCG (от двух недель до 11 лет). На основании анамнестических данных было установлено, что никто из детей не был ревакцинирован и вакцинный процесс протекал у них без осложнений. Материал подвергали микробиологическому и параллельному патоморфологическому исследованиям, а также повторным биологическим пассажам на чувствительных к ТБ инфекции животных. Исследование позволило установить, что микобактерии вакцины BCG, введенные в организм детей при вакцинации, подвергаются интенсивной последовательной L-трансформации в нестабильные и условно стабильные L-формы вакцины BCG (рис. 2).

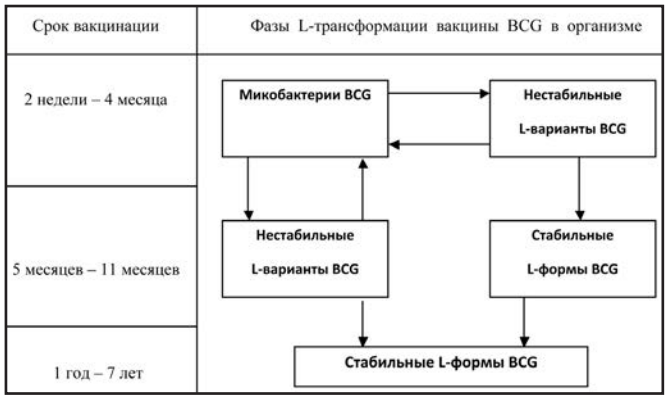


Рис. 2. L-трансформация вакцины BCG в организме вакцинированных детей.

Уже через две недели после вакцинации на месте введения вакцины и в регионарных лимфатических узлах наряду с бактериальными формами вакцины BCG обнаруживали и их L-формы (в большинстве своем нестабильные). Это самые начальные этапы L-трансформации, в которую вовлекались на ранних сроках только отдельные микробные особи, тогда как остальная часть популяции продолжала вегетировать в бактериальной форме. По мере увеличения срока с момента вакцинации процесс L-трансформации постепенно углублялся. Уже с пятого месяца после вакцинации бактериальные формы *M. bovis BCG* не выявляли, но в большом количестве обнаруживали нестабильные и стабильные L-формы BCG. Спустя один год (и до семи лет) в поствакцинальных рубчиках выявляли только условно стабильные формы *M. bovis BCG*, которые активно участвовали в поддержании определенной степени напряженности иммунитета.

При развитии послевакцинных лимфаденитов имело место персистирование именно исходных внутрикожно введенных бактериальных форм вакцины BCG в сочетании с нестабильными L-вариантами BCG или вегетирование только нестабильных L-форм BCG, которые в организме детей с низкой общей резистентностью не трансформировались в условно стабильные L-формы вплоть до трех–пяти лет после вакцинации (рис. 3 и 4). Таким образом, задержка L-трансформации в организме и торможение процесса перехода L-форм в стабильные варианты свидетельствуют о низкой общей резистентности

организма, о возможности близкой потенциальной опасности реактивации ОТИ и развития у вакцинированных детей поствакцинных лимфаденитов [36, 47].

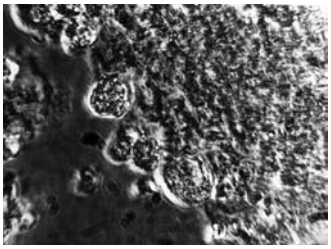


Рис. 3. Микроколония M.bovis BCG

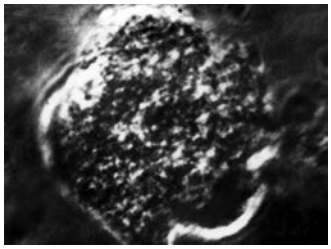


Рис. 4. Гигантский шар M.bovis BCG.

Нативные препараты, фазовый контраст (×900).

На примере вакцины BCG было установлено, что организм человека является мощным L-трансформирующим агентом и может индуцировать без дополнительного привлечения каких бы то ни было L-индуцирующих факторов любую известную форму изменчивости микобактерий, вплоть до стабильных L-форм с их стойко наследственно закрепленными новыми признаками.

Эти данные были оценены как научное открытие, зарегистрированное в 1976 г. за № 180 Государственным Комитетом по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР, формула которого гласит: «Установлено неизвестное ранее явление трансформации микобактерий BCG в организме вакцинированных детей в L-формы микобактерий BCG, способные длительно персистировать в организме вакцинированных и вызывать клеточные реакции иммунитета, присущие вакцине BCG, а при различных неблагоприятных для макроорганизма условиях быть этиологическим фактором хронического вакцинального лимфаденита» (авторы: Н.А. Шмелев, И.Р. Дорожкова, З.С. Земскова) [68].

L-трансформация *M. tuberculosis* в организме больных легочными формами туберкулеза

Разработанные микробиологические и патоморфологические методы исследования измененных персистирующих форм возбудителя ТБ и их роли в патологии позволили провести аналогию с патогенетическими механизмами длительного латентного течения туберкулезной инфекции в макроорганизме, что способствовало переносу поисковых исследований в клинику и химиотерапию ТБ. На протяжении ряда лет в Центральном НИИ туберкулеза Минздрава СССР под руководством М.А. Карачунского, совместно с сотрудниками микробиологической и патоморфологической лабораторий, проведена серия исследований, в которых изучены частота обнаружения и динамика выделения L-форм МБТ, особенности клинического течения, эффективности лечения и морфологических проявлений при различных формах туберкулезного процесса. В частности, были исследованы:

– частота и особенности реактивации ТБ легких после длительной химиотерапии [4];

– динамика выявления и клиническое значение L-форм микобактерий у больных впервые выявленным деструктивным ТБ легких [6, 29, 37, 63];

– динамика выделения и клиническое значение L-форм МБТ у больных хроническим деструктивным ТБ [1];

– течение и исходы ТБ легких у подростков в зависимости от особенностей бактериовыделения [6];

– особенности клинических проявлений и течения ограниченных недеструктивных форм ТБ легких при выделении L-форм МБТ [16, 17];

– значение L-форм возбудителя в клинике ТБ у лиц пожилого и старческого возраста [42, 43, 44];

– клинические и морфологические особенности туберкулем легких при L-трансформации МБТ [30, 48];

– эффективность хирургического лечения эмпием плевры ТБ этиологии в зависимости от этиологического фактора «стерильных» эмпием [11, 31];

– особенности клинической симптоматики и морфологических проявлений ТБ периферических лимфатических узлов, связанного с L-формами МБТ [13, 38];

– роль L-форм МБТ при туберкулезном менингите у детей и у взрослых [14, 15, 41];

– влияние рифампицина в сочетании с другими химиопрепаратами на динамику бактериовыделения у впервые выявленных больных деструктивным ТБ легких [50];

– заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции при различных вариантах бактериовыделения [51, 64];

– околозубные очаги при хронических формах периодонтита как резервуар туберкулезной инфекции [2] и др.

Полученные сведения позволили провести аналогию с патогенетическими механизмами длительного латентного течения ТБ и подтвердить ранее неизвестное явление длительной персистенции возбудителя в ОТИ. Как известно, L-формам придают особое значение в патологии человека и животных в связи с их способностью длительно существовать в макроорганизме и реверсировать в исходный вид с восстановлением свойственной ему вирулентности.

Таким образом, было установлено наличие закономерной L-трансформации и персистенции L-форм МБТ в организме и у практически здоровых спонтанно инфицированных людей, и у леченых больных при сохранении этими формами патогенности и способности к реверсии в исходную бактериальную культуру *M. tuberculosis*.

За цикл работ по клиническому значению L-трансформации, лекарственной устойчивости и количественных изменений микобактериальной популяции в процессе химиотерапии ТБ Постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 28.10.1982 г. сотрудникам Центрального НИИ туберкулеза

А.Г. Хоменко (руководителю работы), И.Р. Дорожковой, З.С. Земсковой и группе сотрудников кафедры микробиологии Первого Московского медицинского института им. И.М.Сеченова присуждена Государственная премия СССР по науке.

L-трансформация *M. tuberculosis* при реактивации туберкулеза в ОТИ

В современных условиях выраженного снижения резистентности макроорганизма и широкого распространения заболеваний, вызывающих иммуносупрессию, в первую очередь – ВИЧ-инфекции, создаются особо благоприятные условия для реактивации инфекции, персистирующей в ОТИ. Среди причин, объясняющих это явление, ведущую роль играет существующий в обществе значительный резервуар персистирующей скрытой ТБ инфекции, наличие которой обусловлено, с одной стороны, недостаточной эффективностью микробиологического выявления бактериовыделителей, а с другой – наличием в обществе большого числа лиц с ОТИ. Естественно предположить, что состав и биологические особенности вегетирующей в ОТИ микобактериальной популяции являются основными факторами, определяющими степень стабильности ОТИ и опасность возникновения реактивации специфического процесса.

В этом отношении весьма показательны данные диссертационного исследования В.Н. Круду [45, 46], в котором, при стандартном бактериологическом обследовании состоявших на учете в VIIA и VIIБ группах диспансерного наблюдения, было установлено наличие у этой категории значительного резервуара туберкулезной инфекции: возбудитель ТБ был обнаружен у 214 (9%) обследованных. При этом использование метода выделения L-форм позволило повысить выявляемость возбудителя в 3,7 раза по сравнению с общепринятыми методами. Истинными бактериовыделителями, в классическом общепринятом понимании (т.е. выделявшими классические бактериальные формы возбудителя), оказались только 46 чел. Остальные 168 чел. (т.е. почти в четыре раза больше) можно было отнести к скрытым бактериовыделителям, т.к. у них были обнаружены только L-трансформированные формы МБТ, не выявляемые при рутинных бактериологических исследованиях, проводимых повсеместно в противотуберкулезных учреждениях.

Понятно, что обнаружение в патологическом материале от лиц с ОТИ в легких L-форм МБТ, склонных к реверсии, является важным признаком, указывающим на высокую потенциальную опасность реактивации специфического процесса, на что уже в 1992 г. обратили внимание В.Н. Круду и И.Р. Дорожкова в статье «Определение степени риска реактивации ОТИ по состоянию микобактериальной популяции» Эти наблюдения заслуживают особого внимания в свете защищенной в том же 1992 г. докторской диссертации В.В. Муратова «Заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции при различных вариантах бактериовыделения» [51] и статьи А.Г. Хоменко, В.В. Муратова «Эпидемиологическая опасность очагов туберкулезной инфекции с наличием лиц, выделяющих L-формы микобактерий туберкулеза» [64]. Именно эти исследователи впервые обратили внимание на эпидемическую роль L-форм МБТ.

Естественный патоморфоз ответных туберкулезных изменений протекает по неспецифическому пути; степень неспецифических реакций зависит от глубины изменчивости персистирующего возбудителя, вирулентные свойства которого снижаются, но сохраняется специфическая патогенность и приобретается способность вызывать неспецифические реакции у здоровых лиц (как первое проявление ослабления защитных сил организма и перехода возбудителя в опасное состояние готовности к реверсии). Реактивация ОТИ обусловлена двумя основными показателями снижения общей резистентности макроорганизма: а) усилением дистрофических изменений в соединительной ткани, особенно повышением проницаемости гистогематических барьеров и б) торможением трансформации МБТ в их L-формы, задержкой стабилизации и персистенцией в ОТИ вирулентных типичных МБТ, вирулентных измененных бактериальных форм и вирулентных нестабильных L-вариантов с их способностью к реверсии в исходные микобактерии.

Ранней фазой реактивации ТБ у лиц с ОТИ является возникновение неспецифической волнообразно протекающей «летучей» пневмонии, обусловленной размножением и подготовкой к реверсии длительно переживающих в организме L-вариантов измененных МБТ. Это положение красноречиво подтверждено в экспериментах по заражению морских свинок чистыми линиями условно стабильных L-форм МБТ, у которых уже через одни сутки после заражения отмечались лимфоидная инфильтрация и отек межальвеолярных перегородок с развитием через две недели тотальной «летучей» неспецифической пневмонии, сопровождавшейся экссудативным или продуктивным плевритом. На протяжении последующих полутора–двух недель пневмония подвергалась самопроизвольному рассасыванию. На протяжении 11 недель наблюдения такие вспышки остро прогрессирующей пневмонии наблюдали повторно шесть раз. В более поздние сроки развития процесса появлялись признаки хронизации пневмонии и все более и более выраженными становились проявления прогрессирующего диссеминированного ТБ. Эти данные впоследствии были подтверждены В.Н. Круду, И.Р. Дорожковой. З.С.Земсковой [19, 32, 35,45, 46, 54, 55] и др.

А.С. Свистунова в докторской диссертации [57, 58] показала, что из 666 лиц с хроническими болезнями органов дыхания и других систем и ОТИ в легких, целенаправленно обследованных на наличие туберкулезной инфекции, у 24,3% торпидное волнообразное течение воспалительного процесса обусловлено

размножением в ослабленном организме L-трансформированных форм возбудителя и их неполной реверсией в вирулентные бактериальные формы. Длительные обострения хронических неспецифических заболеваний органов дыхания являются маской ранней фазы реактивации ТБ.

Высказана гипотеза, что L-формы, сохраняющие специфическую патогенность, приобретающие аллергические свойства и выраженную способность проникать через гистогематический барьер, играют ведущую роль в развитии гематогенной диссеминации на фоне скрытого течения инфекции, а также принимают участие в развитии аллергических осложнений разной степени выраженности: неспецифического альвеолита, неспецифического генерализованного васкулита, гломерулонефрита и др. [34, 87, 88, 89].

Более частое обнаружение и меньшая стабильность L-форм в ОТИ у лиц старше 60 лет могут быть одной из причин более высокого процента заболеваемости ТБ указанного контингента населения [43, 44].

Полученные сведения позволили провести аналогию с патогенетическими механизмами столь загадочного для многих исследователей длительного латентного течения ТБ и многократно подтвердить ранее неизвестное явление длительного персистирования возбудителя в ОТИ и в любых поражениях туберкулезной этиологии. Известно и неоднократно подтверждено, что L-формы имеют особое значение в патологии человека и животных в связи с их способностью длительно существовать в макроорганизме и реверсировать в исходный вид с восстановлением свойственной ему вирулентности.

Суммарные результаты проведенных клинико-бактериологических и параллельных патоморфологических исследований, перечисленных выше, на большом материале наглядно подтверждают эти заключения (табл.)

Таблица. Состав микобактериальной популяции на разных фазах течения туберкулеза

Фаза течения туберкулеза	К-во обследованных больных (*абс.*)	Состав микобактериальной популяции (%)			
		МБТ+ L-	МБТ+ L+	МБТ- L+	МБТ- L-
Активный процесс	1400	41,5	21,3	19,2	18,0
обнаружение МБТ		62,8			
обнаружение L-форм			40,5		
Затихающий процесс и регрессия	496	–	1,2	67,4	30,2
обнаружение МБТ		1,2			
обнаружение L-форм			68,6		

Как следует из таблицы, при активном течении процесса в составе микобактериальной популяции (МБП) соотношение МБТ и L-форм составило 62,8% к 40,5%, тогда как при затихающем процессе и развитии состояния регрессии это соотношение существенно изменялось, демонстрируя почти полное отсутствие выделения жизнеспособных МБТ, большая часть которых через этап формирования нестабильных L-форм в период затихающей активности специфического процесса к моменту клинически выраженной регрессии перешла в состояние стабильных L-форм (68,6%).

Изучение патогенетических механизмов течения инфекции и состояния МБП в различные фазы заболевания позволили провести аналогию с патогенетическими механизмами длительного скрытого персистирования возбудителя в ОТИ в виде стабильных L-форм при сохранении ими способности поэтапно реверсировать в нестабильные, а затем (в зависимости от иммунобиологического состояния) и в вирулентные бактериальные формы.

Более наглядное представление о состоянии микобактериальной популяции в различные фазы течения туберкулезного процесса позволяет составить рис. 5.

Приведенный рисунок особенно наглядно демонстрирует возможность и последовательность попеременного или одновременного существования возбудителя в бактериальной и/или L-форме, которые выявляют буквально на каждом этапе развития туберкулезной инфекции.

Необходимо отметить, что в данной статье представлены далеко не все проведенные в последние годы исследования по изучению широкой изменчивости возбудителя ТБ и клинических проявлений его чрезвычайно широкой и многообразной изменчивости: в Центральном НИИ туберкулеза РАМН выполнены докторские диссертации по изучению фильтрующихся (В.И. Голышевская [18]) и зернистых (С.Г. Сафонова, [56]) форм *M. tuberculosis*; в г. Санкт-Петербурге проводят разносторонние исследования по изучению роли L-форм при внелегочных формах ТБ, когда эти формы, по данным Б.И.Вишневского (1999), выделяют в 2,5 раза чаще, чем при ТБ легких; в 2000 г. защищена докторская диссертация Е.Б. Вишневской «Разработка и применение молекулярно-генетических методов для идентификации микобактерий–возбудителей заболеваний человека» [12], в которой с помощью молекулярно-генетических методов установлено, что 85% выделенных от больных внелегочным ТБ L-форм, относятся к микобактериям комплекса *M. tuberculosis*.

За прошедший период выполнен ряд методически важных исследований: так, И.В. Коваленко разработан и прошел клиническую апробацию в Центральном НИИ туберкулеза РАМН метод экспресс-индикации и иммунофлюоресцентный метод выявления и идентификации L-форм МБТ [39, 40], в МНПЦ борьбы с туберкулезом при выполнении кандидатской диссертации М.В. Бадлеевой [5] разработан метод молекулярно-генетической диагностики L-форм МБТ и в 2003 г. получен патент № 2263149 «Средство для определения лекарственной

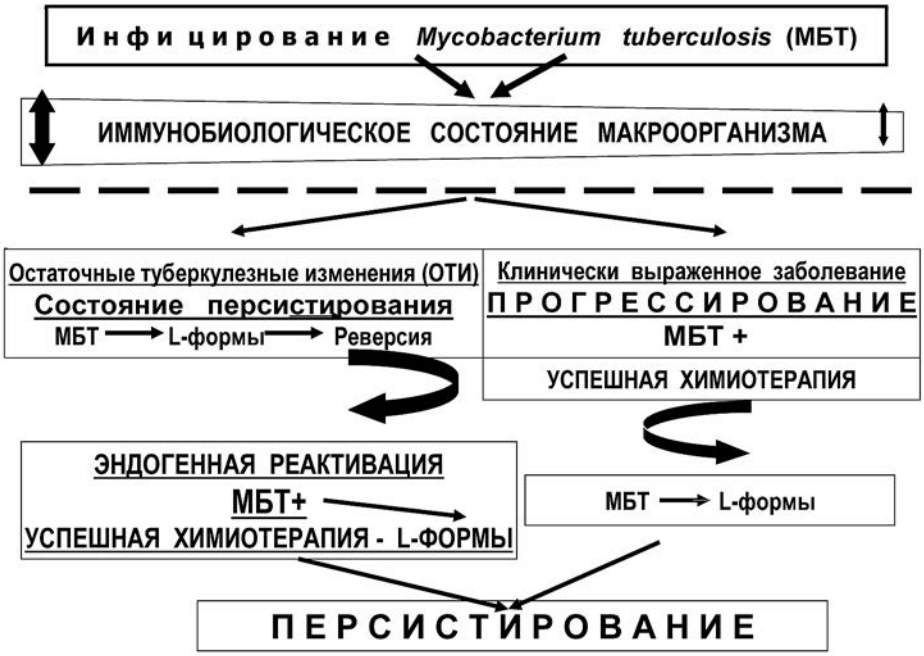


Рис. 5. Состояние микобактериальной популяции в различные фазы течения туберкулезного процесса.

чувствительности L-форм микобактерий туберкулеза к рифампицину» и т.д.

В заключение следует отметить, что возможность попеременного или одновременного существования возбудителя в бактериальной и/или L-форме не только значительно затрудняет диагностику, но и влияет на развитие эпидемического процесса, создавая ложное впечатление об абациллировании источников выделения и стерилизации очагов инфекции.

Таким образом, основной практический вывод всех работ заключается в том, что в современной клинике ТБ нельзя ограничиваться общепринятыми бактериологическими методами исследования, которые позволяют обнаруживать возбудитель только в его неизменной бактериальной форме. Совершенно ясно, что результаты бактериологических исследований, рассчитанных на выявление только бактериальных форм возбудителя, не могут служить основанием для исключения туберкулезной инфекции и должны дополняться данными, полученными специальными методами, которые направлены на выявление L-форм микобактерий. Последние, как известно, являются второй – безоговорочно признанной и закономерно существующей у всех возбудителей инфекционных заболеваний [52] – формой существования возбудителя при разных клинических проявлениях многоликого туберкулезного процесса, а также основной формой персистирования микобактерий.

Литература

1. *Абдуллаева Э.Т. Динамика выделения и клиническое значение L-форм микобактерий туберкулеза у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких: Автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 1984.– 18 с.*
2. *Авдонина Л.И. Околозубные очаги при хронических формах периодонтита как резервуар туберкулезной инфекции: Автореф. дис. …д-ра мед. наук. – М.,1992.– 34 с.*
3. *Авербах М.М., Занкисова И.Г., Левин В.Р. и др. Туберкулез и ритмы // Цикличность процессов у больных туберкулезом и другими заболеваниями.– М., 1973. – С.11-15.*
4. *Асамбаев А.А. Частота и особенности реактивации туберкулеза легких после длительной химиотерапии: Автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 1969.*
5. *Бадлеева М.В. Лекарственная чувствительность микобактериальной популяции у впервые диагностированных больных туберкулезом легких: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2004. – 21 с.*
6. *Бадретдинова И.А. Течение и исходы туберкулеза легких у подростков в зависимости от особенностей бактериовыделения: Автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 1985. – 25 с.*
7. *Балта Ю.Е. Динамика выявления и клиническое значение L-форм микобактерий у больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких: Автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 1980. – 18 с.*
8. *Бирон М.Г. Характер и значение посттуберкулезных изменений у больных некоторыми тяжелыми общесоматическими заболеваниями (клинико-рентгено-морфологическое и микробиологическое исследование): Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1988. – 22 с.*

9. Богородская Е.М. Закономерности эпидемического процесса // Фтизиатрия: нац. рук-во. / под ред. М.И. Перельмана. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – Гл. 8. – С. 113–119.
10. Богородская Е.М., Шилова М.В. Эпидемиология туберкулеза в России // Фтизиатрия: нац. рук. / под ред. М.И. Перельмана. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – Гл. 11. – С. 130 – 137.
11. Богуш Л.К., Дорожкова И.Р., Карачунский М.А., Жангиреев А.А. L-формы микобактерий туберкулеза при хронических эмпиемах плевры туберкулезной этиологии // Пробл. туберкулеза. – 1981.– № 12. – С. 9-23.
12. Вишневская Е.Б. Разработка и применение молекулярно-генетическихметодов для идентификации микобактерий-возбудителей заболеваний человека: Автореф. дис. … д-ра биол. наук.– М., 2000.– 38 с.
13. Гаджиев Г.С. Особенности клинической симптоматики и морфологических проявлений туберкулеза периферических лимфатических узлов, связанного с L-формами микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1983. – 20 с.
14. Гаджиев Г.С. Роль L-форм микобактерий туберкулеза при туберкулезном менингите у детей и у взрослых: Автореф. дис. …д-ра мед. наук. – М., 1992. – 23 с.
15. Гаджиев Г.С., Инсанов А.Б., Карачунский М.А. и др. Клиническая симптоматика и течение туберкулезного менингита у детей при выделении из спинномозговой жидкости L-форм возбудителя // Пробл. туберкулеза. – 1990.– № 9. – С. 43-46.
16. Гамзаева Н.Ф. Особенности клинических проявлений и течения ограниченных недеструктивных форм туберкулеза легких при выделении L-форм микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 1987. – 22 с.
17. Гамзаева Н.Ф., Дорожкова И.Р., Карачунский М.А. Выделение L-форм микобактерий как прогностический фактор рецидивов и обострений туберкулеза у больных с большими ОТИ в легких // 7-я Республ. конф. фтизиатров: Материалы. – Рига, 1987. – С. 22-23.
18. Голышевская В.И. Изменчивость микобактериальной популяции в процессе лечения экспериментального деструктивного туберкулеза легких: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1984.– 41 с.
19. Дорожкова И.Р. Формы персистирования микобактерий туберкулеза в организме человека: Дис. … д-ра мед. наук. – М., 1974. – 418 с.
20. Дорожкова И.Р. Формы персистирования микобактерий BCG в организме вакцинированных детей // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1974. – № 3. – С. 67-72.
21. Дорожкова И.Р., Волк А.В. Частота индукции L-форм микобактерий туберкулеза под влиянием циклосерина и его сочетаний с другими препаратами // Антибиотики. – 1972. – № 9. – С. 838-843.
22. Дорожкова И.Р., Волк А.В. ДГС как фактор индукции L-форм микобактерий туберкулеза // Антибиотики. – 1972. – № 10. – С. 915-922.
23. Дорожкова И.Р., Волк А.В. Индукция L-форм микобактерий туберкулеза под влиянием этионамида, этамбутола и их сочетаний с некоторыми антибиотиками и туберкулостатическими препаратами // Антибиотики. – 1973.– № 2. – С. 144-148.
24. Дорожкова И.Р., Волк А.В. О способности рифампицина и его комбинаций с другими препаратами вызывать образование L-форм микобактерий туберкулеза //Антибиотики. – 1973. – № 8. – С. 706-710.
25. Дорожкова И.Р., Волк А.В. Фазы морфогенеза L-форм микобактерий туберкулеза, полученных под влиянием различных антибиотиков и туберкулостатических препаратов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1973. – № 11. – С. 11-18.
26. Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Формы персистирования микобактерий туберкулеза в организме практически здоровых в отношении туберкулеза людей // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1973. – № 1. – С. 115-119.
27. Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Персистирующие формы туберкулезных микобактерий // Труды ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР. – М., 1973.– Т. 29.–С. 82-91.
28. Дорожкова И.Р., Земскова З.С., Круду В.Н., Кочеткова Е.Я. Эндогенная реактивация туберкулеза как результат реверсии персистирующих L-форм микобактерий // Пробл. туберкулеза. – 1995. – № 3. – С. 43-46.
29. Дорожкова И.Р., Карачунский М.А., Балта Ю.Е. Современные представления об изменчивости возбудителя туберкулеза и ее значении в клинике // Труды ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР. – М., 1983.– Т. 36. – С.11-17.
30. Дорожкова И.Р., Карачунский М.А., Кязимова Л.Г. Характеристика микобактериальной популяции, вегетирующей в туберкулемах легких // Пробл. туберкулеза. – 1987. – № 4.– С. 46-50.
31. Жангиреев А.А.Эффективность хирургического лечения эмпием плевры туберкулезной этиологии в зависимости от характера микрофлоры: Автореф. дис. …канд. мед. наук.– М., 1981.–18 с.
32. Земскова З.С. Патоморфология туберкулезной инфекции при длительном персистировании измененных форм возбудителя: Дис. …д-ра мед. наук. – М., 1976. – 350 с.
33. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Персистирующие формы туберкулезных микобактерий // Труды ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР. – Т. 19. – М., 1973. – С.82-91.
34. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Значение L-форм микобактерий туберкулеза в аллергических реакциях организма // Труды ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР.– Т. 20. – М., 1976. – С. 161-163.
35. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. – М.: Медицина, 1984. – 220 с.
36. Земскова З.С., Дорожкова И.Р., Кушникова Н.Д. К патогенезу хронических лимфаденитов у детей после внутрикожной вакцинации BCG // Педиатрия. – 1976. – № 9. – С. 71-77.
37. Карачунский М.А., Балта Ю.Е. Особенности качественных изменений микобактериальной популяции у больных впервые выявленным и хроническим туберкулезом легких // Совместная научн. сессия ЦНИИ туберкулеза Минздрава СССР и Киргизского НИИ туберкулеза: Тезисы докладов. – Фрунзе, 1980. – С.134-135.
38. Карачунский М.А., Дорожкова И.Р., Гаджиев Г.С. Клинико-бактериологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов // Пробл. туберкулеза. – 1984. – № 7. – С. 56-59.

39. Коваленко И.В. Экспресс-индикация и идентификация Л-форм микобактерий методомиммунофлюоресценции: метод.рекомендации. – Минск, 1981.– 15 с.
40. Коваленко И.В. Иммунофлюоресцентный метод выявления Л-форм микобактерий туберкулеза и его клиническое значение: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Минск, 1983.– 20 с.
41. Кочемасова З.Н. L-формы микобактерий туберкулеза: Дис. … д-ра мед. наук. – 1970.– 243 с.
42. Кочеткова Е.Я. Значение L-форм возбудителя в клинике туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1988.– 23 с.
43. Кочеткова Е.Я., Дорожкова И.Р., Карачунский М.А. Особенности качественных изменений микобактериальной популяции при лечении больных пожилого и старческого возраста с впервые выявленным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 1990. – № 4. – С. 7-11.
44. Кочеткова Е.Я., Дорожкова И.Р., Карачунский М.А. и др. Выделение L-форм микобактерий туберкулеза как прогностический фактор рецидивов и обострений туберкулеза у больных с большими остаточными туберкулезными изменениями в легких // 7-я Республ. конф. фтизиатров: Материалы. – Рига, 1987. – С. 22-23.
45. Круду В.Н. Характеристика микобактериальной популяции и ее роль в реактивации процесса у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. –М., 1990.– 24 с.
46. Круду В.Н., Дорожкова И.Р. Определение степени риска реактивации ОТИ по состоянию микобактериальной популяции // Пробл. туберкулеза. – 1992. – № 5-6. – С. 45-47.
47. Кушникова Н.Д. Осложнения и необычные реакции у детей и подростков, вакцинированных и ревакцинированных БЦЖ внутрикожным методом : Автореф. дис. … канд. мед. наук. – 1975.– 26 с.
48. Кязимова Л.Г. Клинические и морфологические особенности туберкулем легких при L-трансформации микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1986. – 24 с.
49. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция/ / Научные труды. К 70-летию В.И.Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2011. – С. 28-39.
50. Муратов В.В. Влияние рифампицина в сочетании с другими химиопрепаратами на динамику бактериовыделения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких: Автореф. дис. … канд. мед.наук. – М., 1982. – 21 с.
51. Муратов В.В. Заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции при различных вариантах бактериовыделения: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1992. – 42 с.
52. Перельман, М.И. Учение о туберкулезе // Фтизиатрия: нац. рук. / под ред. М.И. Перельман. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – С. 22 – 29.
53. Прозоровский С.В., Кац Л.Н., Каган Г.Я. L-формы бактерий (механизм образования, структура, роль в патологии) / Акад. мед. наук СССР. – М.: Медицина, 1981. – 240 с.
54. Пузик В.И., Земскова З.С. О патогенезе параспецифических реакций при скрытой туберкулезной инфекции // L-формы бактерий (механизм образования, структура, роль в патологии) / Акад. мед.наук СССР. – М.: Медицина, 1981.– С.132-133.
55. Салобай Р.Ю. Причины рецидива туберкулеза легких и результаты его профилактики среди угрожаемых контингентов: Автореф. дис. … канд. мед.наук. – Киев, 1987. – 22 с.
56. Сафонова С.Г. Характеристика микобактериальной популяции при саркоидозе: Автореф. дис. …д-ра биол. наук. – М., 1999. – 33 с.
57. СвистуноваА.С. Реактивация туберкулеза у лиц с хроническими болезнями органов дыхания и других систем: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1990. – 47 с.
58. Свистунова А.С., Дорожкова И.Р., Нурушева А.М. и др. Особенности течения туберкулеза органов дыхания, осложненного неспецифической легочной патологией, при выделении L-форм микобактерий туберкулеза // Труды Моск. НИИ туберкулеза. – М., 1986. – Т. 107. – С. 51-55.
59. Соловьева И.П., Дорожкова И.Р., Бирон М.Г. Клинико-анатомическое и микробиологическое исследования остаточных изменений спонтанно излеченного туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 1986. – № 8. – С. 58-61.
60. Тимаков В.Д., Каган Г.Я. Биология L-форм бактерий. – М., 1961. – 235 с.
61. Тимаков В.Д., Каган Г.Я. L-формы бактерий и семейство Mycoplasmataceae. – М.: Медицина, 1973. – 392 с.
62. Тогунова А.И. Изменчивость возбудителя туберкулеза // Вопр. туберкулеза. – 1926. – № 4. – С. 11-20.
63. Хоменко А.Г., Карачунский М.А., Дорожкова И.Р. и др. L-трансформация микобактериальной популяции в процессе лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 1980. – № 2. – С. 18-23.
64. Хоменко А.Г., Муратов В.В. Эпидемиологическая опасность очагов туберкулезной инфекции с наличием лиц, выделяющих L-формы микобактерий туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 1993. – № 2. – С. 2-5.
65. Цехновицер М.М. Фильтрующийся вирус при туберкулезе // Пробл. туберкулеза. – 1934. – № 9–10. – С.27-28.
66. Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Формы дремлющей туберкулезной инфекции у старых людей // 9-й Междунар. конгр. геронтологов: Труды. – Киев, 1972. – Т. 3. – С. 165-165.
67. Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Персистирование возбудителя туберкулеза в организме в виде L-форм и их повреждающее действие // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – 1976. – № 5. – С. 29-37.
68. Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С. Явление L-трансформации микобактерий вакцины BCG в организме вакцинированных детей // Комитет по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР.– Научное открытие № 180 от 23.XII.1976 г.
69. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis latent Mycobacterium tuberculosis infection // Clin. Develop. Immunol. – Vol. 2011. – Article ID 814943. – 17 p.
70. Cardona P. New insights on the nature of latent tuberculosis infection and its treatment // Inflamm. Allergy Drug Targets.– 2007.– Vol. 6.– P. 27-39.
71. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // Infection. – 2009. – Vol. 37. – P. 80-86.
72. Charach P. Cell-wall-defective bacterial variants in human disease // Ann. NY Acad. Sci. – 1970. – Vol. 174. – P. 903-911.

73. Dienes L. L-organisms of Klieneberger and Streptobacillus moniliformis // J. Infect. Dis. – 1939. –Vol. 65. – P. 24-42.
74. Dienes L. Morphology and reproductive processes of bacteria with defective cell wall // Microbial protoplasts, sheroplasts and L-forms / Ed. Guze L.B. – Baltimore, 1968. – P. 2-96.
75. Gupta U.D., Katoch V.M. Understanding the phenomenon of persistence in mycobacterial infections// Indian J. Lepr. – 1997. – Vol. 69. – N. 4. – P. 385-393.
76. Klieneberger E. The natural occurrence of pleurapneumoniae-like organisms in apparent symbiosis with Streptobacillus moniliformis and other bacteria // J. Path. Bact. – 1935. – Vol. 40. – P. 93-105.
77. Klieneberger E. Further studies on Streptobacillus moniliformis and its symbionts // J. Path. & Bact. – 1936. – Vol. 42. – P. 587-598.
78. Klieneberger-Nobel E. L-forms of bacteria. – NY: Academic Press, 1960. – P. 361-386.
79. Mattman L.H. L-forms isolated from infections // Microbial protoplasts, spheroplasts and L-forms / Ed. Guze L.B. – Baltimore, 1968. – P.472-483.
80. Mattman L.H. Cell-wall deficient forms of mycobacteria // Ann. NY Acad. Sci. – 1970. –Vol. 174. – P. 852-862.
81. Mattman L.H., Tunstall L.H., Mathews W.W., Gordon D.L. L-variants in Mycobacteria // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1960. – Vol. 82. – P. 202-212.
82. McDermot W. Microbial persistence // Yale J. Biol. & Med. – 1958. – Vol. 30. –P. 257-291.
83. McDermot W. Microbial persistence //The Harvey lectures. – Series 63, 1967–1968. – Academicpress, 1969.
84. Parish N.M., Dick J.D., Bishai W.R. Mechanisms of latency in Mycobacterium tuberculosis// Trends in Microbiol. – 1998. – Vol. 6. – N. 3. – P.107-112.
85. Stewart G.R., Robertson B.D., Young D.B. Tuberculosis: aproblem with persistence //Nature Reviews/ Microbiology. – 2003. – Vol. 1. – P. 97-105.
86. Wells C.D., Cegielski J.P., Nelson L.J. et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis – the perfect storm // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 196. – N. 1. – P. 86-107.
87. Xalabarder C.P. La biologia de Mycobacteriastuberculosis studiada con el microscopio electronic // InstitutoAntituberculoso "Francisco Mongas" – Barcelona: Paseo de San Juan, 1953. – 18 p.
88. Xalabarder C.P. El origin de bacilo de Koch (en 60 radiografiaselectronicas). – Barcelona, 1954. – 15 p.
89. Xalabarder C.P. Formas L de Mycobacterias y nefritiscronicas. – Barcelona, 1970. – 33 p.

Сведения об авторе

Дорожкова Инна Рафаиловна *– главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10

Тел. +7 (499) 268-70-33, факс + 7 (499) 785-20-82

Доктор медицинских наук, профессор, Лауреат Государственной премии СССР И. Р. Дорожкова – личность в современной микробиологии. Любовь к науке, профессионализм, активное участие в экспериментах, желание воплощать в жизнь прогрессивные идеи, ясность ума и живость мысли придают сотрудничеству с ней пользу и значимость, общению – особый интерес.

БУДУЩЕЕ – ЗА НОВЫМИ ВЫСОТАМИ

С профессором Инной Рафаиловной Дорожковой беседует врач и журналист Татьяна Мохрякова.

«Будущее – за новыми высотами» гласит надпись к большому календарю над компьютером Инны Рафаиловны в лаборатории, где она трудится. Такой девиз на стене рабочего кабинета ученого обещал мне беседу с неравнодушным к достижениям науки человеком.

Инна Рафаиловна, какое достижение в науке вы считаете своей победой?

– Конечно же, исследование, за которое Государственный комитет по делам изобретений и открытий СССР присудил нашей научной группе: Николаю Андреевичу Шмелеву, Зое Сергеевне Земсковой и мне «Диплом на открытие».

Такие дипломы – большая редкость в научном мире. Их получение – признание международного уровня открытия.

– Это так. Наш диплом – номер 180. То есть за 60 лет советской власти, к 1976 году, когда мы получили его, в СССР было зарегистрировано всего 180 открытий во всех областях науки.

Во фтизиатрии открытие такого уровня первое и единственное за все годы ее существования. Поэтому хотелось бы узнать о нем подробнее.

– Наша академическая группа работала с БЦЖ (вакциной Кальметта–Герена) и установила, что микобактерии БЦЖ в организме вакцинированных детей трансформируются. Мы доказали, что длительно персистируя в организме привитых детей, ослабленные микобактерии БЦЖ в виде L-форм могут вызывать клеточные реакции, присущие вакцине БЦЖ. А при различных неблагоприятных для макроорганизма условиях они могут быть этиологическим фактором хронического вакцинального лимфаденита. Так было открыто явление L-трансформации микобактерий БЦЖ в организме вакцинированных детей.

Изучение микобактерий БЦЖ было первым шагом в большом запланированном нами исследовании. Дальше мы должны были изучать явления L-трансформации микобактерий туберкулеза (МБТ) вместе с клиницистами.

Почему изучение микробиологии микобактерий туберкулеза вы начали с микобактерий вакцины БЦЖ, а не в организме больного туберкулезом: в его мокроте или в крови?

– Используя БЦЖ при вакцинации, мы все о ней знаем: дозу, сроки попадания в организм. А при заболевании человека туберкулезом мы только констатируем присутствие возбудителя в организме: не известно, когда, в каком количестве и в каком виде МБТ попадают в организм человека или животного.

Руководитель нашей группы исследователей академик АМН СССР Николай Андреевич Шмелев, директор Центрального НИИ туберкулеза АМН СССР и вице-президент Академии медицинских наук СССР, рассуждал так: при вакцинации БЦЖ в организм детей вводится живой ослабленный возбудитель инфекции. Уже через 8–10 месяцев после вакцинации выделить микобактерии БЦЖ из организма вакцинированного ребенка невозможно, а иммунный процесс, предохраняющий от заболевания туберкулезом, продолжает сохраняться много лет. Куда девается микроб спустя время после вакцинации БЦЖ?

Н.А. Шмелев понимал, что есть формы туберкулеза, при которых возбудитель не выделяется, но он есть в организме, точнее, должен быть. «Давайте искать!» – говорил он, направив нас с З.С. Земсковой на проблему L-форм МБТ.

Что такое L-формы микобактерий?

– Это колонии видоизмененных микобактерий туберкулеза, которые в микроскоп выглядят как округлое тело или скопление округлых тел с зернами ДНК. Если их пропускать через фильтр, ДНК проходит. А значит, в дальнейшем их размножение возможно.

Об L-формах в научном мире уже знали или само определение видоизмененной микобактерии туберкулеза было открытием?

– Тогда весь мир занимался проблемами L-форм различных микробов.

Даже Президент Академии медицинских наук СССР – академик Владимир Дмитриевич Тимаков – занимался L-формами микроорганизмов. Вместе с профессором Гиттой Яковлевной Каган они создали учение об L-формах бактерий и микоплазм, которое было удостоено Ленинской премии.

В отношении туберкулеза в мире были известны только единичные работы: испанского микробиолога C.P. Xalabarder и американской исследовательницы L. Mattman.

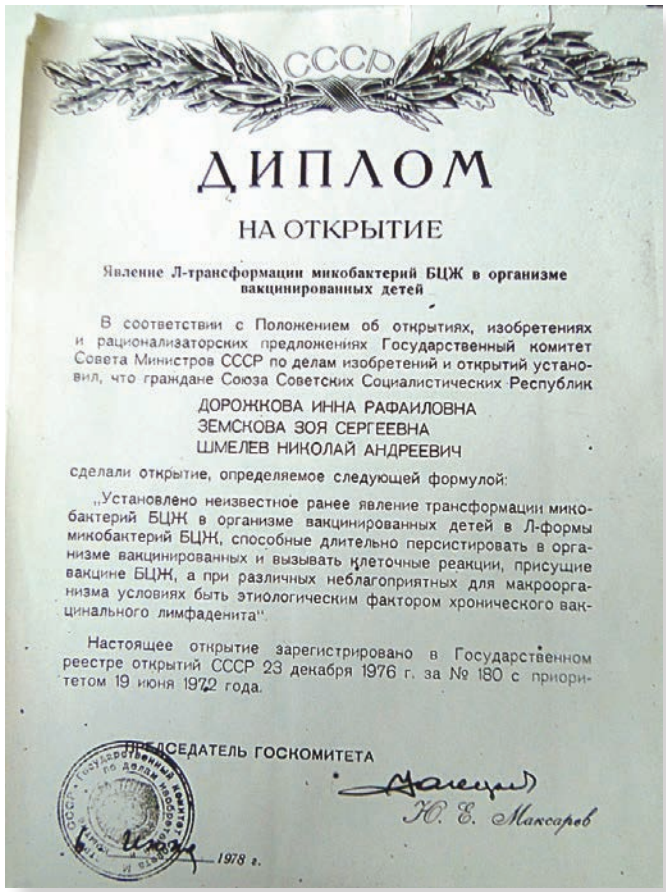
Н.А. Шмелев был уверен, что и микобактерия может видоизменяться. И мы начали работать над изучением L-форм микобактерий БЦЖ. Клинической частью исследования руководил он, микробиологией занималась я, патологической анатомией, которую теперь называют патоморфологией – З.С. Земскова. Профессор Шмелев создал академическую группу, которая изучала, как протекают формы туберкулеза, при которых не выделяется возбудитель, и старалась его обнаружить. Н.А. Шмелев был уверен, что туберкулез не может быть без возбудителя. Он бережно и целенаправленно вел наши исследования. После получения «Диплома на открытие» я вплотную занялась докторской диссертацией. А также совместно с З.С. Земсковой работала над монографией «Скрыто протекающая туберкулезная инфекция», которая была опубликована в 1974 году.

По завершении изучения процесса L- трансформации вакцины БЦЖ в организме вакцинированных детей Ваши работы с микобактериями продолжились?

– Да. Мы перешли к изучению L-трансформации МБТ при разных формах туберкулеза и в организме инфицированных людей при их естественном заражении туберкулезом, в организме больных различными легочными формами туберкулеза, при развитии реактивации туберкулеза в остаточных туберкулезных изменениях, разработали питательные среды для культивирования L-форм МБТ, методы иммунофлюоресценции, молекулярно–генетической диагностики. На базе Центрального НИИ туберкулеза АМН СССР (затем – РАМН) было выполнено более 30 кандидатских и докторских диссертаций, посвященных проблемам L- форм МБТ. Основные клинические исследования проводили под руководством Михаила Александровича Карачунского, патоморфологические – З.С. Земсковой. Микробиологическими исследованиями руководила я.

К победам через… тернии

Сделав открытие, которое признало мировое научное сообщество, защитить докторскую диссертацию, наверное, было не сложно.



СССР

ДИПЛОМ

НА ОТКРЫТИЕ

Явление Л-трансформации микобактерий БЦЖ в организме вакцинированных детей

В соответствии с Положением об открытиях, изобретениях и рационализаторских предложениях Государственный комитет Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий установил, что граждане Союза Советских Социалистических Республик

ДОРОЖКОВА ИННА РАФАИЛОВНА
ЗЕМСКОВА ЗОЯ СЕРГЕЕВНА
ШМЕЛЕВ НИКОЛАЙ АНДРЕЕВИЧ

сделали открытие, определяемое следующей формулой:

„Установлено неизвестное ранее явление трансформации микобактерий БЦЖ в организме вакцинированных детей в Л-формы микобактерий БЦЖ, способные длительно персистировать в организме вакцинированных и вызывать клеточные реакции, присущие вакцине БЦЖ, а при различных неблагоприятных для макроорганизма условиях быть этиологическим фактором хронического вакцинального лимфаденита".

Настоящее открытие зарегистрировано в Государственном реестре открытий СССР 23 декабря 1976 г. за № 180 с приоритетом 19 июня 1972 года.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ГОСКОМИТЕТА

Ю. Е. Максарев

1978 г.

– Это не совсем так. Мою докторскую диссертацию «Формы персистирования микобактерий туберкулеза в организме человека» ВАК не пропускал два года. «Черные» оппоненты дали положительные отзывы на работу. Но один из них в тексте своего резюме написал такую фразу: «Раскрытие проблемы L-форм ничего не дает для советского здравоохранения».

То есть перечеркнул открытие международного уровня. Как Вы вышли из создавшейся ситуации?

– Помог Государственный комитет по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР. Еще вручая «Диплом на открытие», председатель этого экспертного совета сказал: «Если у Вас когда-нибудь возникнут недоразумения, связанные с открытием, обращайтесь к нам». Я обратилась, после чего они направили в адрес ВАК письмо, в котором было написано, что только одна из девяти глав моей докторской диссертации о микобактериях вакцины БЦЖ получила «Диплом на открытие» международного уровня. Защита прошла успешно.

Наверняка ученым и врачам фтизиатрам будет интересно знать, как регистрировалось Ваше открытие. Вы как-то «пробивали» его?

– Мы ничего не «пробивали». Выполнив исследование, получив уникальные результаты, мы оформили необходимые документы и подали заявку на открытие в Государственный

комитет Совете Министров СССР по делам изобретений и открытий. Там проводилась экспертиза. Без нашего участия. Был создан специальный совет, в который вошли ведущие микробиологи СССР, которые оценивали значимость открытия, давали рекомендации о путях его возможного использования. В дальнейшем ТАСС опубликовал данные открытия в мировой прессе для исключения дублирования и в течение полугода ожидали опровержения, которого не последовало. Открытие было опубликовано в официальном бюллетене Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий, а нам выдали «Диплом на открытие». К сожалению, Н.А. Шмелев к этому времени уже ушел из жизни.

Инна Рафаиловна, когда Вы стали Лауреатом Государственной премии СССР и за какое изобретение?

– В 1982 году мне вместе с группой ученых Центрального института туберкулеза АМН СССР: Александром Григорьевичем Хоменко, З.С. Земсковой и другими вручили в Кремле Государственную премию СССР за цикл работ по клиническому значению L-трансформации, лекарственной устойчивости и количественных изменений микобактериальной популяции в процессе химиотерапии туберкулеза. Тогда в Советском Союзе заболеваемость туберкулезом и смертность от туберкулеза неуклонно снижались, и на фтизиатрию обращали особое внимание.

К сожалению, после 1995 года, в связи с социально-политическими потрясениями, уровень заболеваемости туберкулезом в России стал расти, и интерес к L-формам, которыми мы активно занимались, угас. Было уже не до L-форм: справиться бы с бактериальными.

Сегодня научный мир озабочен проблемой так называемого латентного туберкулеза и никто из исследователей не может доказать, что этиологическим агентом скрытого (латентного) туберкулеза является L-трансформированный возбудитель. Возможно, ознакомление с нашими работами послужит толчком к дальнейшему изучению L-форм МБТ. (*Ред.: см. статью И.Р. Дорожковой на эту тему – стр. 66*).

Интерес к профессии

Почему научный мир активно не занимался до Вас микробиологией L-форм при туберкулезе?

– Единичные работы, как я уже сказала, были у испанского микробиолога Ксалабардера, американки Лиды Маттман. В целом же патоморфология и микробиология туберкулеза в мире были слабо развиты из-за недостаточного оснащения лабораторий, в которых был микроскоп, единичные питательные среды и несколько методов окраски. Для микробиологии очень важна окраска возбудителя. Для дефектных по клеточной стенке L-форм она наиболее затруднена.

В Центральном НИИ туберкулеза мы много работали с цитологами. Галина Михайловна Николаева разработала специальную окраску, позволяющую микроскопически выделять L-формы в любом патологическом материале. К сожалению, эта окраска мало известна.

Надо сказать, что в то время недостаточно была развита дифференциальная диагностика неспецифических и специфических микроорганизмов, атипичных и типичных форм.

Об атипичных формах микобактерий туберкулеза тогда уже знали?

– Да, профессор Марина Михайловна Дыхно, у которой я занималась в научном кружке Первого Московского медицинского института имени И.М. Сеченова, в это время работала над своей докторской диссертацией на эту тему. И я принимала участие в разработке одной из глав ее докторской.

Сколько же лет прошло с тех пор?

– В микробиологии я со второго курса мединститута, то есть с 1953 года…

Уже больше 60 лет! С чего же начался Ваш интерес к микробиологии?

– Я всегда любила природу. Оканчивая первый курс мединститута, на экзамене по биологии, которой планировала заниматься, я рассказала про насекомоядное растение росянку,

И.Р. Дорожкова в год окончания института.

о которой много знала не по учебнику. Думаю, и вам будет интересно: клейкое вещество, вырабатываемое ворсинками на ее листьях, оказывает паралитическое действие на насекомых. Волоски обнимают насекомое и обволакивают слизью. После этого насекомое погибает, растворяется, а росянка всасывает получившуюся кашицу. Видимо, я рассказывала все это с таким интересом, что, выслушав меня, экзаменатор пригласил меня в научную экспедицию. Тогда бушевала двухволновая молочная лихорадка. Изучением этиологии этого заболевания занималась экспедиция Института вирусологии в Загорском районе Подмосковья.

Наверное, это старое название какой-то болезни?

– Это двухволновой менингоэнцефалит, или клещевой энцефалит. Он был очень распространен в Сибири и в Подмосковье, а природу заболевания не знали. Мы искали переносчиков болезни – клещей, которые кусали молочный скот. Вирус клещевого энцефалита клещи получают в основном от грызунов. Расставив с вечера ловушки на мышей, крыс, кротов, землероек грызунов, утром мы собирали с них клещей и передавали их вирусологам. Ученые в итоге вирус выделили, нашли, чем его лечить. После этого я «заболела» уже не биологией, а микробиологией.

Простор для занятий микробиологией огромен. Почему всю жизнь Вы так привержены фтизиатрии?

– Любовь к фтизиатрии началась в научном кружке мединститута, где мое участие в работе профессора М.М. Дыхно: работа по микробиологии туберкулеза – разработка теста на каталазную активность атипичных нетуберкулезных микобактерий – получила первую премию среди студенческих работ.

После окончания Первого МОЛМИ им. И.М. Сеченова, который я закончила в 1958 году с красным дипломом, я была направлена в аспирантуру в распоряжение Академии медицинских наук, и, учитывая мое желание заниматься туберкулезом, меня распределили в Центральный институт туберкулеза АМН СССР.

Директором института тогда была депутат Верховного Совета Зинаида Александровна Лебедева. Она сказала: «У меня нет аспирантуры по микробиологии. Идите в клинику». И, услышав мой ответ: «Нет, значит, нет. Но я хочу заниматься только микробиологией», приняла меня на работу старшим лаборантом в лабораторию микробиологии.

За 37 лет работы в институте туберкулеза – с 1958 до 1995 годы – я занималась многими научными проблемами.

Какими, например?

– Тогда не было дифференциальной диагностики. Все только разрабатывалось. Поэтому, будучи старшим лаборантом, я занималась дифференциальной микробиологической диагностикой туберкулезных, нетуберкулезных микобактерий, гноеродной микрофлоры, частично грибами. Вскоре, работая уже научным сотрудником, занималась микробиологией неспецифических микроорганизмов и грибов, научилась выделять и дифференцировать типичные и атипичные микобактерии. Стала основателем и создателем подразделений микробиологической лаборатории неспецифической и грибковой флоры, которые до сих пор существуют в Центральном НИИ туберкулеза РАМН. И одна из моих учениц – Любовь Григорьевна Селина – сегодня заведует там лабораторией неспецифической флоры. По диагностике грибковой флоры мы активно сотрудничали с разными НИИ г. Москвы.

А среды? Они были стандартными или как-то менялись со временем?

– Среда Левенштейна-Йенсена – американская, давно используется как международный стандарт. Но более эффективно выделяются и культивируются микобактерии на среде Финна-II, которая а России считается лучшей из плотных сред. Это изобретение было сделано в 70-е годы в СССР молдавским микробиологом Эммануилом Рувимовичем Финном. За рубежом материал засевают на две пробирки со средой Левенштейна-Йенсена. А в России используется одна пробирка со средой Левенштейна-Йенсена, а другая – со средой Финна- II.

Кругозор ученого

Вы прекрасно владеете английским языком. Откуда у Вас это знание?

– Еще учась в школе во Владимире, куда мы с родителями переехали после эвакуации в 1945 году, я окончила Московские заочные курсы переводчиков «Иняз» по английскому языку. С тех пор этот язык всю жизнь со мной и в работе, и в общении. Позже я самостоятельно выучила французский: это моя «вторая любовь».

Как знание языка помогло Вам в профессии?

– В течение 27 лет я была научным редактором и активным референтом Медицинского реферативного журнала (РМЖ), который сначала назывался «Туберкулез», а потом «Туберкулез и пульмонология». Работая редактором, я проводила очень ответственную, нужную и интересную работу. Всегда была в курсе мировых достижений и научных направлений в микробиологии и во фтизиатрии.

Что предполагала Ваша деятельность в журнале?

– Реферативный журнал был общесоюзным, выходил ежемесячно объемом 400 машинописных страниц. Это колоссальный объем. Переводили статьи в основном референты-переводчики: фтизиатры-клиницисты, микробиологи. А я каждую неделю работала с иностранной литературой в Центральной

научной медицинской библиотеке (ЦНМБ): просматривала и отбирала всю медицинскую литературу по туберкулезу, полученную ЦНМБ за неделю для реферирования, а в дальнейшем – для печати. Кроме того, сама активно реферировала.

Насколько доступна была зарубежная научная литература в СССР, где было особое отношение к западным изданиям и идеям во всех сферах жизни?

– ЦНМБ выписывала большое количество иностранной медицинской литературы. Редакторы РМЖ приходили в библиотеку еженедельно в определенные дни. Все иностранные журналы по темам были уже приготовлены для нас сотрудниками библиотеки. В общий доступ зарубежные журналы и книги поступали только после нашего ознакомления с ними. Так что все владеющие иностранными языками ученые и врачи могли читать и реферировать оригинальные издания, а не владеющие знакомились с литературой через реферативные журналы. К сожалению, после перестройки в стране все реферативные журналы закрылись.

Какие иностранные журналы были наиболее ценными в то время?

– *American Review of Tuberculosis*, *Review tuberculosis* и многие другие. Иногда мы использовали материалы японских научных журналов, которые на английском давали резюме и таблицы.

Можно ли было взять у иностранных коллег какие-то идеи для развития нашей фтизиатрии?

– Несомненно, ознакомление с зарубежными работами было очень полезным. Но в отношении L-форм МБТ, как мы потом убедились, они наши выводы дословно включали в свои работы, выдавая за свои. Японцев мы неоднократно «ловили» на этом. С тех пор к японской медицинской литературе, которую раньше, как и всю иностранную научную прессу, я знала очень хорошо, у меня скептическое отношение.

А журнал The Lancet?

– *The Lancet* и многие другие журналы посвящены больше общемедицинским вопросам. Мы переводили и реферировали в основном те журналы, где рассматривались проблемы туберкулеза. Менее значимые работы помещали в виде библиографических справок или использовали для аннотаций.

Насколько было развито научное международное общение в СССР?

– Был обмен научными делегациями. Наши ведущие ученые ездили в Европу и в Америку на конгрессы и симпозиумы.

Американцев, надо сказать, интересовала борьба только с бациллярными формами туберкулеза. Видимо, в связи с хорошим финансированием и четкой организацией борьбы с туберкулезом, они быстро вышли на низкий уровень по заболеваемости туберкулезом. Однако на мой вопрос, почему в США практически не применяется хирургическое лечение туберкулеза, я неизменно получала ответ: «Это очень дорого».

В 1995 году, в такой непростой для страны период, Вы стали главным фтизиобактериологом Минздрава России...

– В 1995 году я перешла работать в Московский НИИ фтизиопульмонологии руководить научным отделом и одновременно стала главным фтизиобактериологом Минздрава России: должна была проверять, обучать персонал лабораторий в стране, координировать и совершенствовать их работу. В России тогда было 600 микробиологических лабораторий и фактически не было единой методики обследования больных туберкулезом (я имею в виду микробиологическую диагностику).

Отличное знание профессии и английского языка привели Вас в это же время в ВОЗ, экспертом которой Вы были несколько лет.

– За время работы в ВОЗ я побывала более чем в 40 странах мира на рабочих конференциях, симпозиумах, семинарах, школах. Знакома со многими мировыми учеными, успехами и достижениями микробиологов разных стран.

Кроме этого, я принимала активное участие в написании Приказа № 109 от 21 марта 2003 года. В сотрудничестве с микробиологами Центрального НИИ туберкулеза РАМН мною разработано несколько приложений к Приказу Минздрава России № 109 как руководство к работе бактериологических лабораторий.

Новое в микробиологии

Вы владеете не только английским, но и прекрасно освоили компьютер.

– Не могу сказать, что владею компьютером так же, как английским языком. Недавно мой внук установил мне Windows 7, к которой я до сих пор не могу привыкнуть. (*Смеется*).

Считаю, что без компьютера и Интернета современному ученому и практикующему врачу сегодня невозможно: он ускоряет и упрощает во многом работу, а с другой стороны дает возможность создавать новые направления анализа. Так, например, я принимала активное участие в создании программы для автоматизированной системы BACTEC MGIT 960, благодаря которой сегодня наша лаборатория анализирует среды и материалы пациентов со всей Москвы.

Интересно подробнее узнать об этой программе, которая наверняка расширила возможности анализа данных.

– С удовольствием покажу и расскажу Вам об этом чуде: программе для выделения и изучения микобактерий. С уверенностью говорю, что такой компьютерной программы нет больше

нигде, потому что создавали ее мы вдвоем: компьютерный специалист фирмы «Гален» и я. Создавалась эта программа на протяжении четырех лет в микробиологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом. Позже она дополнялась в лаборатории молекулярной генетики для американской автоматизированной системы BACTEC MGIT 960, в которой выделение и выращивание МБТ осуществляется на жидкой обогащенной питательной среде.

Созданная программа используется для регистрации, анализа, архивирования протоколов исследований материалов, выдачи ответов в клиники и диспансеры г. Москвы с подробным их описанием.

Интересно, могли бы Вы поверить на старте научной карьеры, что такого уровня техника будет в руках микробиологов?

– Как воплощенная в практику фантастика воспринимался бы BACTEC MGIT 960 в годы, когда я начинала заниматься наукой.

Инна Рафаиловна показывает мне систему и продолжает рассказ о ней.

– BACTEC сообщает исследователю о росте микобактерий: загорается лампочка и печатается протокол исследования и его результатов. Вынимая пробирку из аппарата, исследователь четко знает всю информацию о материале: каково количество колониеобразующих единиц (КОЕ), достаточно ли их, чтобы определить лекарственную чувствительность к препаратам. Это занимает не 12 недель культивирования, как на плотной среде, а в среднем 12 суток. Если возникают сомнения, мы делаем дополнительный мазок и проверяем, чистая культура или нет. Одновременно в молекулярно-генетической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом проводится исследование, которое позволяет ускорить диагностику и определить характер и число мутаций, определяющих наличие лекарственной устойчивости.

То есть достижения клиницистов-фтизиатров сегодня – это победы микробиологов и молекулярных генетиков?

– Ускорение процессов диагностики и уверенность в их результатах – да. Сегодня полный анализ присланного из клиники материала – от посева до ответа – и определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам I и II ряда мы, микробиологи МНПЦ центра борьбы с туберкулезом, осуществляем в среднем в пределах 30 суток.

Как говорят исследователи, микроб идет на шаг впереди ученых, вырабатывая устойчивость к антибиотикам и методично видоизменяется. Что Вы скажете о микобактерии?

– Микобактерия – не исключение из правил жизни микроорганизмов. Больше стало МБТ с множественной лекарственной устойчивостью.

Кроме того, микробиологу и клиницисту сегодня огромную помощь оказывает молекулярная биология. Раньше о выделении ДНК МБТ, об определении мутаций и устойчивости МБТ на ультратонком уровне можно было только мечтать. Сейчас при положительном результате молекулярно-генетических исследований можно получить информацию о наличии лекарственной устойчивости МБТ в течение двух суток.

Коротко о разном

Кто из фтизиатров особо уважаем Вами?

– Среди фтизиатров, с кем я общалась и у кого училась – это Николай Андреевич Шмелев, Лев Константинович Богуш, Фреда Львовна Элинсон, Михаил Александрович Карачунский, Михаил Михайлович Авербах и Николай Иванович Герасименко, и многие другие специалисты, с которыми я имела возможность общаться и у кого могла учиться.

Что самое интересное для ученого?

– Осваивать новые методы, видеть результат работы: внедрять их в ежедневную практику. Для меня важно, что мои исследования нашли практическое применение. И, конечно, видеть преемственность поколений.

Что бы Вы хотели пожелать молодым ученым, приходящим во фтизиатрию?

– К сожалению, современная молодежь, приходящая в науку, порой излишне самоуверенна. Далеко не все хотят глубоко вникать в ту или иную насущную проблему или решать поставленную задачу.

Хочу пожелать молодым ученым и врачам неподдельного интереса к профессии и внимания к каждому больному. Важно, чтобы исследование и каждодневный труд приносили реальную пользу людям и медицинскому сообществу.

Инна Рафаиловна, спасибо Вам за интересный диалог! От имени читателей журнала желаю Вам здоровья, интересных будней, воплощения задуманного, пытливых учеников!

КРУГЛЫЙ СТОЛ «МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ, ЛЕЧЕНИИ И ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ»

В г. Москве 19 февраля 2014 года по инициативе Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров» (МОО МОФ) проведен Круглый стол «Межрегиональное взаимодействие при выявлении, лечении и диспансерном наблюдении больных туберкулезом».

ПРОТОКОЛ

Председатели:

Е.М. Богородская, доктор медицинских наук, президент МОО «Московское общество фтизиатров», директор ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;

В.И. Литвинов, академик РАН, профессор, член правления МОО «Московское общество фтизиатров», научный руководитель ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;

П.П. Сельцовский, доктор медицинских наук, профессор, член правления МОО «Московское общество фтизиатров», заместитель директора по научной и организационно-методической работе ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;

Н.В. Антонова, кандидат медицинских наук, член правления МОО «Московское общество фтизиатров», главный врач ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер».

Секретарь: А.Г. Дудина, главный специалист отдела делопроизводства ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Присутствовали: 51 участник, из них членов Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров» (МОО МОФ) – 45, представляющих следующие учреждения Департамента здравоохранения города Москвы: ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» (включая филиалы и структурные подразделения), ГКУЗ «Туберкулезная больница № 6» и ГКУЗ «Туберкулезная больница № 11», а также сотрудники НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» и ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер».

Повестка дня Круглого стола

1. «Выявление больных туберкулезом в городе Москве: вклад в заболеваемость граждан других регионов Российской Федерации» (10 мин.)

2. «Централизованная госпитализация больных туберкулезом» (10 мин.)

3. «Работа в очагах среди больных туберкулезом постоянных жителей Москвы и прибывших из других регионов Российской Федерации» (10 мин.)

4. «Раннее выявление больных туберкулезом детей и подростков с помощью аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДИАСКИНТЕСТ®)» (10 мин.)

5. Обсуждение вопросов межрегионального взаимодействия (30 мин.).

6. Принятие решения об обмене информацией (каналы, объем, частота) (30 мин.).

Е.М. Богородская выступила со вступительным словом, обозначив слабые мест при выявлении, лечении и диспансерном наблюдении больных туберкулезом в столичном мегаполисе.

По пункту 1.

СЛУШАЛИ: Выявление больных туберкулезом в городе Москве: вклад в заболеваемость граждан других регионов Российской Федерации.

ВЫСТУПИЛИ:

Н.А. Веретенцева, заведующая отделением организации профилактического обследования взрослого населения на туберкулез ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», выступила с докладом по заявленной теме. Докладчик коснулась структуры заболеваемости и смертности среди впервые выявленных больных туберкулезом, особенностей организации работы по выявлению больных туберкулезом в мегаполисе (например, выездной флюорографический кабинет для работы в очагах инфекции и создание отдела госпитализации в МНПЦ борьбы с туберкулезом в 2013 г.), мониторинга, составления планов флюорографического обследования населения, как части методической работы МНПЦ борьбы с туберкулезом, применения картографического метода, работы с группами социального риска – мигрантами, в т. ч. нелегальными, укрепления контактов с учреждениями Роспотребнадзора (например, с апреля 2013 г. налажено регулярное флюорографическое обследование и осмотр фтизиатрами бездомных граждан на станциях дезинфекционной обработки с последующей централизованной госпитализацией в ГКУЗ «Туберкулезная больница № 11 ДЗМ»).

Л.И. Горовенко (заместитель главного врача ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер») подняла вопрос о необходимости введения единого списка больных г. Москвы и Московской области в связи с вероятностью двойного учета и влиянием на эпидемическую ситуацию впервые выявленных больных из области, ссылаясь на приведенные в докладе данные, в соответствии с которыми в структуре впервые выявленных больных туберкулезом в г. Москве около 1% из иногородних составляют как раз подмосковные больные. Несмотря на существующий обмен информацией с больницами по месту постоянной регистрации таких больных, зачастую может происходить двойной учет и несовпадение отчетных показателей.

Н.В. Антонова (главный врач ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер») продолжила тему, уточнив, что регистрация должна проходить либо по месту выявления, либо по месту проживания впервые выявленных больных.

Е.М. Белиловский (заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ») сослался на формулировку учетной формы № 89/у («Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза»), в соответствии с которой регистрацию впервые выявленного больного туберкулезом проводят по месту его фактического проживания.

Е.М. Богородская поблагодарила докладчика и продолжила дискуссию, напомнив о необходимости отслеживания каждого случая со смертельным исходом путем сверки данных по заболевшим в г. Москве жителям Московской области. В качестве примера была приведена история больного, проживавшего на территории Московской области и работавшего в г. Москве, который был госпитализирован по поводу туберкулеза в НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», а впоследствии переведен в ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 7 ДЗМ».

По пункту 2.

СЛУШАЛИ: Централизованная госпитализация больных туберкулезом.

ВЫСТУПИЛИ:

В.Ю. Глебова, заведующая отделом госпитализации и оперативного управления ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», выступила с докладом о системе централизованного контроля за оказанием круглосуточной специализированной помощи, в которой задействован ряд учреждений Департамента здравоохранения города Москвы: ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» (включая все клиники, филиалы и структурные подразделения), ГКУЗ «Туберкулезная больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина», ГКУЗ «Туберкулезная больница № 6» и ГКУЗ «Туберкулезная больница № 11», а также ГКУЗ «Психиатрическая больница № 16». Данная система позволила произвести сокращение коечного фонда, приведя его в соответствие с санитарными правилами согласно Приказу ДЗМ № 131 от 20.02.2013г. («О порядке госпитализации в круглосуточные стационары противотуберкулезных учреждений Департамента здравоохранения города Москвы»). Было дано описание целей и задач отдела госпитализации и оперативного управления, регулярности оперативного информирования о движении больных в 16 стационарах, переводах из общей лечебной сети, наличии впервые выявленных больных из числа иностранных и иногородних граждан, выявлении производственных очагов и работе в них. Также были приведены статистические данные за 10 месяцев 2013 г. по социальному статусу больных из Московской области (191 госпитализированный), перечислены каналы госпитализации (в основном через филиалы МНПЦ борьбы с туберкулезом – 68% и из общей лечебной сети – 24%). 51% отказов в госпитализации приходился на долю иногородних граждан. Докладчик также сформулировала предложение об активизации обмена информацией о госпитализации с учреждениями Московской области.

Н.В. Антонова попросила детальнее сообщить об обороте и функции койки, а также внести ясность по поводу информации о 191 больном из Московской области (госпитализировались ургентные или плановые больные?)

В.Ю. Глебова уточнила, что речь идет о жителях Московской области, работающих в г. Москве, а также плановых госпитализациях в соответствии с Приказом ДЗМ № 131.

Л.И. Горовенко задала вопрос о причинах госпитализации 100 неработающих жителей области (из 191 больного из Московской области, упомянутых в докладе).

В.Ю. Глебова подчеркнула, что часть неработающих больных переведены из стационаров общей лечебной сети, например, если при постоянной регистрации в Московской области, пациент фактически проживает в г. Москве, или поступили по представлению филиалов МНПЦБТ, когда больного надо изъять из очага туберкулезной инфекции, расположенного на территории г. Москвы, и предотвратить ее дальнейшее распространение в соответствии с Приказом ДЗМ № 131.

Н.В. Антонова и Л.И. Горовенко выступили с предложением об отдельной проработке вопроса о госпитализации детей из Московской области в противотуберкулезные учреждения г. Москвы, поскольку в настоящее время в области возможности для их лечения практически отсутствуют.

По пункту 3.

СЛУШАЛИ: Работа в очагах среди больных туберкулезом постоянных жителей Москвы и прибывших из других регионов Российской Федерации.

ВЫСТУПИЛИ:

В.П. Морозов, заместитель главного врача по эпидемиологии ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», доложил о новых направлениях работы в очагах, путях распространения инфекции на примере мигрирующих больных (дом, учеба, работа, родственники). При работе в очагах делается акцент на расширение списков контактов и их дальнейшее полноценное обследование в динамике, на охват комплексными мерами профилактики, расширение площади дезинфекции (до границ подъезда по месту проживания больного). Также был представлен анализ деятельности поликлинических участков общей лечебной сети с применением картографического метода (на примере СВАО). Предложения по повсеместному внедрению этого метода в практику противотуберкулезных учреждений ДЗМ направлены на рассмотрение руководителю Департамента здравоохранения Г.Н. Голухову.

Н.В. Антонова задала вопрос о степени проработки внеквартирных очагов инфекции.

В.П. Морозов сообщил, что после результатов обследования очага инфекции участковый фтизиатр подает информацию в окружную дезинфекционную станцию для обработки квартиры, а в перспективе существует острая необходимость расширения средних площадей обработки, с охватом всего подъезда и придомовой территории.

Е.М. Богородская дополнила данную информацию сообщением об активной работе с декретированными контингентами (сфера обслуживания и общественного питания). По существующему в настоящее время порядку, информация о впервые выявленном больном поступает в отдел госпитализации Центра и, еще до оформления формы № 89/у, осуществляется выход участковых фтизиатров по месту работы больного и по месту проживания. Каждый случай обсуждается на еженедельном медицинском совете Центра, причем докладывает именно участковый фтизиатр, обязательно упоминаются внеквартирные очаги, особенно если в числе контактов могут находиться дети. При поступлении информации о возможном наличии внеквартирных очагов и контактов в Московской области информацию передают в соответствующие областные учреждения. Также туда направляется информация о детях, проживающих в Московской области и получающих лечение в г. Москве. Необходимо на регулярной основе поддерживать взаимообмен информацией по жителям Московской области, работающим в г. Москве, но получающим лечение в учреждениях области.

Л.И. Горовенко подняла вопрос о юридической стороне проблемы – возникновении противоречия между правами больного (публичная огласка его диагноза как разглашение врачебной тайны) и необходимостью работы во внеквартирных очагах.

Е.М. Богородская пояснила эту ситуацию, сославшись на закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в части препятствования распространению инфекции как приоритете относительно прав личности. Существует порядок вызова граждан на диспансеризацию через районные поликлиники по месту фактического проживания больного, а с поступающими периодически жалобами ведется систематическая работа, которой не надо бояться. Данная деятельность также требует налаживания регулярного обмена опытом.

По пункту 4.

СЛУШАЛИ: Раннее выявление больных туберкулезом детей и подростков с помощью аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДИАСКИНТЕСТ®).

ВЫСТУПИЛИ:

Слогоцкая Л.В., заведующая научно-клиническим отделом ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», доложила о результатах применения препарата ДИАСКИНТЕСТ® в медицинских учреждениях общей лечебной сети в соответствии с Приказом ДЗМ от 27 июня 2012 г. № 584 «О дальнейшем внедрении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (раствор для внутрикожного введения) в государственных учреждениях здравоохранения города Москвы» в ряде пилотных территорий за 2013 г., причем среди обследованных доли иногородних и москвичей были приблизительно равными. Данный метод доказал свое преимущество по сравнению с пробами Манту при раннем выявлении больных, особенно малых форм туберкулеза органов дыхания.

Е.М. Богородская дополнила доклад устной справкой об этапах внедрения ДИАСКИНТЕСТ®, о работе Центральной врачебной комиссии по педиатрии, в ходе которой были просмотрены все дети с подозрением на туберкулез.

По пункту 5 и 6.

СЛУШАЛИ: Обсуждение вопросов межрегионального взаимодействия. Принятие решения об обмене информацией (каналы, объем, частота).

ВЫСТУПИЛИ:

Н.В. Антонова выступила с предложением осмыслить ранее поднятые вопросы межведомственного взаимодействия, подготовить совместные приказы Департамента здравоохранения г. Москвы и Минздрава Московской области по этой теме, включая картографический метод, работу во внеквартирных очагах. В настоящее время в системе здравоохранения Московской области идет реорганизация, поэтому некоторые детали существующего порядка обмена информацией нуждаются в пересмотре. Вся работа по информационному обмену будет проходить через единый центр – организационно-методический отдел ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер», а оттуда передаваться на места.

Е.М. Богородская задала вопрос о том, насколько реальна возможность узнавать о всех госпитализациях москвичей в противотуберкулезные учреждения Московской области, а также предложила обсудить налаживание ежемесячного обмена информацией с федеральными институтами по этой теме.

Л.И. Горовенко ответила, что в Московской области тоже будет создана система централизованной госпитализации, но и до настоящего времени существовала передача информации о впервые выявленных больных и госпитализациях.

Е.М. Богородская напомнила о ситуации с ГКУЗ «Туберкулезная больница № 11 ДЗМ», в которую госпитализируются лица БОМЖ, причем некоторые из них территориально пребывают в ее окрестностях (г. Солнечногорск), а на лечение устраиваются периодически в другие, подмосковные, лечебные учреждения. Также она сообщила о запланированной на 26 июня 2014 г. Коллегии ДЗМ, посвященной работе с иностранцами, мигрантами и бездомными.

Л.П. Алексеева (главный врач ГКУЗ «Туберкулезная больница № 11 ДЗМ») выступила по данному поводу и разъяснила терминологическую разницу: уже пять лет идет разделение

на бездомных (по данным Центрального адресного бюро) и лиц, ведущих бродяжнический образ жизни при наличии постоянного места жительства. По данным статистики, каждый пятый, поступающий на госпитализацию в больницу, сообщает, что прибыл из Московской области, при этом летом весь этот контингент перебирается в область. Каждый десятый сообщает, что постоянно пребывает в г. Москве при регистрации в Московской области, причем 40% из них инфицированы ВИЧ. Другая составляющая контингента больницы – проживающие в домах-интернатах Департамента социальной защиты г. Москвы (40-70 человек ежегодно), расположенных преимущественно на территории Московской области. Необходимо отметить преемственность в попытках решения этой проблемы за последние 20 лет, с внедрением формы № 89/у информация стала передаваться в течение 48 часов.

Л.И. Горовенко поблагодарила за сотрудничество представителей ГКУЗ «Туберкулезная больница № 11 ДЗМ» и сообщила, что в ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер» учитывают все формы, полученные из интернатов Департамента социальной защиты г. Москвы, расположенных в области. Такая же ситуация складывается с принадлежностью больных-москвичей из психоневрологических интернатов, также территориально расположенных в Московской области. Ранее в г. Орехово-Зуево был специализированный стационар для таких больных, но в настоящее время он закрыт.

Е.М. Белиловский высказался в пользу дальнейшей координации этой деятельности и совершенствования учетных форм – как в направлении оперативной подачи данных о вновь госпитализированных, так и в разработке дополнения к форме № 89/у, а именно – внесении четырех адресных позиций (места постоянной регистрации, места временной регистрации, адреса места пребывания и места работы).

Е.Г. Фролов (заместитель главного врача ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер») высказался за стратегическое взаимодействие лечебно-диагностических комплексов области и столицы, выразил заинтересованность в обсуждении ситуации в присоединенных к г. Москве территориях, выведенных из ведения областного диспансера.

А.А. Воробьев (зам. главного врача по торакальной хирургии ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ») поднял тему по ситуации в торакальной хирургии: стационар областного диспансера в деревне Сукманиха расположен неудобно в смысле транспортной доступности, а техническая оснащенность районного диспансера в г. Подольске оставляет желать лучшего, поэтому больные вынуждены обращаться в учреждения г. Москвы. Отсюда вытекает вопрос о планах сотрудничества в этом направлении, требуется ли помощь коллегам в области плановой госпитализации, т.к. за 2013 г. у жителей Московской области, госпитализированных в медицинские учреждения г. Москвы, данный показатель снизился на треть.

Е.Г. Фролов ответил, что больные хотели бы госпитализироваться в г. Москву, но изменились условия госпитализации.

Н.В. Антонова описала сложную ситуацию, сложившуюся в этой связи: в стационаре в д. Сукманиха идет ремонт, там отсутствует реанимационное отделение, для больных с внелегочным туберкулезом есть возможность госпитализации в ГБУЗ Московскойобласти «Центр внелегочного туберкулеза» (бывш. санаторий «Красная Роза»), существует проблема больных с сочетанным заболеванием ВИЧ/ТБ, в связи с недостатком средств необходимо искать пути решения без бюджетных составляющих.

Е.М. Богородская ответила, что больным из Московской области не отказывают в госпитализации, если они учатся или работают в г. Москве, а также, если представляют эпидемиологическую опасность (например, проживают в общежитиях или на съемных квартирах на территории города). Неработающие жители области должны лично обращаться за направлением в Департамент здравоохранения. Ранее принятое решение о прекращении госпитализации иногородних больных имело целью поставить преграду завозу инфекции в регион извне (до 40% обращений поступало от жителей южных регионов), оно принесло снижение показателей заболеваемости среди впервые выявленных больных. Больные, приезжающие из других регионов с целью госпитализации, сильно мотивированы на лечение, в настоящее время этот поток просто переориентируется. На территории г. Москвы все жители могут получить амбулаторную помощь, имеют право обратиться в федеральные институты.

В.П. Морозов задал вопрос о том, чьими силами и за чей счет выполняются дезинфекционные работы в очагах в Московской области.

Е.Г. Фролов ответил, что данная функция ранее была выведена из сферы ответственности Роспотребнадзора и передана коммерческим структурам, которые в отсутствие финансирования никакой работы в очагах не ведут. В настоящее время этот вопрос передан на усмотрение руководителей субъектов Московской области и, практически, решения не имеет.

ПОСТАНОВИЛИ: председательствующие на Круглом столе приняли коллегиальное решение о формировании Рабочей группы, которая подготовит предложения в Департамент здравоохранения г. Москвы и Министерство здравоохранения Московской области по межведомственному взаимодействию и порядку обмена информацией (по вновь госпитализированным больным и форме № 89/у с дополнением мест пребывания до четырех, смертности, работе в очагах) с предварительным широким обсуждением членами МОО «Московское общество фтизиатров» и перспективой издания совместного приказа ДЗМ и Минздрава Московской области.