

## ТУБЕРКУЛЁЗ СЕГОДНЯ: ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

© Юлия Сергеевна Зинченко<sup>1,2</sup>, Наталия Юрьевна Басанцова<sup>1,2</sup>, Анастасия Ярославовна Старшинова<sup>3</sup>, Гульмира Болатовна Умутбаева<sup>4</sup>, Леонид Павлович Чурилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4.

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

<sup>4</sup> Национальный научный центр фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан. 050010, г. Алматы, ул. К. Бекхожина, д. 5.

**Контактная информация:** Юлия Сергеевна Зинченко — младший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии», инженер-исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru.

**Резюме:** Обзор посвящен наиболее актуальным вопросам эпидемиологии, диагностики и лечения туберкулеза. Несмотря на предпринимаемые меры, число новых случаев заболевания снижается незначительно, так же как и смертность от заболевания. Рост пораженности ВИЧ-инфекцией и её коморбидность у больных туберкулезом создают еще большие трудности как для лечения, так и для диагностики заболевания. Распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, в особенности штамма Beijing, приводит к развитию тяжелых форм заболевания, которые требуют применения новых и высокоэффективных технологий для их излечения. В связи с этим необходимость разработки и внедрения новых противотуберкулезных препаратов остается актуальной, а применение хирургических методов лечения и диагностики заболевания — востребованным. При этом изменение подходов в ранней диагностике туберкулеза с применением иммунологических тестов в группах риска и скрининга у детей одновременно с изменением подхода в применении флюорографического исследования являются ключевыми моментами в контроле за распространением инфекции [3 рисунка, библиография — 57 источников].

**Ключевые слова:** туберкулез, диагностика, лечение, латентная инфекция, лекарственная устойчивость микобактерий.

## TUBERCULOSIS TODAY: THE MAIN TRENDS OF RESEARCH ON PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Yuliya S. Zinchenko<sup>1,2</sup>, Natalia Y. Basantsova<sup>1,2</sup>, Anastasia Y. Starshinova<sup>3</sup>, Gulmira B. Umutbaeva<sup>4</sup>, Leonid P. Churilov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg research Institute of Phthisiopulmonology. 191036, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 2–4.

<sup>2</sup> St. Petersburg state University, laboratory of mosaic of autoimmunity. 199034, Saint-Petersburg, University emb., 7–9.

<sup>3</sup> Saint-Petersburg state pediatric medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2.

<sup>4</sup> National research center of Phthisiopulmonology of the Ministry of health of the Republic of Kazakhstan. 050010, Almaty, Bekhozhin str., 5.

**Contact information:** Yulia S. Zinchenko – Junior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, research engineer, laboratory of mosaics, St. Petersburg State University. E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru

**Abstract.** The review focuses on the main issues of epidemiology, diagnosis and treatment of tuberculosis. Despite the measures taken, the number of new cases of the disease decreases slightly, as well as reducing mortality from the disease. The increase in HIV prevalence and its comorbidity in tuberculosis patients meets even greater difficulties both for treatment and for diagnosing the disease. The spread of tuberculosis with drug-resistant pathogen, especially the Beijing strain, leads to the development of severe forms of the



disease, which require the use of new and highly effective technologies to cure them. In this regard, the need to develop and implement new anti-TB drugs remains relevant, and the use of surgical methods of treating and diagnosing the disease is in demand. At the same time, changes in the approaches to the early diagnosis of tuberculosis with the use of immunological tests in risk groups and screening in children, along with a change in the approach to the use of fluorography, are key points in controlling the spread of infection [3 figures, bibliography — 57 references].

**Keywords:** tuberculosis, diagnosis, treatment, latent infection, drug resistance of mycobacteria.

Сегодня проблеме туберкулеза (ТБ) уделяется первостепенное внимание на общемировом уровне. Российская Федерация является признанным лидером в борьбе с ТБ, о чем 26 сентября 2018 года в Нью-Йорке на первом совещании Организации объединенных наций (ООН) с названием «United End End: неотложный глобальный ответ глобальной эпидемии» подчеркивалась необходимость немедленных действий по снижению уровня заболеваемости ТБ и по ликвидации заболевания во всем мире к 2030 году [42]. Перед всем сообществом поставлены глобальные цели: на 90% уменьшить абсолютное число смертей от ТБ, на 80% сократить показатель заболеваемости ТБ (новые случаи на 100 000 человек в год) по сравнению с 2015 годом [44, 53]. Совещание высокого уровня ООН было инициировано и подготовлено на Первой глобальной министерской конференции по вопросам прекращения ТБ, которая была проведена в ноябре 2017 года в Российской Федерации. В конференции приняли участие более 1000 участников, включая министров здравоохранения и других лидеров из 120 стран и более 800 партнеров, включая специалистов в области инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии. Результатом работы конференции стала «Московская декларация о борьбе с ТБ» [42].

Согласно данным мировой статистики, несмотря на принятые меры, начиная с 2010 года число новых случаев заболевания увеличилось до 10,4 миллионов и к 2017 году снизилось незначительно – до 10,0 миллионов случаев (рис. 1) [54, 55, 56].

Весьма незначительная динамика снижения смертности от ТБ отмечается за последние годы (рис. 2) [54–56].

Согласно данным статистики, большая часть больных ТБ проживает ныне в регионах Южной Африки (26,2%), Юго-Восточной Азии (45,6%), значительно меньше — в странах Восточно-Средиземноморского (7,2%), Европейского (3,1%) и Американского регионов. Согласно документам WHO, ТБ является одной из 10 ведущих причин смерти в мире, опережая по значимости и ВИЧ-инфекцию и малярию. В 2016 году умерло от этой болезни 1,8 миллиона человек (в том числе 0,4 миллиона человек с ВИЧ-инфекцией) [42].

Начиная с 2016 года, согласно глобальной стратегии WHO, поставлена цель остановить эпидемию ТБ. Данная стратегия, принятая Всемирной ассамблеей здравоохранения в мае 2014 года, определяет внедрение новых методов ранней диагностики ТБ, поддержку лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией и больных ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя, развитие новых методов профилактики заболева-

ния, что, возможно, позволит снизить к 2030 г. показатель смертности от ТБ (по сравнению с уровнем 2015 г.) на 90,0% и сократить число новых случаев заболевания на 80,0% [8]. Значимость поставленных задач была подчеркнута на Первой глобальной министерской конференции «Ликвидация ТБ в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход», которая прошла в Москве в ноябре 2017 года с участием специалистов из разных стран мира и на ассамблее Организации объединенных наций в сентябре 2018 года в Нью-Йорке [42].

В своем отчете «Оценка последствий реформирования здравоохранения за последние 10 лет» профессор О.Б. Нечаева указывает, что с 2008 г. по 2017 г. снизились основные показатели по ТБ в России: заболеваемость ТБ — с 85,1 до 48,3 на 100 000 населения (на 43,2%); заболеваемость ТБ детей 0–14 лет — с 15,3 до 9,7 на 100 000 детей (на 36,6%) (рост показателей заболеваемости ТБ детей в 2010–2012 гг. был обусловлен гипердиагностикой активности ТБ в связи с появлением в противотуберкулезных медицинских организациях компьютерных томографов); распространенность ТБ на окончание года — с 190,7 до 109,8 на 100 000 населения (на 42,4%); смертность от ТБ — с 17,9 до 6,4 на 100 000 населения (на 64,2%). Снижение показателей заболеваемости ТБ и смертности от ТБ происходит на фоне повышения охвата на-

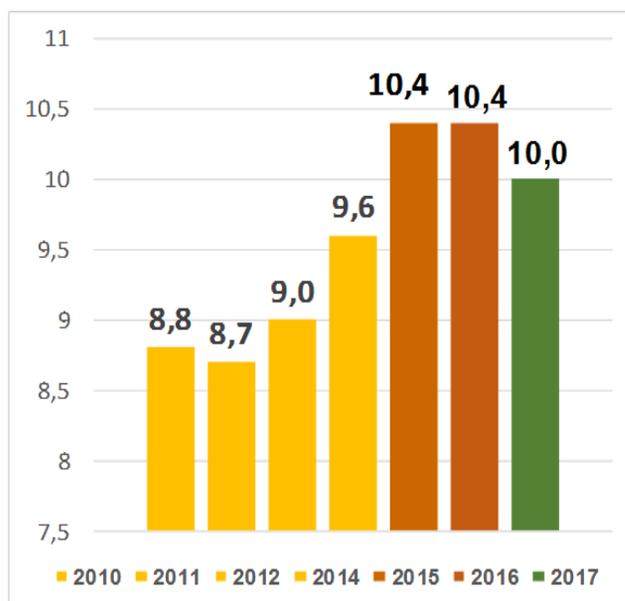


Рис. 1. Число новых случаев заболевания ТБ, по данным ВОЗ, за последние годы

селения профилактическими осмотрами на ТБ, разработок и внедрения современных клинических протоколов, порядков и стандартов медицинской помощи, учитывающих международный опыт, и как следствие, уменьшение числа запущенных форм ТБ среди впервые выявленных больных [26].

На фоне улучшения эпидемической ситуации особую тревогу вызывает рост пораженности ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя, так с 2009 г. (36,9%) по 2016 г. (46,6%) число таких больных выросло на 10%. К 2016 году отмечается рост заболеваемости ТБ со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с 4,0 на 100 000 населения в 2009 года до 5,6 на 100 000 населения [4–6, 8, 29].

Другую проблему представляют больные с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции. Смертность от ТБ у данного контингента пациентов продолжает катастрофически расти, что обусловлено не только низким уровнем ранней диагностики ТБ у ВИЧ-положительных лиц, но и высокой распространенностью ТБ в целом. Согласно данным ВОЗ, ВИЧ-положительный статус к 2015 году имело 500 564 человек, из них 15% составили больные ТБ. Около 400 тысяч человек в 2017 году умерли от туберкулезной инфекции [42].

В Российской Федерации благодаря принятым за последнее время мерам к 2017 г. удалось снизить уровень заболеваемости ТБ по сравнению с 2016 г. на 10,4% (с 53,3 до 48,3 на 100 000 населения), а за последние 10 лет — на 43,2% (см. выше), что сопровождается ростом доли ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя [8, 26].

Несмотря на некоторые успехи в борьбе с ТБ, согласно данным ВОЗ, Российская Федерация еще входит в число стран с наибольшим бременем ТБ по значению числа лиц, заболевших ТБ в течение года. В то же время в 2015 г. число заболевших в РФ составляло лишь 1,3% от оценки ВОЗ об-

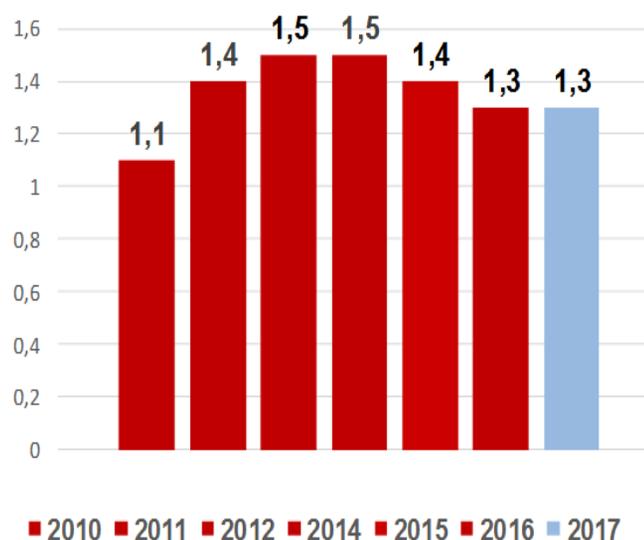


Рис. 2. Смертность от ТБ по данным ВОЗ за последние годы

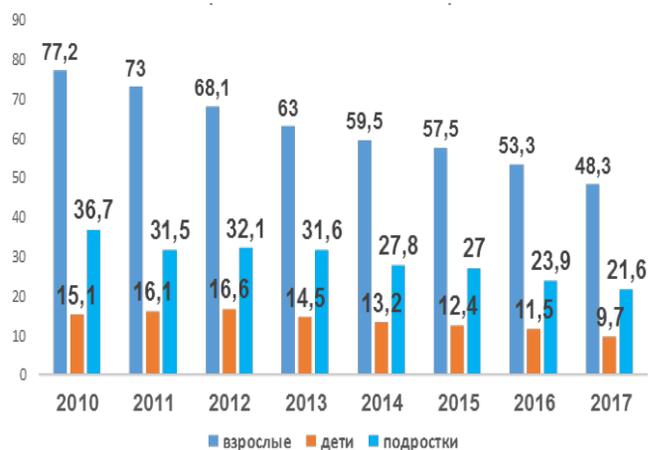


Рис. 3. Динамика заболеваемости ТБ в Российской Федерации с 2010 по 2017 годы на 100 000 тысяч населения

щего числа новых случаев и рецидивов ТБ (так называемых «инцидентных» случаев) в 30 странах с высоким бременем ТБ или 1,1% от всех «инцидентных» случаев ТБ в мире (от 10,4 млн) [42]. Помимо этого, по данным ВОЗ, число заболевших в России составляет 35,6% от всех заболевших в странах Европейского региона ВОЗ, где Российская Федерация входит в число 18 стран, в которых уменьшение заболеваемости ТБ является приоритетной задачей [54, 55].

По данным Федерального центра мониторинга ТБ, доля лиц с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции с 2009 по 2016 год возросла на 75,4% (с 5,7 до 10,0 на 100 тыс. населения), при этом 9167 человек умерли от ТБ [8], и только в 2017 году впервые за последние годы не было отмечено роста заболеваемости ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией [26].

Хотя некоторые исследователи указывают на относительно благополучную эпидемиологическую ситуацию по ТБ, темпы снижения заболеваемости следует признать недостаточными, так как они не позволят добиться целевых показателей к 2020 г. Говорить об эпидемиологическом благополучии по ТБ, как уточняют авторы, не позволяют еще как минимум два обстоятельства. Во-первых, остается низким охват взрослого населения профилактическим флюорографическим (ФЛГ) обследованием, составивший в 2014 г. во Владимирской, Калужской, Ленинградской, Московской областях и в г. Санкт-Петербурге менее 40%. Во-вторых, на достаточно высоком уровне остается риск инфицирования микобактериями (0,63%), что свидетельствует о напряженном эпидемическом процессе, поддерживаемом большим количеством бактериовыделителей. При этом, согласно последним данным, в Северо-Западном регионе в 85% случаев выделялись штаммы Beijing, которые в 38% случаев имели принадлежность к кластеру B0/W148. Расширение спектра лекарственной устойчивости микобактерий, особенно штамма Beijing, существенно снижает эффективность химиотерапии ТБ и способствует формированию качественно нового резервуара возбудителя [9, 41, 47].

Вопросы лекарственной устойчивости микобактерий и особенностей макроорганизма напрямую связаны с проведением этиотропной терапии у больных ТБ. Середина XX века была ознаменована открытием эффективных антибактериальных лекарственных средств для лечения ТБ. До этого времени осуществлялось лишь санаторное лечение, включавшее покой, свежий воздух и усиленное питание. Несмотря на получение определенного эффекта от такого лечения, долгосрочные результаты были неутешительными. Более 60% выписанных больных умирали от ТБ в течение шести лет [28]. Несколько улучшило лечение ТБ внедрение в практику хирургических методов, таких как искусственный пневмоторакс и торакопластика, вызывающих коллапс пораженных сегментов легкого и активацию легочных макрофагов под влиянием усиления в спавшемся легком процессов активного липидиэреза [39, 40].

Однако настоящий прорыв в лечении был получен после открытия стрептомицина в 1944 г. американскими учеными Ваксманом, Шатсом и Бьюджи, которые выделили *Streptomyces griseus* и получили мощный противотуберкулезный антибиотик. С открытия стрептомицина берет начало высокоэффективная противотуберкулезная химиотерапия, за что З. Ваксману в 1952 г. была вручена Нобелевская премия [35].

В настоящее время стало очевидным, что причиной формирования множественной лекарственной устойчивости штаммов микобактерий к препаратам и явилась сама химиотерапия [10].

Последние достижения в разработке новых лекарственных препаратов и схем дают надежду, что новые препараты будут эффективны и хорошо переноситься, а также будут способствовать сокращению сроков лечения ТБ.

В 2012–2013 годах в мире было представлено два новых противотуберкулезных препарата: бедаквилин и деламамид [42, 56]. Бедаквилин (группа диарилхинолинов) был одобрен на основании результатов клинических исследований, где подтвердилась эффективность и безопасность препарата. Полученные результаты послужили основанием для рекомендации включения бедаквилина в схему химиотерапии ТБ со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий [55].

Исследования, начатые еще в конце 80-х годов XX века сотрудниками лаборатории экспериментального ТБ Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии под руководством Т.И. Виноградовой (1994, 1999), позволили разработать и вывести на рынок новый отечественный противотуберкулезный препарат тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат (Трр или Перхлозон®), который был зарегистрирован в 2012 году (ЛП-001899 от 09.11.2012) [11, 35].

Сегодня уже доказано, что Перхлозон®, являясь тиосемикарбазоном нового поколения, оказывает бактериостатическое действие на микобактерии ТБ, обладает выраженным противотуберкулезным эффектом как в отношении лекарст-

венно чувствительных, так и лекарственно устойчивых штаммов микобактерий. За последние несколько лет были проведены исследования по изучению эффективности лечения больных ТБ легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, где исследовался спектр нежелательных реакций на фоне применения препарата, а также были разработаны рекомендации по их коррекции [25, 27, 52]. Ведутся исследования по направленной доставке препарата в очаги инфекции с использованием наночастиц, адресных иммуноглобулинов и макрофагов [53].

Хирургическое лечение на протяжении многих десятилетий является одним из этапов комплексного лечения больных ТБ. За последние годы в России были разработаны и внедрены не только первая в мире хирургическая классификация ТБ легких, но и методики проведения одномоментно-последовательных двусторонних резекций легких, трансплевральной реампутации культи главного бронха при легочно-бронхиальных свищах, пневмонэктомия в условиях эмпиемы плевры, обоснована тактика хирургического лечения больных с отягощенными и осложненными формами ТБ легких: амилоидозом, аспергиллезом, дыхательной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др. [2].

В связи с распространением ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя значение хирургического этапа лечения ТБ существенно возросло. В 2014 году по инициативе главного внештатного специалиста по торакальной хирургии профессора П.К. Яблонского был создан Международный консенсус по применению хирургических методов в комплексном лечении ТБ легких, поддержанный ВОЗ [48], в основу которого лег богатейший опыт Российской фтизиатрической школы, заложенной профессором Ю.М. Репиным. Результаты опубликованного в 2016 году обзора литературы также свидетельствуют об актуальности применения хирургического метода, особенно в случаях одностороннего ТБ легких, когда комбинированный подход может увеличить общую эффективность лечения до 75–98% [45].

Распространение ТБ со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя привело к необходимости внедрения новых хирургических методов лечения больных с различным распространением легочного процесса [20].

Применение мининвазивных технологий сопряжено с техническими особенностями, никогда ранее не применявшимися во фтизиатрии [18, 23]. За последние годы изучены возможности использования роботизированных технологий при лечении ТБ органов дыхания [36, 48]. Ранее проводились исследования, в которых были показаны преимущества робот-ассистированных операций перед видеоторакоскопией на примере больных с раком легкого, но эффективность и безопасность данной технологии в условиях инфекционной патологии органов дыхания не была доказана [45].

Внедрение робот-ассистированных операций позволяет снизить число осложнений в послеоперационном периоде, сократить восстановительный этап и повысить эффективность лечения. Результаты анализа эффективности и безопасности

робот-ассистированных лобэктомий свидетельствуют о возможности их применения при локальном ТБ легких. Наличие плевральных срощений не является противопоказанием для этой технологии: наоборот, роботизированный доступ позволяет успешно справиться с ними, даже при условии тотальной облитерации плевральной полости [40].

Проведенный анализ отдаленных результатов лечения больных двусторонним фиброзно-кавернозным ТБ легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, которым применялись различные виды хирургических вмешательств с учетом распространенности специфического процесса, показал, что благодаря выбранной тактике удалось повысить эффективность лечения до 80% [45].

По рекомендациям ВОЗ, для подтверждения ТБ необходимо обнаружение возбудителя в соответствующих биологических образцах. Новые, одобренные ВОЗ методы обнаружения различных форм микобактерий (молекулярные и немолекулярные, культивирование на жидких средах и люминесцентная микроскопия) в развивающихся странах уступают таким традиционным методам, как микроскопия мокроты, посева на твердые среды из-за более высокой стоимости и необходимости экспертных знаний для внедрения новых методик. Однако традиционные методы экономичны и способны идентифицировать ТБ инфекцию, хотя и требуют много времени и имеют низкую чувствительность в эндемичных по ВИЧ регионах, что ограничивает их применение [51, 54, 55].

При сравнении Xpert и микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) было продемонстрировано, что Xpert обеспечивает более быстрые, стабильные и точные результаты по сравнению с микроскопией мокроты [43]. В 2011 году ВОЗ одобрила новый быстрый автоматизированный метод ПЦР в режиме реального времени - анализ Xpert MTB/RIF (Xpert: Cepheid, Sunnyvale, CA) [50].

В настоящее время верификация диагноза ТБ происходит только в 45% случаев. В связи этим применение инвазивных технологий для диагностики ТБ в условиях тесного сотрудничества с патоморфологами, иммунологами и лабораторными службами позволяет верифицировать диагноз и проводить высокоэффективное лечение [18]. Определенные перспективы открывает создание меченых антимикобактериальных диагностических зондов на основе однодоменных мини-антител, способных легко проникать в ткани и сохранять специфичность при изменениях физико-химических условий, такие мини-антитела могут быть получены как иммунизацией животных семейства Верблюдовых, так и селекцией *in vitro* из фагмидных библиотек, созданных на основе к-ДНК лимфоцитов этих животных методом фагового дисплея [53].

Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции является одним из средств, рекомендованных ВОЗ для прекращения мировой эпидемии ТБ. В то время как страны с высоким уровнем дохода, такие как США и Канада, разрабатывают и внедряют программы для выявления и лечения латентной туберкулезной инфекции, развивающиеся страны, преимущественно, сконцентрированы на лечении активно-

го ТБ, что является для них более приоритетным. Согласно исследованиям, от 5 до 15% пациентов, недавно инфицированных *M. tuberculosis*, в течение 2 лет будут страдать активной формой ТБ, тогда как оставшиеся пациенты будут иметь риски развития латентной туберкулезной инфекции с возможностью реактивации процесса [55, 56]. Новое поколение тестов использует высокоспецифичные белки микобактерии ТБ для введения внутрикожным способом, например «С-Tb» (Statens Serum Institut, Дания) — новый тест для диагностики ТБ, содержащий антигены ESAT-6 и CFP-10. Другой продукт Диаскинтест (Generium Pharmaceutical, Россия) коммерчески доступен в России, Украине и Казахстане. Также имеется разработанный в Китае тест на основе ESAT-6 (ESAT-6 based skin test). Данные тесты требуют дальнейших исследований. Использование белков ESAT-6 и CFP-10 повышает специфичность теста, но снижает его чувствительность, что может затруднять применение данных тестов у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, в особенности на фоне иммуносупрессии, в частности ВИЧ-инфекции [21].

Изучению возможностей иммунологических методов и отечественного кожного Диаскинтеста® в диагностике туберкулезной инфекции посвящены последние исследования в России. Благодаря полученным данным, проба с Диаскинтестом® была успешно внедрена на всей территории Российской Федерации с рекомендацией проведения компьютерной томографии детям, у которых были получены положительные результаты теста [12, 17]. Также были разработаны, опубликованы и сегодня уже усовершенствованы клинические рекомендации по диагностике ТБ у детей и впервые в России — по диагностике латентной туберкулезной инфекции [1]. Проводится также изучение генетической предрасположенности детей к развитию заболевания, что в последующем позволит проводить наблюдение персонализированно [31].

Следующим этапом данного направления явилось изучение информативности тестов в сравнении с другими иммунологическими методами, признанными в мировой практике — тестами *in vitro* (ELISPOT и QuantiFERON Gold). Сегодня проба с Диаскинтестом® является признанным в мировой практике тестом, сопоставимым по своей информативности с тестами, проводимыми *in vitro* [7]. По мере снижения заболеваемости ТБ в мире прогрессивно нарастала частота сходного с ним гранулематозного хронического воспалительного заболевания — саркоидоза. Доказана необходимость применения иммунологических тестов нового поколения в дифференциальной диагностике ТБ и саркоидоза легких, в выявлении ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией [32, 33, 49]. Однако понимание низкой прогностической значимости тестов требует разработки новых методов определения активности ТБ, что является задачей современных исследований.

Рост частоты сочетанных ТБ и ВИЧ-инфекции обуславливает проведение исследований по лучевой диагностике заболеваний позвоночника и двигательной реабилитации спинальных больных, что стало наиболее актуальным на фоне роста пораженности ВИЧ-инфекцией [3, 19, 22, 24, 30, 46].

Рост коморбидности у больных туберкулезом приводит к необходимости изучения хронических заболеваний легких в структуре данного инфекционного заболевания и к необходимости коррекции функциональных нарушений легких. На формирование нарушений проходимости дыхательных путей влияют факторы, связанные как с туберкулезным процессом (длительность, характер заболевания, объем поражения, выраженность интоксикации, наличие специфических и неспецифических изменений бронхов), так и с наличием сопутствующих неспецифических заболеваний легких [13, 14].

Большинство пациентов с туберкулезом являются курильщиками, в связи с чем специфический процесс все чаще развивается на фоне хронической обструктивной болезни легких [15]. Благодаря проведенным исследованиям выявлена корреляционная связь между данными, полученными при импульсной осциллометрии, формой ТБ легких, длительностью заболевания, выраженностью одышки и объемом специфических изменений, определяемых по данным компьютерной томографии. В последние годы именно возможность проведения исследований функции внешнего дыхания у больных ТБ легких в предоперационный период позволила снизить возникновение послеоперационных осложнений, которые часто связаны с недооценкой клинико-функционального состояния больного в дооперационном периоде [13, 16].

Сегодня уже не вызывает сомнений необходимость борьбы с табакокурением, способствующим развитию заболеваний органов дыхания, в том числе ТБ, а также многих других форм патологии, в том числе — аутоиммунной, например, ревматоидного артрита [29, 34]. В соответствии с Рамочной конвенцией по борьбе против табака ВОЗ в России была разработана «Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы», которая была принята Правительством РФ 23 сентября 2010 года [37]. Сегодня доказано влияние различных факторов на инициацию отказа от табакокурения, на эффективность отказа и продолжительность воздержания от табака, гендерные особенности потребления табака, анализ пассивного курения и лечения никотиновой зависимости [38].

Таким образом, проблема туберкулеза остается все еще актуальной и привлекает внимание самых передовых областей биомедицины. Несмотря на предпринимаемые меры, число новых случаев заболевания снижается незначительно, так же как и доля заболевания в структуре смертности. Рост частоты сочетания с ВИЧ-инфекцией и коморбидности у больных ТБ создает еще большие трудности как для лечения, так и для диагностики заболевания. Распространение ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя, в особенности штамма Beijing, приводит к развитию тяжелых форм болезни, которые требуют применения новых и высокоэффективных технологий для их излечения. В связи с чем необходимость разработки и внедрения новых противотуберкулезных препаратов, средств их адресной доставки и тераностиков остается актуальной, а применение хирургических методов лечения и диагностики заболевания по-прежнему востребовано. При

этом изменение подходов в ранней диагностике ТБ с применением иммунологических тестов в группах риска и скрининга у детей, одновременно с изменением подхода в применении флюорографического исследования служат ключевыми моментами в контроле за распространением инфекции.

*Уведомление: работа поддержана грантом Правительства Российской Федерации (контракт 14.W03.31.0009, проект 15.34.3.2017.)*

*Авторы не имеют конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Клевно Н.И., Овсянкина Е.С., Мотанова Л.В., Поддубная Л.В., Тюрин И.Е., Чугаев Ю.П., Старшинова А.А., Корнева Н.В., Попкова Г.Г., Долженко Е.Н., Фатыхова Р.Х., Лугинова Е.Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2014: 23.
2. Аветисян А.О., Гришко А.Н. О Юрии Михайловиче Репине. Медицинский альянс. 2016; №1: 6–8.
3. Баулин И.А., Советова Н.А., Гаврилов П.В., Демиденко А.В., Тумасова Н.С., Макогонова М.Е. Туберкулезный спондилит. Принципы лучевой диагностики. Медицинский альянс. 2017; №2: 22–35.
4. Баласанянц Г.С. Развитие эпидемического процесса при туберкулезе: влияние внешних и внутренних факторов. Инфекция и иммунитет. Спец. выпуск. 2014: 13–17.
5. Беляева Е.Н., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Назаренко М.М., Сапожникова Н.В., Старшинова А.А. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Журнал Инфектологии. 2017; 9(4): 31–37.
6. Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Назаренко М.М., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Медицинский альянс. 2017; №4: 51–57.
7. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., Кирюхина Л.Д., Павлова М.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Цинзерлинг В.А., Яблонский П.К. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. Журнал инфектологии. 2015; 7(2): 98–104.
8. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(5): 7–16.
9. Васильева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких. Инфекция и иммунитет. 2016; 6(2): 179–183.
10. Вишневецкий Б.И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Лекция Б.И. Вишневецкий. Медицинский альянс. 2017; №1: 29–35.



11. Гушин А.С., Виноградова Т.И., Яблонский П.К., Батюнин Г.А., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Малыгин А.В. Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлората, способ его получения и способ лечения. Патент RU № 2423977.
12. Довгалик И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких. 2015; №1: 4–8.
13. Кирюхина Л.Д., Володич О.С., Гаврилов П.В., Савин И.Б., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Сапожникова Н.В., Яблонский П.К. Диффузионная способность легких у больных с ограниченным туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2015; № 7: 66–67.
14. Кирюхина Л.Д., Аветисян А.О., Володич О.С., Нефедова Н.Г., Марфина Г.Ю., Гаврилов П.В., Савин И.Б., Васильев И.В., Мосин И.В., Яблонский П.К. Функциональная характеристика внешнего дыхания у пациентов с двусторонним деструктивным туберкулезом легких, нуждающихся в комбинированном хирургическом лечении. Медицинский альянс. 2015; №1: 99–100.
15. Кирюхина Л.Д., Гаврилов П.В., Савин И.Б., Тамм О.А., Володич О.С., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Зильбер Э.К., Яблонский П.К. Вентиляционная и газообменная функция у больных с локальными формами туберкулеза легких. Пульмонология. 2013; №6: 65–68.
16. Кирюхина Л.Д., Гаврилов П.В., Михайлов Л.А., Володич О.С., Нефедова Н.Г., Зильбер Э.К., Яблонский П.К. Взаимосвязь функциональных нарушений респираторной системы со структурными изменениями в легких по данным компьютерной томографии у больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2015; 25(5): 574–580.
17. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Довгалик И.Ф. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2016; №6(94): 14–19.
18. Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Зайцев И.А., Новицкая, Т.А., Журавлев В.Ю., Арчакова Л.И., Аветисян А.О., Козак А.Р., Яблонский П.К. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения. Медицинский альянс. 2017; №2: 35–43.
19. Куклин Д.В., Беляков М.В., Дорофеев Л.А., Роднова И.Г., Мушкин А.Ю. Рецидивирующая хондросаркома позвоночника (клиническое наблюдение и обзор литературы). Медицинский альянс. 2017; №2: 65–74.
20. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор). Медицинский альянс. 2016; № 3: 20–23.
21. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Иммунологические тесты *in vitro* и *in vivo* в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016; № 1: 37–41.
22. Маламашин Д.Б., Зубрий О.Н., Журавлев В.Ю., Мушкин А.Ю. Нетуберкулезный микобактериальный спондилит у ребенка (редкое клиническое наблюдение). Медицинский альянс. 2017; №3: 64–71.
23. Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А., Соколов Е.Г., Яблонский П.К. Прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные). Медицинский альянс. 2018; №2: 61–69.
24. Мушкин А.Ю. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии как центр АОSpine. Медицинский альянс. 2017; №3: 8–10.
25. Николаева С.В. Опыт применения противотуберкулезного препарата Перхлзон у больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия. ТБ и болезни легких. 2015; № 10: 64–68.
26. Нечаева О.Б., Подымова А.С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России. Медицинский альянс. 2018; №1: 6–16.
27. Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулеза и болезни легких. 2015; № 12: 2–4.
28. Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И., Ершова Е.С., Чернохаева И.В., Истомина Е.В., Лушина О.В., Кадука А.Н. Эффективность лечения лекарственно устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда. Медицинский альянс. 2017; №3: 45–52.
29. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ; 2017: 428.
30. Сердобинцев М.С., Яблонский П.К., Соколов Е.Г., Сазонов К.А., Черновол Т.Е., Дьякова М.Е., Эсмедяева Д.С., Шувалова Е.В., Вишневский А.А., Олейник В.В., Черкасов А.Ю. Метаболические нарушения костной ткани у больных туберкулезным спондилитом и ВИЧ-инфекцией. Медицинский альянс. 2018; №3: 10–15.
31. Старшинова А.А., Корнева Н.В., Довгалик И.Ф., Павлова М.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Влияние аллелей гено типа HLA-DRB1\* на развитие туберкулеза у детей. Медицинская иммунология. 2015; 17(3): 275–280.
32. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Журнал Инфектологии. 2015; 7(3): 126–131.
33. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Довгалик И.Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакци-

- нации против туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(5): 46–52.
34. Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания. Медицинский альянс. 2016; №3: 73–77.
  35. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., Павлова М.В., Зильбер Э.К., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлосон». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18(1): 42–48.
  36. Яблонский П.К., Васильев И.В., Кирюхина Л.Д., Аветисян А.О., Володич О.С., Гаврилов П.В., Журавлев В.Ю., Кудряшов Г.Г., Ли В.Ф., Новицкая Т.А., Савин И.Б., Серезвин И.С., Соколов Е.Г., Соколова О.П., Сысоева В.В., Табанакова И.А. Непосредственные результаты пневмонэктомий у больных с односторонней локализацией деструктивного ТБ легких. Результаты проспективного нерандомизированного исследования. Медицинский альянс. 2017; №4: 103–112.
  37. Яблонский П.К., Суховская О.А. Роль антитабачной пропаганды в инициации отказа от табакокурения. Медицинский альянс. 2017; №2: 17–22.
  38. Яблонский П.К., Суховская О.А., Сапожникова Н.В., Смирнова М.А. Телефонное консультирование больных ТБом при отказе от табакокурения. Медицинский альянс. 2014; №3: 25–38.
  39. Яблонский П.К., Аветисян А.О., Чаусов А.В., Чернохаева И.В., Кирюхина Л.Д., Шляховой А.Б., Васильев И.В., Соколова О.П., Арчакова Л.И., Кудряшов Г.Г., И.А. Табанакова, Скибарь Н.Ю. Случай успешного хирургического лечения сочетания центрального плоскоклеточного рака легкого с прорастанием в предсердие и активного деструктивного туберкулеза легких с применением аппарата искусственного кровообращения. Медицинский альянс. 2018; №2: 77–86.
  40. Яблонский П.К., Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Аветисян А.О., Ушков А.Д., Соколова О.П. Эффективность и безопасность робот-ассистированных торакоскопических лобэктомий при туберкулезе легких. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(5): 28–35.
  41. Bespyatykh, J., Shitikov E., Butenko I., Altukhov I., Alexeev D., Mokrousov I., Dogonadze M., Zhuravlev V., Yablonsky P., Ilina E., Govorun V. Proteome analysis of the Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148 cluster. Scientific Reports (6, 28985); doi: 10.1038/srep28985.
  42. Global Tuberculosis Report 2018. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) ISBN 978-92-4-156564-6.
  43. Lee H.-S., Kee, S.-J., Shin, J.-H., Kwon, Y.-S., Chun, S., Lee, J. H., Suh, S.-P. (2018). Xpert MTB/RIF Assay as a Substitute for Smear Microscopy in an Intermediate Burden Setting. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. doi:10.1164/rccm.201804-0654oc.
  44. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, Spanevello A, Migliori GB. World Health Organization strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2016: 1-12.
  45. Marfina G., Vladimirov K., Avetisian A., Starshinova A, Kudriashov G., Sokolovich E., Yablonskii P. Bilateral cavitary multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017: 1–7.
  46. Merkulyeva N.S., Veshchitskiy A.A., Shkorbatova P.Yu., Shenkman B.S., Musienko P.E., Makarov F.N. Morphometric properties of dorsal Clarke's nuclei in rostral segments of lumbar portion of spinal cord in cat. Morfologi. 2016; 149(5): 797–804.
  47. Mokrousov I, Chernyaeva E, Vyazovaya A, Skiba Y, Solovieva N, Valcheva V, Levina K, Malakhova N, Jiao WW, Gomes LL, Suffys PN, Kütt M, Aitkhozhina N, Shen AD, Narvskaya O, Zhuravlev V. A rapid assay for detection of the epidemiologically important Central Asian/Russian strain of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype. J Clin Microbiol. 2017 Nov 15. pii: JCM.01551-17. doi: 10.1128/JCM.01551-17.
  48. The role of surgery in the treatment of pulmonary tb and multidrug and extensively drug resistant tb - 2014. (WHO) <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2014/>.
  49. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Panteleev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. International Journal of Mycobacteriology. 2018; №7(1): 32–39.
  50. Sulis G., Roggi A., Mattelli A., Raviglione M.C. Tuberculosis: Epidemiology and Control. Mediter J. Hematol Infect Dis. 2014; 6(1): e2014070.
  51. Schluger N. W. The Acid Fast Bacilli Smear: Hail and Farewell. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. doi:10.1164/rccm.201809-1772ed.
  52. Zellweger J.-P. Current options for the management of multidrug-resistant tuberculosis (review)/ Jean-Pierre Zellweger. Medical Alliance. 2017; №1: 22–28.
  53. Churilov L., Korzhikov-Vlakh V., Sinitsyna T., Polyakov D., Darashkevich O., Poida M., Platonova G., Vinogradova T., Utekhin V., Zabolotnykh N., Zinserling V., Yablonsky P., Urtti A., Tennikova T. Enhanced delivery of 4-thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in tuberculosis models with IgG functionalized poly(lactic acid) based particles. Pharmaceuticals, 2018; 10: [in press].
  54. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017/ <http://www.euro.who.int/tb/en/>.
  55. World Health Organization. Tuberculosis Report 2014. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) ISBN 978-92-4-156564-6.
  56. World Health Organization. Tuberculosis Report 2015. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) ISBN 978-92-4-156564-6.
  57. World Health Organization. Tuberculosis Report 2016. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) ISBN 978-92-4-156564-6.

## REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dovgalyuk I.F., Klevno N.I., Ovsyankina E.S., Motanova L.V., Poddubnaya L.V., Tyurin I.E., CHugaev YU.P., Starshinova A.A., Korneva N.V., Popkova G.G., Dolzhenko E.N., Fatyhova R.H., Luginova E.F. Federal'nye

- klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu latentnoj TBnoj infekcii u detej. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of latent TB infection in children]. Federal'naya ehlektronnaya medicinskaya biblioteka. 2014: 23. (In Russian).
2. Avetisyan A.O., Grishko A.N. O YUrii Mihajloviche Repine [About Yuri Mikhailovich Repin]. *Medicinskij al'yans*. 2016; №1: 6–8. (In Russian).
  3. Baulin I.A., Sovetova N.A., Gavrilov P.V., Demidenko A.V., Tumasova N.S., Makogonova M.E. TBnyj spondilit. Principy luchevoj diagnostiki. [Principles of radiation diagnosis]. *Medicinskij al'yans*. 2017; №2: 22–35. (In Russian).
  4. Balasanyanc, G.S. Razvitie ehpidemicheskogo processa pri TBe: vliyanie vneshnih i vnutrennih faktorov. [The development of the epidemic process in TB: the influence of external and internal factors]. *Infekciya i immunitet. Spec. vypusk*. 2014: 13–17. (In Russian).
  5. Belyaeva E.N., D'yakova M.E., EHsmedlyaeva D.S., Nazarenko M.M., Sapozhnikova N.V., Starshinova A.A. Markery vospalitel'nogo otveta u bol'nyh TBom legkih s lekarstvennoj ustojchivost'yu Mycobacterium tuberculosis. [Markers of the inflammatory response in Mycobacterium tuberculosis lung-resistant pulmonary TB patients]. *ZHurnal Infektologii*. 2017; 9(4): 31–37. (In Russian).
  6. Belyaeva E.N., CHernohaeva I.V., Sapozhnikova N.V., Nazarenko M.M., Starshinova A.A., YAblokskij P.K. Faktory, predraspolagayushchie k razvitiyu shirokoj lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij Tba. [Factors predisposing to the development of a broad drug resistance of Mycobacterium TB]. *Medicinskij al'yans*. 2017; №4: 51–57. (In Russian).
  7. Belokurov M.A., Starshinova A.A., ZHuravlev V.YU., Kiryuhina L.D., Pavlova M.V., CHernohaeva I.V., Archakova L.I., Cinzerling V.A., YAblokskij P.K. Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differencial'noj diagnostike sarkoidoza i Tba organov dyhaniya. [Possibilities of immunological methods in the differential diagnosis of sarcoidosis and respiratory TB in the respiratory system]. *ZHurnal infektologii*. 2015; 7(2): 98–104. (In Russian).
  8. Vasil'eva I.A., Bellilovskij E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global'nye otchety Vsemirnoj organizacii zdavoohraneniya po Tbu: formirovanie i interpretaciya. [World Health Organization Global TB Reports: Formation and Interpretation]. *TB i bolezni legkih*. 2017; 95(5): 7–16. (In Russian).
  9. Vasil'eva N.R., Vyazovaya A.A., ZHuravlev V.YU., Solov'eva N.S., Mokrousov I.V., Narvskaya O.V. Genotipy shtammov Mycobacterium tuberculosis s shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu i kliniko-ehpidemiologicheskie osobennosti Tba legkih. [Genotypes of Mycobacterium tuberculosis strains with extensive drug resistance and clinical and epidemiological features of pulmonary TB]. *Infekciya i immunitet*. 2016; 6(2): 179–183. (In Russian).
  10. Vishnevskij B.I. Lekarstvennaya ustojchivost' mikobakterij TB. [Drug resistance of mycobacteria TB]. *Lekciya B.I. Vishnevskij. Medicinskij al'yans*. 2017; №1: 29–35. (In Russian).
  11. Gushchin A.S., Vinogradova T.I., YAblokskij P.K., Batyunin G.A., Zabolotnyh N.V., Vasil'eva S.N., Malygin A.V. ProtivoTBnoe lekarstvennoe sredstvo na osnove 4-tioureidoimino-metilpiridiniya perhlorata, sposob ego polucheniya i sposob lecheniya. [Anti-tb drug on the basis of 4-thioureidoimino-methylpyridinium perchlorate, method of its production and method of treatment]. Patent RU № 2423977. (In Russian).
  12. Dovgalyuk I.F., Korneva N.V., Starshinova A.A., Ovchinnikova YU.EH., Anan'ev S.M. Kliniko-ehpidemiologicheskie osobennosti Tba u detej na territoriyah Severo-Zapadnogo regiona Rossii pri vnedrenii v diagnostiku Tba kozhnoj proby s Diaskintestom i komp'yuternoj tomografii. [Clinical and epidemiological features of TB in children in the territories of the North-Western region of Russia with the introduction of a skin test with Diaskintest and computed tomography in TB diagnosis]. *TB i bolezni legkih*. 2015; №1: 4–8. (In Russian).
  13. Kiryuhina L.D., Volodich O.S., Gavrilov P.V., Savin I.B., Pavlova M.V., Archakova L.I., Sapozhnikova N.V., YAblokskij P.K. Diffuzionnaya sposobnost' legkih u bol'nyh s ogranichennym TBom legkih. [Diffusion capacity of the lungs in patients with limited pulmonary TB]. *TB i bolezni legkih*. 2015; № 7: 66–67. (In Russian).
  14. Kiryuhina L.D., Avetisyan A.O., Volodich O.S., Nefedova N.G., Marfina G.YU., Gavrilov P.V., Savin I.B., Vasil'ev I.V., Mosin I.V., YAblokskij P.K. Funkcional'naya harakteristika vneshnego dyhaniya u pacientov s dvustoronnim destruktivnym TBom legkih, nuzhdayushchihya v kombinirovannom hirurgicheskom lechenii. [Functional characterization of external respiration in patients with bilateral destructive pulmonary TB in need of combined surgical treatment]. *Medicinskij al'yans*. 2015; №1: 99–100. (In Russian).
  15. Kiryuhina L.D., Gavrilov P.V., Savin I.B., Tamm O.A., Volodich O.S., Pavlova M.V., Archakova L.I., Zil'ber EH.K., YAblokskij P.K. Ventilyacionnaya i gazoobmennaya funkciya u bol'nyh s lokal'nymi formami Tba legkih. [Ventilation and gas exchange function in patients with local forms of pulmonary TB]. *Pul'monologiya*. 2013; №6: 65–68. (In Russian).
  16. Kiryuhina L.D., Gavrilov P.V., Mihajlov L.A., Volodich O.S., Nefedova N.G., Zil'ber EH.K., YAblokskij P.K. Vzaimosvyaz' funkcional'nyh narushenij respiratornoj sistemy so strukturnymi izmeneniyami v legkih po dannym komp'yuternoj tomografii u bol'nyh TBom legkih v sochetanii s hronicheskoj obstruktivnoj boleznyu legkih. [The relationship of functional disorders of the respiratory system with structural changes in the lungs according to computed tomography in patients with pulmonary TB in combination with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2015; 25(5): 574–580. (In Russian).
  17. Korneva N.V., Starshinova A.A., Anan'ev S.M., Ovchinnikova YU.EH., Dovgalyuk I.F. Prognosticheskie faktory razvitiya Tba u detej s latentnoj TBnoj infekciej. [Prognostic factors for the development of TB in children with latent TB infection]. *TB i bolezni legkih*. 2016; 6(94): 14–19. (In Russian).
  18. Kudryashov G.G., Vasil'ev I.V., Zajcev I.A., Novickaya, T.A., ZHuravlev V.YU., Archakova L.I., Avetisyan A.O., Kozak A.R., YAblokskij P.K. Ispol'zovanie transbronhial'noj aspiracii limfaticeskikh uzlov sredosteniya pod kontrolom ul'trazvukovogo issledovaniya v differencial'noj diagnostike TBnogo limfadenita u bol'nyh s limfadenopatiej sredosteniya. [The use of transbronchial aspiration of lymph nodes of the mediastinum under the control of ultrasound in the differential diagnosis of TB lymphadenitis in

- patients with mediastinal lymphadenopathy]. *Medicinskij al'yans*. 2017; №2: 35–43. (In Russian).
19. Kuklin D.V., Belyakov M.V., Dorofeev L.A., Rodnova I.G., Mushkin A.YU. Recidiviruyushchaya hondrosarkoma pozvonochnika (klinicheskoe nablyudenie i obzor literatury). [Recurrent spinal chondrosarcoma (clinical observation and literature review)]. *Medicinskij al'yans*. 2017; №2: 65–74. (In Russian).
  20. Luchkevich V.S., Hasanova E.A. Tendencii ehpidemicheskoy situacii po TBu v Rossii na sovremennom eh tape (obzor). [The trends of the epidemiological situation on TB in Russia at the present stage (review)]. *Medicinskij al'yans*. 2016; № 3: 20–23. (In Russian).
  21. Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M. Immunologicheskie testy in vitro i in vivo v diagnostike TBa u pacientov s VICH-infekciej v zavisimosti ot urovnya immunosupressii. [Immunological tests in vitro and in vivo in the diagnosis of TB in patients with HIV infection, depending on the level of immunosuppression]. *TB i social'no znachimye zabolevaniya*. 2016; № 1: 37–41. (In Russian).
  22. Malamashin D.B., Zubrij O.N., ZHuravlev V.YU., Mushkin A.YU. NeTBnyj mikobakterial'nyj spondilit u rebenka (redkoe klinicheskoe nablyudenie). [TUBBY mycobacterial spondylitis in a child (rare clinical observation)]. *Medicinskij al'yans*. 2017; №3: 64–71. (In Russian).
  23. Mamenko I.S., Vasil'ev I.V., Tabanakova I.A., Sokolovich E.G., Yablonskij P.K. Prizhiznennaya konfokal'naya lazernaya ehndomikroskopiya v diagnostike disseminirovannyh zabolevanij legkih (obzor literatury i sobstvennye dannye). [Intravital confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of disseminated lung diseases (literature review and own data)]. *Medicinskij al'yans*. 2018; №2: 61–69. (In Russian).
  24. Mushkin A.YU. Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij institut ftiziopul'monologii kak centr AOSpine. [St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology as the center of AOSpine]. *Medicinskij al'yans*. 2017; №3: 8–10. (In Russian).
  25. Nikolaeva S.V. Opyt primeneniya protivotBnogo preparata Perhlozon u bol'nyh TBom so mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu v Respublike Buryatiya. [Experience with the use of the anti-TB drug Perchlozone in patients with multidrug-resistant TB in the Republic of Buryatia]. *TB i bolezni legkih*. 2015; № 10: 64–68. (In Russian).
  26. Nechaeva O.B., Podymova A.S. Vliyanie VICH-infekcii na demograficheskuyu situaciyu v Rossii. [The impact of HIV infection on the demographic situation in Russia]. *Medicinskij al'yans*. 2018; №1: 6–16. (In Russian).
  27. Pavlova M.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernohaeva I.V., Archakova L.I., Yablonskij P.K. EHffektivnost' kompleksnoj terapii i vozmozhnye nezhelatel'nye reakcii pri lechenii TBa legkih so mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vzbuditelya. [The effectiveness of complex therapy and possible adverse reactions in the treatment of TB of the lungs with multidrug-resistant pathogen]. *TB i bolezni legkih*. 2015; № 12: 2–4. (In Russian).
  28. Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I., Ershova E.S., Chernohaeva I.V., Istomina E.V., Lushina O.V., Kaduka A.N. EHffektivnost' lecheniya lekarstvenno ustojchivogo TBa legkih s ispol'zovaniem preparatov tret'ego ryada. [Treatment efficacy of drug-resistant pulmonary TB using third-line drugs]. *Medicinskij al'yans*. 2017; №3: 45–52. (In Russian).
  29. Rukovodstvo po autoimmunnym zabolevaniyam dlya vrachej obshchej praktiki. [Guide to autoimmune diseases for general practitioners]. Pod red. I. SHenfel'da, P.L. Meroni, L.P. CHurilova. SPb.: Medkniga-EHLBI; 2017: 428. (In Russian).
  30. Serdobincev M.S., Yablonskij P.K., Sokolovich E.G., Sazonov K.A., Chernovol T.E., D'yakova M.E., EHsmedlyaeva D.S., SHuvalova E.V., Vishnevskij A.A., Olejnik V.V., CHerkasov A.YU. Metabolicheskie narusheniya kostnoj tkani u bol'nyh TBnym spondilitom i VICH-infekciej. [Metabolic disorders of bone tissue in patients with TB spondylitis and HIV infection]. *Medicinskij al'yans*. 2018; №3: 10–15. (In Russian).
  31. Starshinova A.A., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F., Pavlova M.V., Pavlova I.E., Bubnova L.N. Vliyanie allelej genotipa HLA-DRB1\* na razvitie TBa u detej. [The influence of alleles of the genotype HLA-DRB1\* on the development of TB in children]. *Medicinskaya immunologiya*. 2015; 17(3): 275–280. (In Russian).
  32. Starshinova A.A., Panteleev A.M., Vasil'eva E.V., Manina V.V., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V. Primenenie sovremennyh immunologicheskikh metodov v diagnostike TBa u pacientov s VICH-infekciej. [The use of modern immunological methods in the diagnosis of TB in patients with HIV infection]. *ZHurnal Infektologii*. 2015; 7(3): 126–131. (In Russian).
  33. Starshinova A.A., Anan'ev S.M., Ovchinnikova YU.EH., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Rezul'taty primeneniya immunologicheskikh testov novogo pokoleniya u detej v usloviyah massovoj vakcinacii protiv TBa. [The results of the use of immunological tests of a new generation in children under conditions of mass vaccination against TB]. *TB i bolezni legkih*. 2017; 95(5): 46–52. (In Russian).
  34. Titova O.N., Kulikov V.D., Suhovskaya O.A. Passivnoe kurenie i bolezni organov dyhaniya. [Passive smoking and respiratory diseases]. *Medicinskij al'yans*. 2016; №3: 73–77. (In Russian).
  35. Yablonskij P.K., Vinogradova T.I., Levashev YU.N., Pavlova M.V., Zil'ber EH.K., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernohaeva I.V., Archakova L.I., Zabolotnyh N.V., Vitovskaya M.L. Doklinicheskie i klinicheskie issledovaniya novogo protivotBnogo preparata «Perhlozon». [Preclinical and clinical studies of a new anti-TB drug Perchlozon]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2016; 18(1): 42–48. (In Russian).
  36. Yablonskij P.K., Vasil'ev I.V., Kiryuhina L.D., Avetisyan A.O., Volodich O.S., Gavrilov P.V., ZHuravlev V.YU., Kudryashov G.G., Li V.F., Novickaya T.A., Savin I.B., Serezvin I.S., Sokolovich E.G., Sokolova O.P., Sysoeva V.V., Tabanakova I.A. Neposredstvennye rezul'taty pnevmonektomij u bol'nyh s odnostoronnej lokalizaciej destruktivnogo TBa legkih. Rezul'taty prospektivnogo nerandomizirovannogo issledovaniya. [The direct results of pneumonectomy in patients with unilateral localization of destructive pulmonary TB. Results of a prospective non-randomized study]. *Medicinskij al'yans*. 2017; №4: 103–112. (In Russian).
  37. Yablonskij P.K., Suhovskaya O.A. Rol' antitabachnoj propagandy v iniciacii otkaza ot tabakokurenija. [The role of anti-tobacco propaganda in the initiation of tobacco cessation]. *Medicinskij al'yans*. 2017; 2: 17–22. (In Russian).

38. Yablonskij P.K., Suhovskaya O.A., Sapozhnikova N.V., Smirnova M.A. Telefonnoe konsul'tirovanie bol'nyh TBom pri otkaze ot tabakokureniya. [Telephone counseling for TB patients with tobacco cessation]. *Medicinskij al'yans*. 2014; №3: 25–38. (In Russian).
39. Yablonskij P.K., Avetisyan A.O., CHausov A.V., CHernohaeva I.V., Kiryuhina L.D., SHlyahovoj A.B., Vasil'ev I.V., Sokolova O.P., Archakova L.I., Kudryashov G.G., I.A. Tabanakova, Skibar' N.YU. Sluchaj uspešnogo hirurgičeskogo lecheniya sochetaniya central'nogo plaskokletočnogo raka legkogo s prorastaniem v predserdie i aktivnogo destruktivnogo TBa legkih s primeneniem apparata iskusstvennogo krovoobrashčeniya. [A case of successful surgical treatment of a combination of central squamous cell lung cancer with germination in the atrium and active destructive pulmonary TB using a cardiopulmonary bypass]. *Medicinskij al'yans*. 2018; 2: 77–86. (In Russian).
40. Yablonskij P.K., Kudryashov G.G., Vasil'ev I.V., Avetisyan A.O., Ushkov A.D., Sokolova O.P. EHffektivnost' i bezopasnost' robot-assistirovannyh torakoskopicheskikh lobektomij pri TBe legkih. [Efficacy and safety of robot-assisted thoracoscopic lobectomy for pulmonary TB]. *TB i bolezni legkih*. 2018; 96(5): 28–35. (In Russian).
41. Bespyatykh, J., Shitikov E., Butenko I., Altukhov I., Alexeev D., Mokrousov I., Dogonadze M., Zhuravlev V., Yablonsky P., Ilina E., Govorun V. Proteome analysis of the Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148 cluster. *Scientific Reports* (6, 28985); doi: 10.1038/srep28985.
42. Global Tuberculosis Report 2018. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) ISBN 978-92-4-156564-6.
43. Lee H.-S., Kee, S.-J., Shin, J.-H., Kwon, Y.-S., Chun, S., Lee, J. H., Suh, S.-P. (2018). Xpert MTB/RIF Assay as a Substitute for Smear Microscopy in an Intermediate Burden Setting. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/rccm.201804-0654oc.
44. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, Spanevello A, Migliori GB. World Health Organization strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*; 2016: 1–12.
45. Marfina G., Vladimirov K., Avetisyan A., Starshinova A, Kudriashov G., Sokolovich E., Yablonskii P. Bilateral cavitary multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017: 1–7.
46. Merkul'yeva N.S., Veshchitskiy A.A., Shkorbatova P.Yu., Shenkman B.S., Musienko P.E., Makarov F.N. Morphometric properties of dorsal Clarke's nuclei in rostral segments of lumbar portion of spinal cord in cat. *Morfologi*. 2016; 149(5): 797–804.
47. Mokrousov I, Chernyaeva E, Vyazovaya A, Skiba Y, Solovieva N, Valcheva V, Levina K, Malakhova N, Jiao WW, Gomes LL, Suffys PN, Kütt M, Aitkhozhina N, Shen AD, Narvskaya O, Zhuravlev V. A rapid assay for detection of the epidemiologically important Central Asian/Russian strain of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype. *J Clin Microbiol*. 2017 Nov 15. pii: JCM.01551-17. doi: 10.1128/JCM.01551-17.
48. The role of surgery in the treatment of pulmonary tb and multidrug and extensively drug resistant tb - 2014. (WHO) <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2014/>.
49. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Panteleev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018; 7(1): 32–39.
50. Sulis G., Roggi A., Mattelli A., Raviglione M.C. Tuberculosis: Epidemiology and Control. *Mediterr J. Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1): e2014070.
51. Schluger, N. W. The Acid Fast Bacilli Smear: Hail and Farewell. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/rccm.201809-1772ed.
52. Zellweger J.-P. Current options for the management of multidrug-resistant tuberculosis (review). Jean-Pierre Zellweger. *Medicinskij al'yans*. 2017; №1: 22–28.
53. Churilov L., Korzhikov-Vlakh V., Sinitsyna T., Polyakov D., Darashkevich O., Poida M., Platonova G., Vinogradova T., Utekhin V., Zabolotnykh N., Zinserling V., Yablonsky P., Urtti A., Tennikova T. Enhanced delivery of 4-thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in tuberculosis models with IgG functionalized poly(lactic acid) based particles. *Pharmaceutics*, 2018; 10: [in press].
54. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017/ <http://www.euro.who.int/tb/en/>.
55. World Health Organization. Tuberculosis Report 2014. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) ISBN 978-92-4-156564-6.
56. World Health Organization. Tuberculosis Report 2015. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) ISBN 978-92-4-156564-6.
57. World Health Organization. Tuberculosis Report 2016. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) ISBN 978-92-4-156564-6.